



Agencja Oceny Technologii Medycznych
Wydział Oceny Technologii Medycznych

**Profilaktyka ostrego odrzucenia przeszczepu
u dorosłych pacjentów, którzy otrzymali
allogeniczny przeszczep nerki przy wykorzystaniu
produktu leczniczego acidum mycophenolicum
(Myfortic®)**

ocena efektywności klinicznej i bezpieczeństwa

Raport Nr: AOTM-OT-0352

Warszawa, grudzień 2011

W przygotowaniu oceny raportu ws. oceny świadczenia opieki zdrowotnej udział wzięli pracownicy Działu Raportów i Oceny Raportów Wydziału Oceny Technologii Medycznych AOTM: [REDACTED]

Osoby uczestniczące w pracach nad oceną świadczenia opieki zdrowotnej zadeklarowały brak konfliktu interesów.

W toku prac występowało o opinię do następujących ekspertów klinicznych:

[REDACTED]

Otrzymano opinie od ekspertów, których nazwiska są pogrubione.

Po zapoznaniu się z przedstawionym konfliktem interesów, decyzją Dyrektora OT opinia następujących ekspertów została dopuszczona do procesu oceny przedmiotowego zagadnienia:

[REDACTED]

Zastosowane skróty:

Ustawa – Ustawa o zmianie ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych oraz ustawy o cenach (Dz.U. z 2009 r. nr 118 poz. 989)

Rozporządzenie – Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 22 grudnia 2009 r. w sprawie przygotowania raportu w sprawie oceny świadczenia opieki zdrowotnej i oceny raportu w sprawie oceny leku lub wyrobu medycznego (DZ.U. z 2009 r. nr 222 poz. 1773)

Wytyczne – „Wytyczne oceny technologii medycznych” wprowadzone Zarządzeniem Prezesa AOTM nr 1/2010 z 4.01.2010 r., stanowiące podsumowanie uznawanych przez społeczność międzynarodową wymagań dotyczących przeprowadzania oceny świadczeń opieki zdrowotnej

AZA – azatiopryna

CNI - inhibitory kalcyneuryny

CsA - cyklosporyna

EVERL – everolimus

GS – glikokortykosteroidy

MMF – mykofenolan mofetylu

MP – metylprednizolon

MPA – kwas mykofenolowy

MPS/ EC-MPS – mykofenolan sodu

PLB - placebo

SRL – syrolimus

TAC – takrolimus

Spis treści

Profilaktyka ostrego odrzucenia przeszczepu u dorosłych pacjentów, którzy otrzymali allogeniczny przeszczep nerki przy wykorzystaniu produktu leczniczego <i>acidum mycophenolicum</i> (Myfortic®)	1
1. Podstawowe informacje o wniosku	5
2. Problem decyzyjny	7
2.1. Problem zdrowotny.....	8
2.1.1. Skutki następstw choroby lub stanu zdrowia.....	9
2.2. Opis świadczenia opieki zdrowotnej	9
2.2.1. Wpływ świadczenia na stan zdrowia obywateli	9
2.2.2. Opis świadczeń alternatywnych.....	10
2.2.3. Liczebność populacji wnioskowanej	13
2.3. Interwencje wnioskowane i komparatory	14
2.3.1. Interwencje	14
2.3.1.1. Zagadnienia rejestracyjne	15
2.3.1.2. Wskazania zarejestrowane.....	15
2.3.1.3. Wskazania, których dotyczy wnioski.....	15
2.3.1.4. Wskazania, w których stosowanie technologii jest akceptowalne klinicznie	15
2.3.1.5. Dotychczasowe postępowanie administracyjne w Polsce z technologią wnioskowaną	15
2.3.2. Komparatory	16
2.3.2.1. Interwencje stosowane obecnie w Polsce w danej chorobie, stanie zdrowia lub wskazaniu	16
2.3.2.2. Interwencje, które zgodnie z aktualną wiedzą medyczną mogą zastąpić wnioskowaną interwencję	17
2.3.2.3. Najtańsza interwencja stosowana w danej chorobie, stanie zdrowia lub wskazaniu w Polsce	18
2.3.2.4. Najskuteczniejsza interwencja stosowana w danej chorobie, stanie zdrowia lub wskazaniu w Polsce.....	18
2.3.2.5. Interwencja rekomendowana w wytycznych postępowania klinicznego w danej chorobie, stanie zdrowia lub wskazaniu w Polsce	18
2.3.2.6. Interwencje podlegające wcześniej ocenie w Agencji, które wiążą się merytorycznie z dokonywaną oceną.....	19
3. Opinie ekspertów	21
4. Rekomendacje dotyczące technologii wnioskowanej.....	23
4.1. Rekomendacje kliniczne	23
4.2. Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych.....	25
5. Finansowanie ze środków publicznych	26
5.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce	26
5.2. Stan finansowania technologii wnioskowanej ze środków publicznych w innych krajach	29
6. Wskazanie dowodów naukowych.....	31
6.1. Analiza kliniczna	31
6.1.1. Metodologia analizy klinicznej.....	31
6.1.2. Kompletność dowodów naukowych, poziom wiarygodności oraz zgodność z Wytycznymi.....	33
6.1.3. Wyniki analizy klinicznej	34
6.1.3.1. Skuteczność (efektywność) kliniczna	34

6.1.3.1.1.	Informacje z raportu	34
6.1.3.1.2.	Inne odnalezione informacje.....	37
6.1.3.2.	Bezpieczeństwo	37
6.1.3.2.1.	Informacje z raportu	37
6.1.3.2.2.	Inne odnalezione informacje.....	44
7.	Podsumowanie	47
7.1.	Przesłanki finansowania podane w stanowiskach eksperckich.....	47
7.2.	Kluczowe informacje i wnioski z raportu	47
8.	Piśmiennictwo	49
9.	Załączniki	52

1. Podstawowe informacje o wniosku

Data wpłynięcia zlecenia do AOTM (RR-MM-DD) i znak pisma zlecającego 2010-03-29; MZ-PLE-460-8365-232/GB/10

Termin wydania rekomendacji na zlecenie Ministra Zdrowia (RR-MM-DD) 2011-12-28

Pełna nazwa świadczenia opieki zdrowotnej (z pisma zlecającego) „profilaktyka ostrego odrzucenia przeszczepu u dorosłych pacjentów, którzy otrzymali allogeniczny przeszczep nerki przy wykorzystaniu produktu leczniczego acidum mycophenolicum (Myfortic®)”

Typ zlecenia (w razie niesprecyzowania w zleceniu odznaczyć obie opcje):

- o usunięcie danego świadczenia opieki zdrowotnej z wykazu świadczeń gwarantowanych – na podstawie art. 31e ust. 3 pkt. 3a Ustawy
- o zmianę poziomu lub sposobu finansowania, lub warunków realizacji świadczenia gwarantowanego – na podstawie art. 31e ust. 3 pkt. 3b Ustawy

Zlecenie dotyczy świadczenia gwarantowanego z zakresu (art. 15 ust. 2)

- podstawowej opieki zdrowotnej
- ambulatoryjnej opieki specjalistycznej
- leczenia szpitalnego
- opieki psychiatrycznej i leczenia uzależnień
- rehabilitacji leczniczej
- świadczeń pielęgnacyjnych i opiekuńczych w ramach opieki długoterminowej
- leczenia stomatologicznego
- lecznictwa uzdrowiskowego
- zaopatrzenia w wyroby medyczne będące przedmiotami ortopedycznymi oraz środki pomocnicze
- ratownictwa medycznego
- opieki paliatywnej i hospicyjnej
- świadczeń wysokospecjalistycznych
- programów zdrowotnych
 - w tym: terapeutycznych programów zdrowotnych NFZ

x leków

Podstawa zlecenia (w przypadku braku informacji pozostawić bez zaznaczenia)

- zlecenie Ministra Zdrowia złożone z urzędu
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek stowarzyszenia będącego zgodnie z postanowieniami statutu towarzystwem naukowym o zasięgu krajowym – za pośrednictwem konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek stowarzyszenia lub fundacji, których celem statutowym jest ochrona praw pacjenta – za pośrednictwem konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej

Oznaczenie i siedziba podmiotu, na wniosek którego Minister Zdrowia wydaje zlecenie (jeśli dotyczy)

Nie dotyczy

Uzasadnienie wskazujące wpływ danego świadczenia opieki zdrowotnej na stan zdrowia obywateli i skutki finansowe dla systemu ochrony zdrowia

Nie dotyczy

Data sporządzenia wniosku

Nie dotyczy

Wykaz załączonych do wniosku dokumentów potwierdzających zasadność wniosku

Nie dotyczy

Wnioskowana technologia medyczna:

acidum mycophenolicum (Myfortic®)

Do finansowania we wskazaniu (choroba lub stan kliniczny wymienione przez wnioskodawcę we wniosku):

profilaktyka ostrego odrzucenia przeszczepu u dorosłych pacjentów, którzy otrzymali allogeniczny przeszczep nerki

Wnioskodawca (pierwotny):

Minister Zdrowia

Producent/podmiot odpowiedzialny dla wnioskowanej technologii:

Novartis Poland Sp. z o. o.

Producenci/podmioty odpowiedzialne dla komparatorów:

1. **CELLCEPT** – F.HOFFMANN LA ROCHE LTD, SZWAJCARIA
2. **MYFENAX** – TEVA PHARMA B.V., HOLANDIA
3. **MYCOPHENOLATE MOFETIL APOTEX** – APOTEX EUROPE B.V., HOLANDIA
4. **PROGRAF** - ASTELLAS PHARMA SP. Z O.O., POLSKA
5. **ADVAGRAF** - ASTELLAS PHARMA EUROPE BV, HOLANDIA
6. **IMURAN** - ASPEN EUROPE GMBH, NIEMCY
7. **IMMUNOPRIN** - EBWE PHARMA GMBH NFG. KG, AUSTRIA
8. **AZATHIOPRINE VIS** - VIS ZAKŁADY CHEM-FARM. SP. Z O.O., POLSKA
9. **EQUORAL** - TEVA PHARMACEUTICALS POLSKA SP. Z O. O., POLSKA
10. **SANDIMMUN NEORAL** - NOVARTIS PHARMA GMBH, NIEMCY
11. **CERTICAN** - NOVARTIS PHARMA GMBH, NIEMCY
12. **RAPAMUNE** - WYETH LEDERLE PHARMA GMBH, AUSTRIA

2.1. 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.

Źródło: Polskie Towarzystwo Transplantacyjne. Durlik M, Rowiński W (red.): Zalecenia dotyczące leczenia immunosupresyjnego po przeszczepieniu narządów unaczynionych. 2010 (AW-11)

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. Wśród objawów wymienia się wzrost kreatyninemii o $>10\text{-}25\%$ w ciągu 1-2 dni, któremu może towarzyszyć zmniejszenie diurezy, ból w okolicy przeszczepu, stan podgorączkowy, wzrost ciśnienia tętniczego. USG uwidacznia obrzęk piramid oraz zwiększenie pulsacyjności naczyń i oporu przepływu w badaniu dopplerowskim. W rozpoznaniu różnicowym należy wykluczyć zaburzenie przepływu krwi, utrudnienie odpływu moczu, neurotoksyczne działanie leków, śródmiąższowe bakteryjne i niebakteryjne zapalenie nerki przeszczepionej, nefropatię BK, mikroangiopatię zakrzepową. Leczenie ostrego odrzucenia polega na podaniu 3-5 impulsów 250-1000 mg metyloprednizolu *i.v.* Brak poprawy czynności przeszczepu uznaje się za tzw. odrzucenie steroidooporne, które można leczyć ATG. Po opanowaniu procesu odrzucania należy zwiększyć podstawową dawkę leków immunosupresyjnych, a także rozważyć zamianę cyklosporyny A na takrolimus i azatiopryny na mykofenolan mofetylu.

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

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

Źródło: 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.

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.

Źródło: Polskie Towarzystwo Transplantacyjne. Durlik M, Rowiński W (red.): Zalecenia dotyczące leczenia immunosupresyjnego po przeszczepieniu narządów unaczynionych. 2010 (AW-11)

2.1.1. Skutki następstw choroby lub stanu zdrowia

Według stanowisk eksperckich:

[REDACTED]

Opinia [REDACTED] w sprawie:

Istotności następstw choroby lub stanu zdrowotnego:

- Przedwczesny zgon;

Uzasadnienie: „Przeszczepienie narządów jest ratującym życie. Immunosupresja jest konieczna do zachowania czynności przeszczepu. Niewprowadzenie w/w technologii oznacza przedwczesny zgon.”

Opinia [REDACTED] w sprawie:

Istotności następstw choroby lub stanu zdrowotnego:

- Przedwczesny zgon;

Opinia [REDACTED] w sprawie:

Istotności następstw choroby lub stanu zdrowotnego:

- Przedwczesny zgon;
- Niezdolność do samodzielnej egzystencji;
- Niezdolność do pracy (trwała albo przejściowa, całkowita albo częściowa);
- Przewlekłe cierpienie lub przewlekła choroba;
- Obniżenie jakości życia (trwale albo przejściowe) w mechanizmie innym niż podany powyżej;

Źródło: załączniki AW-7, AW-8, AW-9

2.2. Opis świadczenia opieki zdrowotnej

2.2.1. Wpływ świadczenia na stan zdrowia obywateli

Według stanowisk eksperckich:

[REDACTED]

Opinia [REDACTED] w sprawie:

Istotności wnioskowanej technologii medycznej:

- Ratująca życie i prowadząca do poprawy stanu zdrowia;

Uzasadnienie: „Zabieg przeszczepienia nerki przedłuża życie, zapewnia jego lepszą jakość i jest w przewlekłej opiece tańszy w porównaniu z dializoterapią. Warunkiem zachowania czynności przeszczepu jest stałe, adekwatne leczenie immunosupresyjne. MPS jest lekiem stosowanym w podstawowych schematach immunosupresji zapobiegających procesowi odrzucenia przeszczepu. Może być kojarzony z

każdą grupą leków immunosupresyjnych: glikokortykosteroidami, inhibitorami kalcyneuryny, inhibitorami sygnału proliferacji (inhibitory mTOR).”

Opinia [REDAKTOWANE] w sprawie:

Istotności wnioskowanej technologii medycznej:

- Ratująca życie i prowadząca do poprawy stanu zdrowia;

Uzasadnienie: „Przeszczepienie nerki jest zabiegiem przedłużającym życie chorych na schyłkową niewydolność nerek i poprawiającym jego jakość w stosunku do alternatywnej dializoterapii”.

Opinia [REDAKTOWANE] w sprawie:

Istotności wnioskowanej technologii medycznej:

- Ratująca życie i prowadząca do poprawy stanu zdrowia;

Źródło: załączniki AW-7, AW-8, AW-9

2.2.2. Opis świadczeń alternatywnych

IMMUNOSUPRESJA U DOROSŁYCH

Przeszczepienie nerki

Standardowy schemat to schemat trójlekowy:

inhibitor kalcyneuryny + lek antyproliferacyjny + GS

Najczęściej: Prograf(TAC)/ Advagraf(TAC)/ Neoral(CsA) + CellCept(MMF)/ **Myfortic (MPS)** + GS

Jego stosowanie zapewnia roczne przeżycie przeszczepu w 90–95% i częstość epizodów ostrego odrzucania nie przekraczającą 20%.

Najczęściej stosowane schematy leczenia to połączenie takrolimusu z mykofenolanem mofetylu z lub bez steroidów. Rzadziej stosowana jest cyklosporyna. Ze względu na wpływ cyklosporyny na krążenie wątrobowo-jelitowe MPA ekspozycja na CellCept w schamacie z cyklosporyną jest niższa niż przy leczeniu takrolimusem.

Schematy czterolekowe wykorzystywane są u chorych większego ryzyka immunologicznego, oraz po przeszczepieniu trzustki i nerki. Stosuje się leczenie indukcyjne środkami powodującymi deplecję limfocytów (przeciwciała poliklonalne lub monoklonalne) lub środkami blokującymi receptor dla interleukiny 2 (przeciwciało monoklonalne) oraz skojarzone podawanie trzech leków:

Advagraf(TAC)/ Prograf(TAC)/ Neoral (CsA) + CellCept(MMF)/**Myfortic(MPS)** + GS

lub rzadziej

Advagraf(TAC) /Prograf(TAC) /Neoral + Rapamune(SRL)/ Certican(EVERL) + GS

Inne protokoły immunosupresji:

Neoral (CsA) + AZA + GS

Advagraf(TAC)/ Prograf (TAC) + AZA + GS

Neoral(CsA)/ Prograf(TAC)/ Advagraf(TAC) + Certican(EVERL) + GS z lub bez indukcji (Simulect)

Advagraf(TAC)/ Prograf (TAC) + Rapamune(SRL) + GS

Indukcja + **Rapamune(SRL)** + CellCept(MMF)/ **Myfortic(MPS)** + GS

Indukcja + Certican(EVERL) + CellCept(MMF)/ **Myfortic(MPS)** + GS

Protokoły uzupełniające:

Leczenie ze stosowaniem inhibitorów kalcyneuryny

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

Immunosupresja bez leków hamujących podziały komórkowe. Jeśli nie można stosować CellCeptu/Myforticu, AZA ani też Rapamune/Certicanu z powodu mielotoksyczności, należy do indukcji użyć basiliximab. Stosuje się wówczas Simulect + Neoral/Prograf/Advagraf + GS.

Leczenie z wyłączeniem inhibitorów kalcyneuryny (CNI)

W chwili obecnej nie zaleca się schematów *de novo* bez inhibitorów kalcyneuryny (KDIGO 2009, 2B). Nie należy odstawić CNI u biorców ze stabilną czynnością nerki ze względu na zbyt wysokie ryzyko procesu ostrego odrzucenia, który wpływać może negatywnie na odległą czynność przeszczepu. Na podstawie przeprowadzonych badań randomizowanych i nierandomizowanych zaleca się schematy ze zredukowaną dawką CNI.

Immunosupresja jednofarmakowa (monoterapia) Neoral lub Advagraf/Prograf

U osób z dobrą czynnością przeszczepionej nerki, które nigdy nie miały procesu odrzucenia, z leukopenią, nietolerancją pokarmową lub ciężkimi objawami niepożądanymi innych leków można stosować monoterapię. Podejmowanie takiej decyzji wymaga jednak daleko posuniętej ostrożności.

Leczenie immunosupresyjne w szczególnych sytuacjach klinicznych:

• Leczenie immunosupresyjne w mikroangiopatii zakrzepowej (TMA)

TMA może wystąpić jako nawrót zespołu hemolityczno-mocznicowego (HUS), który miał miejsce przed transplantacją (postać rodzinna) ale częściej rozwija się *de novo*.

Wydaje się, że u pacjentów z niewydolnością nerek wywołaną HUS można zastosować w indukcji Simulect, a jako leczenie podstawowe CellCept oraz GS. W przypadku rozwoju mikroangiopatii po transplantacji należy zredukować lub odstawić leki potencjalnie mogące wywołać TMA. Bezpieczne są GS i CellCept, Myfortic oraz azatiopryna.

• Przewlekła dysfunkcja alloprzeszczepu nerki (CAD Chronic allograft dysfunction)

W przypadku pogarszającej się czynności nerki z rozpoznaniem histopat IF/TA i/lub nefrotoksyczności CNI zalecanym postępowaniem jest redukcja lub odstawienie CNI i dołączenie leku antyproliferacyjnego: CellCept/Myfortic lub Rapamune/Certican ewentualnie skojarzenie CellCept/Myfortic + Rapamune/Certican.

• Pogorszenie czynności nerki z powodu przewlekłego odrzucania

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

• Nawrót kłębuszkowego zapalenia nerek lub glomerulopatia „*de novo*”

DaneUSRDS obejmujące lata 1990–2003, w których analizowano wpływ leczenia immunosupresyjnego na utratę przeszczepu wykazały, że żaden ze stosowanych leków: cyklosporyna, takrolimus, prednizon, mykofenolan mofetylu, azatiopryna, syrolimus nie wpływa na ryzyko utraty przeszczepu z powodu rozwoju glomerulopatii w nerce przeszczepionej. Nie wykazano także różnicy pomiędzy cyklosporyną a takrolimusem oraz MMF a azatiopryną we wpływie na utratę przeszczepu.

• Immunosupresja u biorców przeszczepów po przebyciu choroby nowotworowej lub jej wystąpieniu *de novo*

U takich chorych należy rozważyć konwersję z Neoralu/Advagrafu/Prografu na syrolimus/everolimus lub syrolimus/everolimus i CellCept/Myfortic.

Immunosupresja u ciężarnej biorczynie nerki

U ciężarnej biorczynie nerki jako leczenie immunosupresyjne można stosować cyklosporynę A lub takrolimus bez lub z glikokortykosteroidami oraz azatioprynę.

IMMUNOSUPRESJA U DZIECI

Przeszczepienie nerki

Istnieją pewne odrębności w zakresie metabolizmu, tolerancji i występowania objawów niepożądanych immunosupresji u dzieci, zwłaszcza poniżej 5 roku życia.

Immunosupresja u dzieci po transplantacji nerki, podobnie jak u chorych dorosłych, jest dobierana do wskazań i czynników ryzyka. Przy pierwszorazowym przeszczepieniu, dobrym doborze tkankowym i dobrej jakości pobranego narządu można stosować „tradycyjną” immunosupresję trójlekową, zawierającą cyklosporynę, azatioprynę i prednizon (CsA+AZA+Pred), niemniej wiele danych wskazuje na fakt, iż zamiana AZA na mykofenolan mofetylu (MMF) zmniejsza ryzyko ostrego odrzucenia i poprawia odległe rokowanie co do utrzymania czynności przeszczepu.

Stosunkowo najmniej doświadczeń o charakterze *evidence-based medicine* zebrano na temat stosowania syrolimusu (jako podstawowej immunosupresji) u dzieci. Lek jest na ogół wybierany „wtórnie”, celem uniknięcia lub zmniejszenia ekspozycji na inhibitory kalcyneuryny u dzieci wykazujących nietolerancję lub zagrożonych swoistymi powikłaniami tych leków.

Dobór immunosupresji ze względu na ryzyko immunologiczne odrzucenia przeszczepionego narządu:

Niskie ryzyko: CsA/TAC + AZA + Pred

Podwyższone ryzyko: CsA/TAC + MMF + Pred

Znacznie podwyższone ryzyko: anti-ILR-2 + TAC + MMF + Pred

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

SKUTECZNOŚĆ LEKÓW IMMUNOSUPRESYJNYCH

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

Przeszczepienie nerki

Skuteczność leków immunosupresyjnych stosowanych w połączeniu z GS w zapobieganiu ostrego odrzucenia (terapia dwulekowa) 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

Azatiopryna ma znacznie słabsze działanie w stosunku do MMF. Badania wykazują taką samą skuteczność mykofenolanu mofetylu i soli sodowej kwasu mykofenolowego u chorych po przeszczepieniu nerki.

Stosowanie CellCeptu zamiast azatiopryny wybitnie zmniejsza częstość ostrego odrzucenia (o 50%) po przeszczepieniu nerki, zmniejsza częstość ostrego odrzucenia po przeszczepieniu wątroby (o 19%), a po przeszczepieniu serca o 34% (1A). MMF nie działa nefrotoksycznie, nie powoduje hiperlipidemii, nadciśnienia tętniczego, cukrzycy ani osteoporozy. Lek ten zmniejsza ryzyko przewlekłej dysfunkcji przeszczepu.

CellCept (MMF) czy Myfortic (MPS). Czynną cząsteczką w obu lekach jest kwas mykofenolowy (MPA). Myfortic, jakkolwiek ma identyczny mechanizm działania z CellCeptem, to różni się budową (jest solą sodową kwasu mykofenolowego), także konfekcjonowaniem (powlekana tabletką dojelitowa). CellCept jest wchłaniany w żołądku i może być przyjmowany dowolnie na czczo lub w czasie posiłku. Myfortic wchłaniany jest w jelitach i należy przyjmować go wg stałych zasad – z posiłkiem lub bez. W badaniach klinicznych rejestracyjnych i porejestracyjnych porównujących Myfortic z CellCeptem wykazano **równoważność terapeutyczną** obu leków i **porównywalny profil bezpieczeństwa** (także w aspekcie powikłań ze strony przewodu pokarmowego). (...) W wytycznych KDIGO 2009 zaleca się, aby u pacjentów po przeszczepieniu nerki **lekiem pierwszego wyboru** z leków antyproliferacyjnych były **mykofenolany**.

Źródło: *Polskie Towarzystwo Transplantacyjne. Durlik M, Rowiński W (red.): Zalecenia dotyczące leczenia immunosupresyjnego po przeszczepieniu narządów unaczynionych. 2010 (AW-11)*

2.2.3. Liczebność populacji wnioskowanej

Według stanowisk eksperckich:

Stanowisko [REDAKTOWANE]

„W Polsce wykonano w 2010 roku 999 transplantacji nerek (Poltransplant). Czyli co roku będzie przybywało około **1000 biorców nerki, z których około 20% otrzyma Myfortic**. Szacuje się, że w Polsce żyje z czynnym przeszczepem około 10 000 biorców nerki. Szacuje, że 20% leczonych jest MPS (dane Poradni Transplantacyjnej [REDAKTOWANE], pod opieką której jest ponad 2000 biorców nerki) (...)”

Stanowisko [REDAKTOWANE]

"(...) W Polsce aktualnie jest około 12 000 pacjentów po przeszczepieniu narządu (nerek, wątroby, serca trzustki i płuca)."

Stanowisko [REDAKTOWANE]

„W Polsce wykonano wg rejestru Poltransplantu w 2010 ok. 1000 przeszczepów nerek, ok. 220 przeszczepów wątroby i ok. 80 przeszczepów serca. Rzeczywiste potrzeby są z pewnością przynajmniej dwukrotnie wyższe. Na przeszkodzie pełnego zaspokojenia stoi głównie brak narządów do przeszczepu. Oceniam, że mykofenolany mofetylu lub sodu otrzymuje de novo około 90% biorców przeszczepów narządowych. **W populacji ok. 1000 biorców przeszczepu nerki, którzy pozostają w leczeniu ambulatoryjnym Kliniki Nefrologii i Medycyny Transplantacyjnej [REDAKTOWANE] mykofenolan sodu (Myfortic) przyjmuje ok. 25%**. Odsetek ten ma tendencję wzrastającą, ponieważ w przypadku dysfunkcji przeszczepionej nerki na podłożu przewlekłego odrzucania mykofenolan sodu zastępuje wcześniej stosowaną azatiopryną, żeby uzyskać zwiększenie siły poprzyszczepowej immunosupresji (...)”

Źródło: załączniki AW-7, AW-8, AW-9

Według danych POLTRASPLANTu:

Tabela 1. Statystyka przeszczepów w latach 2009 i 2010.

Statystyka przeszczepiania narządów od zmarłych dawców w latach:		
	2009	2010
Nerka	762	949
Nerka i trzustka	20	20
Wątroba	214	217
Serce	71	79
Płuco	10	12
Statystyka przeszczepiania narządów pobranych od żywych dawców		
Nerka	bd	50
wątroba	bd	20

Źródło: <http://www.poltransplant.org.pl/statystyka>

Tabela 2. Lista osób oczekujących na przeszczepienie narządu w latach 2009 i 2010.

Miesiąc	Liczba oczekujących na przeszczepienie nerki w latach:	
	2009	2010
Styczeń**	1501	1171*
Luty**	1512	1172*
Marzec**	1532	1188
Kwiecień**	1544	1234

Miesiąc	Liczba oczekujących na przeszczepienie nerki w latach:	
Maj**	1553	1292
Czerwiec**	1574	1306
Lipiec**	1577	1341
Sierpień**	1604	1331
Wrzesień**	1636	1391
Październik**	1711	1409
Listopad**	1731	1390
Grudzień**	1768	1458

*Osoby zgłoszone do krajowej listy osób oczekujących na przeszczepienie po zakwalifikowaniu do przeszczepienia w Ośrodku Kwalifikacyjnym;

**Oczekujących ostatniego dnia miesiąca

Źródło: <http://www.poltransplant.org.pl/statystyka>

2.3. Interwencje wnioskowane i komparatory

2.3.1. Interwencje

Myfortic®

- Substancja chemiczna: kwas mykofenolowy (w postaci mykofenolanu sodu)
- Postać farmaceutyczna: tabletki powlekane dojelitowe
- Zarejestrowane dawki: 360 mg/180 mg
- Kod ATC: L04 AA06 (lek o działaniu immunosupresyjnym)

Właściwości farmakodynamiczne

Kwasu mykofenolowy (MPA) jest silnym, selektywnym, niekompetycyjnym i odwracalnym inhibitorem dehydrogenazy inozynomonofosforanu. MPA hamuje syntezę *de novo* nukleotydów guaninowych, bez wbudowywania się w strukturę DNA. Profileracja limfocytów T i B jest w znacznym stopniu zależna od syntezy puryn *de novo*, natomiast inne typy komórek mogą wykorzystywać alternatywną drogę syntezy. Z tego względu cytostatyczne działanie MPA jest silniejsze w stosunku do limfocytów niż innych komórek.

Właściwości farmakokinetyczne

Po podaniu doustnym mykofenolan sodu wchłania się w znacznym stopniu. Ze względu na swoją postać farmaceutyczną – tabletki dojelitowe, czas do uzyskania maksymalnego stężenia MPA (t_{max}) wynosi około 1,5-2 godziny. Około 10% wszystkich przeanalizowanych profilów farmakokinetycznych w godzinach porannych wykazywało opóźnienie t_{max} , wynoszące niekiedy nawet kilka godzin, jednak wahania te nie miały wpływu na 24 godz./dobową wielkość AUC dla MPA.

Dawkowanie

Leczenie produktem leczniczym Myfortic powinno być rozpoczynane i kontynuowane przez lekarzy transplantologów z odpowiednim doświadczeniem klinicznym.

Zalecana dawka wynosi 720 mg dwa razy na dobę (dawka dobową 1 440 mg). Taka dawka mykofenolanu sodu odpowiada 1 g mykofenolanu mofetylu podawanego dwa razy na dobę (dawka dobową 2 g) w zakresie zawartości kwasu mykofenolowego (MPA).

U pacjentów po przeszczepieniu *de novo*, podawanie produktu leczniczego Myfortic należy rozpocząć w ciągu 72 godzin po transplantacji.

Stosowanie u dzieci

Brak wystarczających danych potwierdzających skuteczność i bezpieczeństwo stosowania produktu leczniczego Myfortic u dzieci i młodzieży. Dostępne są ograniczone dane dotyczące farmakokinetyki w populacji dzieci poddanych przeszczepieniu nerek.

Źródło: ChPL - załącznik AW-4

2.3.1.1. Zagadnienia rejestracyjne

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu/ data przedłużenia pozwolenia:
20.04.2005/18.01.2010

Źródło: ChPL - załącznik AW-4

2.3.1.2. Wskazania zarejestrowane

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

Źródło: ChPL - załącznik AW-4

2.3.1.3. Wskazania, których dotyczy wniosek

Profilaktyka ostrego odrzucenia przeszczepu u dorosłych pacjentów, którzy otrzymali allogeniczny przeszczep nerki przy wykorzystaniu produktu leczniczego *acidum mycophenolicum* (Myfortic®)

Źródło: załącznik AW-5

2.3.1.4. Wskazania, w których stosowanie technologii jest akceptowalne klinicznie

Stanowisko

„(...) MPS jest wskazany jako lek antyproliferacyjny w podstawowych schematach immunosupresji u biorców de novo nerki (około 1000 nowych biorców w danym roku kalendarzowym, z czego około 20% otrzyma Myfortic)”.

Stanowisko

„Obydwa preparaty mykofenolanów stanowią jeden z leków stosowanych w schemacie u chorych po przeszczepieniu narządu (...)”.

Stanowisko

„(...) w przypadku dysfunkcji przeszczepionej nerki na podłożu przewlekłego odrzucania mykofenolan sodu zastępuje wcześniej stosowaną azatiopryną, żeby uzyskać zwiększenie siły poprzyszczepowej immunosupresji. Podobne podejście – zastąpienie azatiopryny mykofenolanem sodu – zachodzi w przy występowaniu przewlekłej nefrotoksyczności inhibitora kalcyneuryny. Wówczas przesłanką jest dążenie do bezpiecznego obniżenia dawki inhibitora kalcyneuryny. Mykofenolan sodu podawany jest również w programie dwulekowym w połączeniu z wysoką dawką glikokortykoidów lub trójlekowym z dołączeniem jeszcze inhibitora mTOR w przypadkach ostrej mikroangiopatii zakrzepowej po przeszczepieniu nerki”.

Źródło: załączniki AW-7, AW-8, AW-9

2.3.1.5. Dotychczasowe postępowanie administracyjne w Polsce z technologią wnioskowaną

Myfortic finansowany jest w ramach Wykazu Leków Refundowanych.

2.3.2. Komparatory

Leki immunosupresyjne dostępne w Polsce

1. Leki hamujące produkcję cytokin biorących udział w aktywacji komórek i ich klonalnej ekspansji:
 - inhibitory kalcyneuryny (CNI): cyklosporyna (CsA) – Neoral, takrolimus (TAC) – Prograf, takrolimus o przedłużonym uwalnianiu – Advagraf;
 - wczesne inhibitory sygnału proliferacji PSIs (inhibitory mTOR): sirolimus (SRL) - Rapamune, everolimus (EVERL) – Certican;
 - glikokortykosteroidy (GS): prednizon – Encorton, prednizolon – Fenicort, Solupred, metylprednizolon (MP) – Solumedrol, Medrol, Metypred;
2. Leki hamujące podziały komórkowe:
 - nieselektywne – azatiopryna (AZA) – Imuran;
 - selektywne – mykofenolan mofetylu (MMF) – CellCept, mykofenolan sodu (MPS) – Myfortic;
3. Preparaty biologiczne:
 - Powodujące deplecję limfocytów
 - Przeciwciała poliklonalne – globuliny antytymocytarne lub antylimfocytarne - ATG Fresenius S, Thymoglobulin - Genzyme;
 - Przeciwciała monoklonalne
 - anty-CD3 – OKT3 (mysie) /tylko w imporcie docelowym/
 - anty-CD52 (IL-2R) skierowane przeciwko łańcuchowi alfa receptora dla interleukiny-2
 - Nie powodujące deplecji limfocytów
 - anty-CD25 (IL-2RA) skierowane przeciwko łańcuchowi alfa receptora dla interleukiny-2: basiliximab – Simulect;
 - antyCD20: rituximab - Rituxan, MabThera (niezarejestrowany w Polsce do stosowania w transplantologii);
4. Leki i procedury ponadstandardowe:
 - ludzkie globuliny poliwalentne;
 - plazmafereza, immunoabsorpcja;

Źródło: *Polskie Towarzystwo Transplantacyjne. Durlik M, Rowiński W (red.): Zalecenia dotyczące leczenia immunosupresyjnego po przeszczepieniu narządów unaczynionych. 2010 (AW-11)*

2.3.2.1. Interwencje stosowane obecnie w Polsce w danej chorobie, stanie zdrowia lub wskazaniu

Stanowisko

"Standardowy schemat immunosupresji po przeszczepieniu nerki obejmuje 3 leki immunosupresyjne (o różnym mechanizmie działania) w połączeniu lub bez z leczeniem indukcyjnym.

Najczęściej jest to: inhibitor kalcyneuryny (cyklosporyna A lub takrolimus) + lek antyproliferacyjny (mykofenolan mofetylu MMF lub mykofenolan sodu MPS)+ glikokortykosteroidy.

Azatiopryna stosowana jako lek antyproliferacyjny obecnie została zastąpiona przez MMF/MPS w schematach immunosupresji.

Zamiast MMF/MPS w schemacie immunosupresji mogą być stosowane inhibitory sygnału proliferacji (inhibitory mTOR)- sirolimus lub everolimus.

Możliwe jest także kojarzenie MMF/MPS z inhibitorami mTOR + glikokortykosteroidy

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 zmiany leczenia. Bardzo rzadko, w pojedynczych przypadkach stosuje się monoterapię."

Stanowisko

„Standardowy schemat leczenia immunosupresyjnego obejmuje trzy leki stosowane łącznie (w połączeniu z leczeniem indukcyjnym w przypadkach gdy jest ono konieczne. Zawsze stosuje się łącznie lek antyproliferacyjny, inhibitor kalcyneuryny i glikosteroidy. Azatiopryna stosowana jako lek antyproliferacyjny została prawie w 100% zastąpiona przez mykofenolan”.

Stanowisko

„Mykofenolan sodu (Myfortic) jest alternatywnie z mykofenolanem mofetylu składnikiem najczęściej stosowanego w Polsce programu immunosupresji, tj. w połączeniu z inhibitorem kalcyneuryny i prednizonem”.

Źródło: załączniki AW-7, AW-8, AW-9

2.3.2.2. Interwencje, które zgodnie z aktualną wiedzą medyczną mogą zastąpić wnioskowaną interwencję

Stanowisko

„Mykofenolan mofetylu. Czynną cząsteczką w obu (MMF i MPS) lekach jest kwas mykofenolowy (MPA). MPS jakkolwiek ma identyczny mechanizm działania z MMF to różni się budową (jest solą sodową kwasu mykofenolowego), także konfekcjonowaniem (powlekana tabletką dojelitową) i farmakokinetyką. MMF jest wchłaniany w żołądku, MPS wchłaniany jest w jelitach. W badaniach klinicznych rejestracyjnych i porejestracyjnych porównujących Myfortic z CellCeptem wykazano równoważność terapeutyczną obu leków i porównywalny profil bezpieczeństwa. MMF jest zarejestrowany do leczenia dorosłych biorców nerki, serca, wątroby. Część doniesień literaturowych porównujących tolerancję MPS i MMF wykazuje, że zamiana MMF na MPS zmniejsza częstość działań niepożądanych ze strony przewodu pokarmowego (biegunka, bóle brzucha). W innych badaniach randomizowanych i obserwacyjnych oraz rejestracjach ta różnica nie występuje. Z własnego doświadczenia klinicznego mogę potwierdzić, że u części chorych dolegliwości ze strony przewodu pokarmowego ustępują lub ulegają złagodzeniu po zamianie MMF na MPS. Stąd leki te nie mogą być stosowane u chorych zamiennie. Nietolerancja ze strony przewodu pokarmowego prowadząca do redukcji dawki może być przyczyną obniżonej ekspozycji na leki a więc niedostatecznej immunosupresji czego konsekwencją jest proces ostrego lub przewlekłego odrzucania i gorsze przeżycie przeszczepu. Nie u wszystkich chorych MMF może zastąpić Myfortic”.

Stanowisko

„Standardowy schemat immunosupresji po przeszczepieniu narządu obejmuje trzy leki. Nie możliwość zastąpienia stosowanych obecnie leków immunosupresyjnych. Osobnicza reakcja poszczególnych pacjentów wymaga możliwości stosowania jednego lub drugiego preparatu mykofenolanów. Mimo, że MMF i MPA mają te sama cząsteczkę czynną różnią się jednak budową, konfekcjonowaniem i farmakokinetyką”.

Stanowisko

„Mykofenolan sodu (Myfortic) i mykofenolan mofetylu to obecnie najczęściej stosowane leki antyproliferacyjne w programach immunosupresji po przeszczepieniu nerki w Polsce. Azatiopryna wyszła w tym wskazaniu z użycia. Dlatego finansowanie Myforticu ze środków publicznych trzeba traktować jako sposób na utrzymanie obowiązującej, najbardziej skutecznej praktyki terapeutycznej”.

Źródło: załączniki AW-7, AW-8, AW-9

2.3.2.3. Najtańsza interwencja stosowana w danej chorobie, stanie zdrowia lub wskazaniu w Polsce

Stanowisko [REDACTED]

„Z mykofenolanów tańszy od Myforticu jest mykofenolan mofetylu zarówno oryginalny CellCep, jak i preparaty odwórcze. Skuteczność w hamowaniu procesu odrzucania obu preparatów jest porównywalna. Farmakokinetyka jest jednak odmienna, co wpływa na różną tolerancję obu leków”.

Stanowisko [REDACTED]

„Azatiopryna jest lekiem znacznie tańszym jednak o nieporównaniu niższej skuteczności. Wykazały to badania wielośrodkowe (i międzykontynentalne) przed laty. Nie ma zatem możliwości jej stosowania”.

Stanowisko [REDACTED]

„Mykofenolan sodu (Myfortic) i mykofenolan mofetylu to obecnie najczęściej stosowane leki antyproliferacyjne w programach immunosupresji po przeszczepieniu nerki w Polsce. Azatiopryna wyszła w tym wskazaniu z użycia. Dlatego finansowanie Myforticu ze środków publicznych trzeba traktować jako sposób na utrzymanie obowiązującej, najbardziej skutecznej praktyki terapeutycznej”.

Źródło: załączniki AW-7, AW-8, AW-9

2.3.2.4. Najskuteczniejsza interwencja stosowana w danej chorobie, stanie zdrowia lub wskazaniu w Polsce

Stanowisko [REDACTED]

„Nie ma dostępnego alternatywnego schematu leczenia immunosupresyjnego, liczba leków immunosupresyjnych jest ograniczona, dysponujemy: takrolimus, cyklosporyna, MMF, MPS, sirolimus, everolimus, azatiopryna i tylko te leki kojarzone są ze sobą”.

Stanowisko [REDACTED]

„Najskuteczniejszą technologią jest schemat łączący trzy leki: inhibitor cyklosporyny, MPA lub MPS i glikokortykosteroidy. Z powodów wymienionych powyżej proponuje utrzymanie alternatywy wyboru MPA i MPS w zależności od osobniczej tolerancji leku”.

Stanowisko [REDACTED]

„Mykofenolan sodu (Myfortic) i mykofenolan mofetylu to obecnie najczęściej stosowane leki antyproliferacyjne w programach immunosupresji po przeszczepieniu nerki w Polsce. Azatiopryna wyszła w tym wskazaniu z użycia. Dlatego finansowanie Myforticu ze środków publicznych trzeba traktować jako sposób na utrzymanie obowiązującej, najbardziej skutecznej praktyki terapeutycznej”.

Źródło: załączniki AW-7, AW-8, AW-9

2.3.2.5. Interwencja rekomendowana w wytycznych postępowania klinicznego w danej chorobie, stanie zdrowia lub wskazaniu w Polsce

Stanowisko [REDACTED]

„Najbardziej rekomendowaną technologią w zapobieganiu procesowi odrzucania u biorców przeszczepu nerki jest schemat trzylekowy: inhibitor kalcyneuryny+ MMF lub MPS+ glikokortykosteroidy+ u chorych podwyższonego ryzyka immunologicznego –indukcja”.

1. KDIGO Clinical Practice Guideline for Care of Kidney Transplant Recipients. Am J Transplant 2009, 9, supplement 3.
2. Zalecenia dotyczące leczenia immunosupresyjnego po przeszczepieniu narządów unaczynionych. Opracowane przez: Polskie towarzystwo Transplantacyjne, Krajowa Rada transplantacyjną i Konsultanta Krajowego w dziedzinie transplantologii klinicznej. Redakcja: M.Durlik i W. Rowiński. Warszawa 2010.

Stanowisko

„Zalecenia KDIGO Clinical Practice Guidelines for Care of Kidney Transplant Recipients Sam J Transpl. 2009”
„Zalecenia dotyczące leczenia immunosupresyjnego po przeszczepieniu narządów unaczynionych, Polskie Towarzystwo Transplantacyjne 2010. Według Zaleceń PTT z 2010r”: „Stosowanie immunosupresji jest konieczne od momentu przeszczepienia narządu do czasu ustania jego funkcji w celu zahamowania odpowiedzi immunologicznej na przeszczep, zmniejszenia częstości i nasilenia procesu odrzucania ostrego, oraz uzyskania długotrwałego przeżycia przeszczepu i biorcy.” Oraz „Odrzucanie przeszczepionego narządu jest zawsze wynikiem zbyt niskiej immunosupresji, (...)” i „Niskie stężenia MPA – szczególnie w pierwszym miesiącu po przeszczepieniu koreluje z ryzykiem ostrego odrzucania.”

Stanowisko

„Podstawowym programem immunosupresji jest połączenie: inhibitor kalcyneuryny + mykofenolan mofetylu lub mykofenolan sodu + prednizon”.

Źródło: załączniki AW-7, AW-8, AW-9

2.3.2.6. Interwencje podlegające wcześniej ocenie w Agencji, które wiążą się merytorycznie z dokonywaną oceną

Tabela 3. Interwencje podlegające wcześniej ocenie w AOTM, które wiążą się merytorycznie z dokonywaną oceną.

Data i nr stanowiska/rekomendacji	Preparat	Wskazanie	Rekomendacja i uzasadnienie
Stanowisko Rady Konsultacyjnej nr 12/04/2009 z dn. 16.02.2009 r.	walgancyklowir (Valcyte®)	Profilaktyka zakażeń wirusem cytomegalii u pacjentów poddawanych przeszczepom narządów mięszowych przez okres do 100 dni po przeszczepie	RK rekomenduje finansowanie ze środków publicznych walgancyklowiru (Valcyte®) w profilaktyce zakażeń wirusem cytomegalii u pacjentów poddawanych przeszczepom narządów mięszowych przez okres do 100 dni po przeszczepie, w ramach wykazu leków refundowanych. <u>Uzasadnienie</u> Dostępne dowody naukowe wskazują na podobną do gancyklowiru efektywność kliniczną w zakresie profilaktyki reakcji odrzucania lub utraty przeszczepu, choroby oraz zespołu CMV, przy jednoczesnym zachowaniu podobnego profilu bezpieczeństwa. Walgancyklowir jest obecnie jedynym podawanym doustnie lekiem zarejestrowanym w Polsce w profilaktyce zakażeń CMF u biorców narządów mięszowych. W perspektywie 3 m-cy zalecanej profilaktyki koszty są podobne do stosowanego dożylnie gancyklowiru. Wobec tego celowe jest finansowanie walgancyklowiru ze środków publicznych.

Data i nr stanowiska/ rekomendacji	Preparat	Wskazanie	Rekomendacja i uzasadnienie
Stanowisko Rady Konsultacyjnej nr 101/2011 z dnia 21 listopada 2011 r.	mykofenolan mofetylu (m.in. CellCept®)	profilaktyka ostrego odrzucania przeszczepu u pacjentów, którzy otrzymali allogeniczny przeszczep nerki, serca lub wątroby	Rada Konsultacyjna uważa za zasadne utrzymanie sposobu 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®)” oraz wprowadzenie proponowanych przez Radę nowych grup limitowych. <u>Uzasadnienie</u> [nie dostępne w momencie zakończenia prac nad niniejszym raportem]
Stanowisko Rady Konsultacyjnej nr 102/2011 z dnia 21 listopada 2011 r.	syrolimus (Rapamune®)	profilaktyka odrzucenia przeszczepu u dorosłych biorców allogenicznych przeszczepów nerek, obarczonych małym lub umiarkowanym ryzykiem immunologicznym odrzucenia	Rada Konsultacyjna uważa za zasadne utrzymanie sposobu finansowania świadczenia gwarantowanego „Profilaktyka odrzucenia przeszczepu u dorosłych biorców allogenicznych przeszczepów nerek, obarczonych małym lub umiarkowanym ryzykiem immunologicznym odrzucenia, przy wykorzystaniu produktów leczniczych zawierających substancję czynną syrolimus (Rapamune®)” oraz wprowadzenie proponowanych przez Radę nowych grup limitowych. <u>Uzasadnienie</u> [nie dostępne w momencie zakończenia prac nad niniejszym raportem]

Źródło: <http://aotm.home.pl/index.php?id=141>

3. Opinie ekspertów

Stanowisko [REDAKTOWANE]

Wnioskowana technologia powinna być finansowana ze środków publicznych:

„Mykofenolany (kwas mykofenolowy - CellCept i sól sodowa tego kwasu – Myfortic) należą do grupy podstawowych leków immunosupresyjnych stosowanych najczęściej w połączeniu z inhibitorami calcyneuryny. W wytycznych KDIGO i w wytycznych Polskiego Towarzystwa Transplantacyjnego z 2010 r. zaleca się aby mykofenolany były lekiem pierwszego wyboru z grupy leków antyproliferacyjnych. Wg danych amerykańskich (USRDS) z 2009 r. mykofenolany stosuje się u 91% biorców nerki.

Mimo, że substancja czynna w obu preparatach jest kwas mykofenolowy Myfortic różni się od dostępnych na polskim rynku preparatów mykofenolanu mofetylu chemicznie (sól sodowa) oraz postacią farmaceutyczną. Według Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL) leku Myfortic „Kwas mykofenolowy (w postaci soli sodowej) i mykofenolan mofetylu nie powinny być bez rozróżnienia wzajemnie zastępowane, ponieważ mają różny profil farmakokinetyczny”. Na podstawie opublikowanych obserwacji klinicznych uważa się, że skuteczność EC-MPS i MMF jest taka podobna.

W niektórych pracach, wykazano większą skuteczność EC-MPS w ztożunkowaniu do MMF w zmniejszaniu ilości epizodów ostrego odrzucenia przeszczepu potwierdzonego w materiale z biopsji (tzw. BPAR) (Cooper i wsp. *Transplant* 2009;88(4):514-20, Sollinger i wsp. *Transplant* 2010;89(4):446-51; Salvadori i wsp. *Am J Transplant* 2004 Feb;4(2):231-6). Ponadto pojawiły się obserwacje, że stosowanie EC-MPS rzadziej powoduje objawy uboczne ze strony przewodu pokarmowego.

Dane z piśmiennictwa wykazują, że oba preparaty są skuteczne, jednak wybór zależy od osobniczej zmienności reakcji pacjentów

Przeszczepianie narządów jest zabiegiem ratującym życie a skuteczna immunosupresja jest niezbędna dla zachowania jak najdłuższej prawidłowej czynności przeszczepu”.

Wnioskowana technologia nie powinna być finansowana ze środków publicznych:

Nie dotyczy.

Stanowisko własne eksperta:

„Mykofenolany muszą być finansowane ze środków publicznych ponieważ zawsze stanowią jeden z łącznie stosowanych leków immunosupresyjnych. MPS stanowi alternatywę dla stosowania MPA, a wybór zależy od reakcji pacjenta”.

Stanowisko [REDAKTOWANE]

Wnioskowana technologia powinna być finansowana ze środków publicznych:

„Mykofenolan sodu MPS (*EC-MPS- enteric coated mycophenolate sodium*, Myfortic) jest lekiem antyproliferacyjnym stosowanym w schematach leczenia immunosupresyjnego u dorosłych biorców nerki. W badaniach rejestrowych Myfortic wykazał porównywalną skuteczność do wcześniej wprowadzonego mykofenolanu mofetylu (częstość procesu odrzucenia). Myfortic jest praktycznie stosowany w schematach leczenia immunosupresyjnego u biorców nerki w takich samych wskazaniach jak MMF. Stosowany jest także u biorców serca i wątroby. MPS może być kojarzony z każdą grupą leków immunosupresyjnych (inhibitory kalcyneuryny, inhibitory sygnału proliferacji, glikokortykosteroidy). W wytycznych KDIGO 2009 (*Kidney Disease Improving Global Outcomes*) zaleca się aby lekiem pierwszego wyboru z leków antyproliferacyjnych były mykofenolany. MPS nie jest nefrotoksyczny, hepatotoksyczny, nie zwiększa ryzyka sercowo-naczyniowego i nie powoduje zaburzeń metabolicznych (nie daje hiperlipemii, cukrzycy potransplantacyjnej). Farmakokinetyka Myforticu jest inna niż MMF stąd jego stosowanie u biorców nerki powinno być finansowane ze środków publicznych. Mykofenolany (MMF i MPS) należą do podstawowych leków immunosupresyjnych.

Przeszczepianie narządów jest zabiegiem ratującym życie a skuteczna immunosupresja jest niezbędna do zachowania jak najdłuższej dobrej czynności przeszczepu. Utrata przeszczepu z powodu ostrego lub

przewlekłego odrzucania oznacza zgon a u biorców nerki powrót do leczenia dializami. Osoby oczekujące na kolejną transplantację zwiększają zapotrzebowanie na narządy.”

Wnioskowana technologia nie powinna być finansowana ze środków publicznych:

„Trudno znaleźć argumenty przeciwko finansowaniu terapii MPS. Jeżeli leczenie immunosupresyjne nie byłoby dostępne dla biorców przeszczepów, to nie należałoby wykonywać zabiegów transplantacji. MPS jest lekiem o sprawdzonej skuteczności i bezpieczeństwie.”

Stanowisko własne eksperta:

„Uważam, że MPS powinien być finansowany ze środków publicznych, jest podstawowym lekiem immunosupresyjnym, o sprawdzonej skuteczności i bezpieczeństwie. Podawany jest u biorców nerki w skojarzeniu z inhibitorami kalcyneuryny i glikokortykosteroidami. Obecnie schemat : takrolimus +mykofenolany (MMF/MPS)+ glikokortykosteroidy zapewnia najlepszą przeżywalność pacjentów i przeszczepów. Mykofenolany są zalecane jako lek pierwszego wyboru u biorców nerki. O tym czy zastosować MMF czy MPS powinien decydować lekarz uwzględniając inną farmakokinetykę leku i często inną tolerancję obu preparatów.”

Stanowisko

Wnioskowana technologia powinna być finansowana ze środków publicznych:

„Myfortic jest stosowany jako składnik trójlekowej immunosupresji u biorców przeszczepu nerki w połączeniu z inhibitorem kalcyneuryny i prednizonem. Według bogatego piśmiennictwa, podsumowanego w języku polskim w „Zaleceniach dotyczących leczenia immunosupresyjnego po przeszczepieniu narządów unaczynionych”, redakcja prof. Magdalena Durlik i prof. Wojciech Rowiński, Warszawa, Grudzień 2010 istnieją następujące podobieństwa i różnice między preparatami mykofenolanu mofetylu i mykofenolanu sodu (Myfortic):

- Główne podobieństwo: ta sama cząsteczka czynna kwas mykofenolowy i identyczny mechanizm działania immunosupresyjnego;
- Główne różnica: kapsułka Myforticu jest oporna na działanie niskiego pH i w związku z tym zaczyna się wchłaniać po opuszczeniu żołądka w jelitach, ta odmiennność miejsca wchłaniania powoduje, że szczytowe stężenie kwasu mykofenolowego uwalnianego z Myforticu pojawia się w surowicy później aniżeli po przyjęciu mykofenolanu mofetylu, aczkolwiek nie wpływa to na całkowitą ekspozycję na kwas mykofenolowy, która w obu rodzajach preparatów jest zbliżona.

W badaniach rejestrowych nie było istotnych różnic między skutecznością preparatem Cellcept (mykofenolan mofetylu) a lekiem Myfortic, nie występowały również istotne różnice w działaniach niepożądanych. Jednak doświadczenie kliniczne i wyniki niektórych publikacji wskazują, że Myfortic może być stosowany z powodzeniem u części chorych z nietolerancją mykofenolanu mofetylu przez przewód pokarmowy (biegunki), co pozwala utrzymać u tej kategorii chorych adekwatną immunosupresję kwasem mykofenolowym i zapobiec odrzucaniu narządu.

Podsumowując dostępność Myforticu, należącego do podstawowych leków immunosupresyjnych po przeszczepieniu nerki, powinna być zapewniona ze środków publicznych”.

Wnioskowana technologia nie powinna być finansowana ze środków publicznych:

„Nie znajduję argumentów za takim stanowiskiem”

Stanowisko własne eksperta:

„Myfortic powinien być finansowany ze środków publicznych, wybór pomiędzy nim a preparatami mykofenolanu mofetylu powinien pozostawać do decyzji lekarza prowadzącego, który dokona wyboru uwzględniającego różnice farmakokinetyki mykofenolanu mofetylu i mykofenolanu sodu oraz tolerancję poszczególnych preparatów przez przewód pokarmowy”.

Źródło: załączniki AW-7, AW-8, AW-9

4. Rekomendacje dotyczące technologii wnioskowanej

Tabela 4. Odnalezione rekomendacje kliniczne i finansowe

Kraj / region	Organizacja	Rok wydania rekomendacji	Rekomendacja			Uwagi
			pozytywna	pozytywna z ograniczeniami	negatywna	
Rekomendacje kliniczne						
Polska	PTT	2010	x			
Europa	EAU	2009	x			
Francja	PRESCRIRE	2005			x	„nic nowego”, brak różnic w skuteczności MPS i MMF, mniejsza ilość form podania
UK	NICE	2006			x	Rekomendacja dotycząca dzieci i młodzieży
	RA	2011	x			
	BC Transplant	2011	x			Rekomendacja odnosząca się ogólnie do pochodnych MPA
USA	KDIGO	2009				
Rekomendacje finansowe						
UK	Walia	AWMSG	2006		x	U pacjentów z nietolerancją MMF
	Szkocja	SMC	2004	x		
Francja	HAS	2009	x			
Kanada	CCOHTA	2005	x			

4.1. Rekomendacje kliniczne

Polska - Polskie Towarzystwo Transplantacyjne (PTT) – 2010

W przypadku przeszczepiania nerki najczęściej stosowane schematy leczenia to połączenie takrolimusu z mykofenolanem mofetylu z lub bez steroidów. Rzadziej stosowana jest cyklosporyna.

Leki antyproliferacyjne wykazują różnice w zakresie skuteczności. Azatiopryna ma znacznie słabsze działanie w stosunku do MMF (1A). Badania wykazują taką samą skuteczność mykofenolanu mofetylu i soli sodowej kwasu mykofenolowego u chorych po przeszczepieniu nerki. Obserwuje się tendencję do powszechnego korzystania z pochodnych kwasu mykofenolowego, które zastąpiły azatioprynę.

www.p-t-t.org/pdf/zalecenia/zalecenia_immunosupresja_2010.pdf

Francja - Prescrire – 2005

Rekomendacja oznaczona jest jako „nic nowego”. Nie wykazano różnic w skuteczności klinicznej pomiędzy mykofenolanem sodu (Myfortic) a mofetylu (CellCept). W związku z brakiem różnic klinicznych i większą dostępnością form lekowych (tabletki, zawiesina, zastrzyki) mykofenolanu mofetylu w porównaniu do mykofenolanu sodu (tabletki) rekomendowane jest stosowanie tego pierwszego.

<http://www.prescrire.org/Fr/Login.aspx?ReturnUrl=/Fr/33A81086DCE49664960B75A40F380B60/Download.aspx>

Europa - European Association of Urology (EAU) – 2009

Obecnie stosowana standardowa immunosupresja zawiera: takrolimus/cyklosporyna + mykofenolany (MMF lub mykofenolan sodu) + steroidy (prednizon lub metyloprednizon). Terapia taka charakteryzuje się wysoką skutecznością.

http://www.uroweb.org/fileadmin/tx_eauguidelines/2009/Full/Renal_Transplant.pdf

Wielka Brytania - National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) – 2006

Mykofenolan sodu (Myfortic) aktualnie nie jest rekomendowany jako część schematów stosowanych w leczeniu immunosupresyjnych dzieci i młodzieży po przeszczepieniu nerki.

<http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/11576/33295/33295.pdf>

Wielka Brytania - UK Renal Association - 2011

Mykofenolan mofetylu (CellCept) oraz Mykofenolan sodu (Myfortic) w formie dojelitowej są równoważne względem immunosupresyjnego leczenia podtrzymującego.

Istnieje ograniczona ilość dowodów potwierdzających, że MPS redukuje incydenty jelitowo-żołądkowe w porównaniu do MMF (Shehata 2009).

<http://www.renal.org/clinical/GuidelinesSection/Post-operative-Care-Kidney-Transplant-Recipient.aspx>

Wielka Brytania - BC Transplant - 2011

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.

http://www.transplant.bc.ca/Clinical_Guidelines_for_Transplant_Medications/Mycophenolic_Acids.pdf

USA - Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) - 2009

W podtrzymującym leczeniu immunosupresyjnym zaleca się 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 [...]

W badaniach RCT porównujących MMF vs MPS nie zaobserwowano istotnych różnic w występowaniu: ostrego odrzucenia, przeżycia przeszczepu, przeżycia pacjenta oraz nowotworów i infekcji. Dodatkowo nie zaobserwowano istotnej różnicy w występowaniu zaburzeń żołądkowo-jelitowych (80% vs. 81%) pomimo faktu że redukcja żołądkowo-jelitowych działań niepożądanych była podstawą w opracowywaniu cząsteczki MPS. [...] Nie rekomenduje się stosowania MPS u kobiet planujących ciążę.

http://www.kdigo.org/clinical_practice_guidelines/pdf/TxpGL_publVersion.pdf

Komentarz do wytycznych KDIGO - prof. dr hab. med. Magdalena Durlik Klinika Medycyny Transplantacyjnej i Nefrologii Instytutu Transplantologii, Warszawski Uniwersytet Medyczny

(...) W Polsce stosuje się też drugi prekursor kwasu mykofenolowego - mykofenolan sodu (MPS). (...) W przypadku pogarszającej się czynności nerki z rozpoznaniem histopatologicznym IF/TA i/lub nefrotoksyczności CNI zalecanym postępowaniem jest redukcja dawki lub odstawienie CNI i dołączenie niefrotoksycznego leku antyproliferacyjnego - MMF/MPS lub inhibitora mTOR, albo skojarzenia obu leków. W przewlekłej dysfunkcji przeszczepu, która nie jest spowodowana przyczynami immunologicznymi, a więc nie wymaga intensyfikacji leczenia immunosupresyjnego, zamiana CsA na takrolimus, który jest także neurotoksyczny, nie jest zalecana. (...)

Źródło: załączniki AW-11 – AW-18

4.2. Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych

Francja - Haute Autorité de Santé (HAS) - 2009

Rekomendacja pozytywna.

Myfortic stosowany w skojarzeniu z cyklosporyną i kortykosteroidami w profilaktyce ostrego odrzucania przeszczepu u dorosłych pacjentów, którzy otrzymali allogeniczny przeszczep nerki. Rekomendacja na rzecz utrzymania leku Myfortic na liście leków refundowanych (refundacja 100%).

[http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2009-11/myfortic - ct_7218.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2009-11/myfortic_-_ct_7218.pdf)

Wielka Brytania – Walia - All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG) – 2006

Rekomendacja pozytywna.

Zastosowanie mykofenolanu sodu (Myfortic®) w Walii powinno być wspierane we wskazaniu: profilaktyka (w połączeniu z cyklosporyną i kortykosteroidami) ostrego odrzucania przeszczepu u dorosłych pacjentów, którzy otrzymali allogeniczny przeszczep nerki, ale u których występuje nietolerancja mykofenolanu mofetylu. Stosowanie mykofenolanu sodu powinno odbywać się pod nadzorem nefrologa.

<http://www.wales.nhs.uk/sites3/Documents/371/Mycophenolic%20acid%20as%20a%20sodium%20salt%20Myfortic%20final%20version.pdf>

Wielka Brytania – Szkocja - Scottish Medicine Consortium (SMC) – 2004

Rekomendacja pozytywna.

Zastosowanie mykofenolanu sodu (Myfortic®) jest zaakceptowane w Szkocji we wskazaniu: profilaktyka ostrego odrzucania przeszczepu u dorosłych pacjentów, którzy otrzymali allogeniczny przeszczep nerki (w połączeniu z cyklosporyną i kortykosteroidami). Stosowanie mykofenolanu sodu jest ograniczone do użycia przez specjalistów transplantologów jako część leczenia immunosupresyjnego.

http://www.scottishmedicines.org.uk/files/mycofenolate_sodium_Myfortic_144-04_.pdf

Kanada - Canadian Coordinating Office for Health Technology Assessment (CCOHTA) – 2005

Rekomendacja pozytywna.

Zastosowanie mykofenolanu sodu (Myfortic®) w Kanadzie we wskazaniu: profilaktyka odrzucania przeszczepu u dorosłych pacjentów, którzy otrzymali allogeniczny przeszczep nerki (w połączeniu z cyklosporyną i kortykosteroidami). Rekomendacja takiego samego poziomu refundacji jak mykofenolanu motefilu. Powody: została wykazana biorównoważność, brak różnic w skuteczności (effiacy) i bezpieczeństwie, niższy koszt (dawka rekomendowana na dzień) Myfortic-u od Cellcept-u.

http://www.scottishmedicines.org.uk/files/mycofenolate_sodium_Myfortic_144-04_.pdf

Źródło: załączniki AW-19 – AW-20

5. Finansowanie ze środków publicznych

5.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce

Preparat Myfortic® (*acidum mycophenolicum*) 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”.

Tabela 5. Myfortic - poziom odpłatności pacjenta i NFZ.

Nazwa handlowa	Dawka/ opak. handlowe	Koszt [PLN]			Limit [PLN]	DDD	Ilość DDD w opak.	Cena [PLN]
		pacjenta	NFZ	DDD*				
<i>Acidum mycophenolicum</i>								
Myfortic 180 mg	0,18g / 50 tabl.	3,20	246,30	55,44	249,50	2g	4,5	249,50
Myfortic 180 mg	0,18g / 120 tabl.	9,60	572,40	53,88	582,00	2g	10,8	582,00
Myfortic 360 mg	0,36g / 50 tabl.	3,20	483,80	54,11	487,00	2g	9	487,00
Myfortic 360 mg	0,36g / 120 tabl.	9,60	1142,40	53,33	1152,00	2g	21,6	1152,00

*Koszt DDD z perspektywy NFZ + pacjent;

Źródło: http://bil.aptek.pl/servlet/bil/ref_start (stan na 24.11.2011)

Komparatory [mofetili mycophenolas, tacrolimusum, ciclosporinum, everolimus, sirolimusum, azathioprinum]

Preparaty: CellCept, Mycophenolate mofetil Apotex, Myfenax, Limfocept, Mycophenolate Mofetil Accord, Prograf, Advagraf, Rapamune znajdują się na wykazie leków refundowanych, wydawanych po wniesieniu opłaty ryczałtowej, ze względu na choroby: „stan po przeszczepie narządów unaczynionych bądź szpiku”.

Preparat: Certican znajduje się na wykazie leków refundowanych, wydawanych bezpłatnie, ze względu na choroby: „stan po przeszczepie narządów unaczynionych bądź szpiku”.

Preparaty: Equoral, Sandimmun Neoral, Imuran, Immunoprin, Azathioprine Vis znajdują się na wykazie leków podstawowych wydawanych po wniesieniu opłaty ryczałtowej.

Tabela 6. Poziom odpłatności pacjenta i NFZ preparatów stosowanych w immunosupresji.

Nazwa handlowa	Dawka/ opak. handlowe	Koszt [PLN]			Limit [PLN]	DDD	Ilość DDD w opak.	Cena [PLN]
		pacjenta	NFZ	DDD*				
<i>Mofetili mycophenolas</i>								
Mycophenolate mofetil Apotex	0,25g / 100 kaps.	236,23	135,22	29,72	138,42	2g	12,5	371,45
Myfenax 250	0,25g / 100 kaps.	236,23	135,22	29,72	138,42	2g	12,5	371,45
CellCept	0,25g / 100 kaps.	236,23	135,22	29,72	138,42	2g	12,5	371,45
Limfocept	0,25g / 100 kaps.	3,2	135,22	11,07	138,42	2g	12,5	138,42
Limfocept	0,25g / 300 kaps.	3,2	412,06	11,07	415,26	2g	37,5	415,26
Mycophenolate Mofetil Accord	0,25g / 100 kaps.	240,77	135,22	30,08	138,42	2g	12,5	375,99
Myfenax 500	0,5g / 50 tabl.	175,02	196,43	29,72	199,63	2g	12,5	371,45
CellCept	0,5g / 50 tabl.	175,02	196,43	29,72	199,63	2g	12,5	371,45
Mycophenolate mofetil Apotex	0,5g / 50 tabl.	175,02	196,43	29,72	199,63	2g	12,5	371,45
Limfocept	0,5g / 150 tabl.	3,2	595,69	15,97	598,89	2g	37,5	598,89
Limfocept	0,5g / 50 tabl.	11,20	196,43	16,61	199,63	2g	12,5	207,63
Mycophenolate Mofetil Accord	0,5g / 150 tabl.	508,28	595,69	29,44	598,89	2g	37,5	1103,97
Mycophenolate Mofetil Accord	0,5g / 50 tabl.	179,56	196,43	30,08	199,63	2g	12,5	375,99
CellCept	1 g/5ml / 110 g (175 ml)	414,09	276,28	39,45	279,48	2g	17,5	690,37

Nazwa handlowa	Dawka/ opak. handlowe	Koszt [PLN]			Limit [PLN]	DDD	Ilość DDD w opak.	Cena [PLN]
		pacjenta	NFZ	DDD*				
Tacrolimusum								
Prograf	0,5mg / 30 kaps.	33,71	88,29	40,66	91,49	5mg	3	122,00
Advagraf	0,5mg / 30 kaps.	33,71	88,29	40,66	91,49	5mg	3	122,00
Cidimus	0,5mg / 30 kaps.	3,20	88,29	30,50	91,49	5mg	3	91,49
Prograf	1mg / 30 kaps.	60,70	169,30	38,33	172,50	5mg	6	230,00
Advagraf	1mg / 30 kaps.	60,70	169,30	38,33	172,50	5mg	6	230,00
Cidimus	1mg / 30 kaps.	3,2	169,30	28,75	172,50	5mg	6	172,50
Advagraf	3mg / 30 kaps.	3,2	659,50	36,82	662,70	5mg	18	662,70
Prograf	5mg / 30 kaps.	279,32	825,18	36,82	828,38	5mg	30	1104,50
Advagraf	5mg / 30 kaps.	279,32	825,18	36,82	828,38	5mg	30	1104,50
Cidimus	5mg / 30 kaps.	3,2	825,18	27,61	828,38	5mg	30	828,38
Ciclosporinum								
Equoral	0,025 g / 50 kaps.	3,20	80,04	16,65	83,24	0,25g	5	83,24
Sandimmun Neoral	0,025 g / 50 kaps.	46,92	80,04	25,39	83,24	0,25g	5	126,96
Equoral	0,05 g / 50 kaps.	3,20	158,06	16,13	161,26	0,25g	10	161,26
Sandimmun Neoral	0,05 g / 50 kaps.	85,43	158,06	24,35	161,26	0,25g	10	243,49
Equoral	0,1 g / 50 kaps.	3,20	350	17,66	353,2	0,25g	20	353,2
Sandimmun Neoral	0,1 g / 50 kaps.	129,40	350,00	23,97	353,2	0,25g	20	479,40
Equoral	0,1 g/ml / 50 ml	3,20	350	17,66	353,2	0,25g	20	353,2
Sandimmun Neoral	0,1 g/ml / 50 ml	129,40	350,00	23,97	353,2	0,25g	20	479,40
Sandimmun Neoral	0,01 g / 60 kaps.	6,40	56,91	26,38	63,31	0,25g	2,4	63,31
Everolimus								
Certican	0,25 mg/ 60 tabl.	0,00	484,90	48,49	484,90	1,5mg	10	484,90
Certican	0,75 mg/ 60 tabl.	0,00	1424,30	47,48	1424,30	1,5mg	30	1424,30
Certican	0,25 mg/ 60 tabl.	0,00	484,90	48,49	484,90	1,5mg	10	484,90
Sirolimus								
Rapamune	1 mg / 30 tabl.	3,20	550,30	55,35	553,50	3 mg	10	553,50
Rapamune	1 mg/ml / 60 ml but.	3,20	1091,80	54,75	1095,00	3 mg	20	1095,00
Azathioprinum								
Imuran	0,025 g/ 100 tabl.	16,48	23,40	2,39	29,80	0,15g	16,66	39,88
Imuran	0,05 g/ 100 tabl.	10,11	53,20	1,9	59,60	0,15g	33,33	63,31
Immunoprin	0,05 g/ 50 tabl.	6,49	26,60	1,79	29,80	0,15g	16,66	29,80
Immunoprin	0,05 g/ 100 tabl.	3,20	53,20	1,79	59,60	0,15g	33,33	59,69
Azathioprine Vis	0,05 g/ 30 tabl.	12,21	14,68	2,69	17,88	0,15g	10	26,89
Azathioprine Vis	0,05 g/ 50 tabl.	9,18	26,60	2,15	29,80	0,15g	16,66	35,78

*Koszt DDD z perspektywy NFZ + pacjent;

Źródło: http://bil.aptek.pl/servlet/bil/ref_start (stan na 24.11.2011)

Porównując koszt za DDD produktów leczniczych stosowanych w immunosupresji najniższym kosztem charakteryzuje się *azathioprinum*, natomiast najwyższym kosztem za DDD *sirolimusum*, *acidum mycophenolicum* i *everolimus*. Wśród inhibitorów kalcyneuryny koszt za DDD dla *tacrolimusum* mieści się w przedziale 27,61 PLN do 40,66 PLN, natomiast koszt za DDD dla *ciclosporinum* mieści się w przedziale 16,13 PLN do 26,38 PLN. Koszt za DDD dla *mofetili mycophenolas* mieści się w przedziale od 11,07 do 39,45 PLN.

Limit refundacyjny dla produktów leczniczych stosowanych w immunosupresji został ustalony oddzielnie dla każdej dawki leku w ramach każdej substancji czynnej.

W związku z dużą rozbieżnością w kosztach za DDD w/w produktach leczniczych, uśredniono koszty za DDD, licząc dla danego produktu leczniczego średnią kosztów za DDD, ważoną wielkością sprzedanych opakowań w okresie 01.2011 – 06.2011.

Tabela 7. Średnia kosztu za DDD z perspektywy wspólnej (pacjent + NFZ) ważona wielkością sprzedanych opakowań w okresie 01.2011– 06.2011.

Substancja czynna	Średni koszt DDD [PLN]
Acidum mycophenolicum	53,4
Mofetili mycophenolas	29,78/ 13,68*
Tacrolimusum	38,5/ 28,80**
Ciclosporinum	22,42
Everolimus	47,9
Sirolimusum	55,3
Azathioprinum	2,13

*Średni koszt za DDD dla nowego preparatu Limfocept (mofetili mycophenolas), który wszedł na Wykaz leków refundowanych 16.11.2011;

**Średni koszt za DDD dla nowego preparatu Cidimus (tacrolimusum), który wszedł na Wykaz leków refundowanych 16.11.2011

Źródło: załącznik AW-23

Tabela 8. Refundacja produktów leczniczych w 2009, 2010 i 2011.

Nazwa handlowa	2009	2010		Styczeń-czerwiec 2011	
	kwota refundacji [PLN]	ilość wydanego leku	kwota refundacji [PLN]	ilość wydanego leku	kwota refundacji [PLN]
<i>inhibitory kalcyneuryny</i>					
Advagraf	-	76 970	26 415 717	34 587	12 535 802
Prograf	-	122 640	29 428 750	61 639	14 651 488
Equoral	-	49 739	11 157 444	27 347	6 243 468
Sandimmun Neoral	-	148 948	28 972 383	67 539	13 091 504
<i>inhibitory mTOR</i>					
Certican	-	8 543	8 782 764	4 247	4 340 843
Rapamune	7 289 236	11 031	6 156 344	4 892	2 731 623
<i>leki hamujące podziały komórkowe - selektywne</i>					
Myfenax	64 388	1 727	842 916	1 334	491 032
Myfortic	-	15 008	3 918 822	8 469	8 815 310
Cellcept	54 400 717	113 331	56 072 746	57 152	21 167 632
Mycophenolate Mofetil Apotex	-	300	145 530	591	217 450
<i>leki hamujące podziały komórkowe - nieselektywne</i>					
Imuran	-	35 753	1 977 468	19 129	1 001 940
Immunoprin	-	3	143	4	133
Azathioprine Vis	-	78 085	2 235 357	41 244	1 088 873

Źródło: <http://www.nfz.gov.pl/new/index.php?katnr=0&dzialnr=2&artnr=4572&b=1;>

ilość wydanego leku = liczbie zrefundowanych opakowań jednostkowych leku; „-” brak danych;

Analizując ilość wydanego leku (liczbę zrefundowanych opakowań) w 2010 dominującą grupą leków stosowanych w immunosupresji są inhibitory kalcyneuryny (*ciclosporinum* i *tacrolimusum*), leki hamujące podziały komórkowe – selektywne (*mofetili mycophenolas*) oraz nieselektywne (*azathioprinum*).

5.2. Stan finansowania technologii wnioskowanej ze środków publicznych w innych krajach

Tabela 9. Aktualne informacje dotyczące refundacji preparatu Myfortic na podstawie danych producenta.

Kraj	Myfortic 180 mg 120 tabl.					Myfortic 360 mg 120 tabl.				
	Status Refundacyjny	Poziom refundacji (w %)	Ograniczenia refundacyjne (TAK/NIE)	Warunki ograniczeń	Mechanizmy podziału ryzyka (TAK/NIE)	Status Refundacyjny	Poziom refundacji (w %)	Ograniczenia refundacyjne (TAK/NIE)	Warunki ograniczeń	Mechanizmy podziału ryzyka (TAK/NIE)
Austria	TAK	100	TAK	Lekarz specjalista	NIE	TAK	100	TAK	Lekarz specjalista	NIE
Belgia	TAK	100	TAK	Lekarz specjalista	NIE	TAK	100	TAK	Lekarz specjalista	NIE
Bułgaria	TAK	100	TAK	Lekarz specjalista	NIE	TAK	100	TAK	Lekarz specjalista	NIE
Cypr	TAK	100	TAK	Przetarg	NIE	TAK	100	TAK	Refundacja w ramach przetargu	NIE
Czechy	TAK	100	NIE	nie dotyczy	NIE	TAK	100	NIE	nie dotyczy	NIE
Dania	TAK	100	TAK	Lek szpitalny	NIE	TAK	100	TAK	Lek szpitalny	NIE
Estonia	TAK	100	TAK	Lekarz specjalista	NIE	TAK	100	TAK	Lekarz specjalista	NIE
Finlandia	NIE (refundowana inna wielkość opakowania/dawka)	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy	NIE (refundowana inna wielkość opakowania/dawka)	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Francja	TAK	100	NIE	nie dotyczy	NIE	TAK	100	NIE	nie dotyczy	NIE
Grecja	TAK	100	NIE	nie dotyczy	NIE	TAK	100	NIE	nie dotyczy	NIE
Hiszpania	NIE (refundowana inna wielkość opakowania/dawka)	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy	NIE (refundowana inna wielkość opakowania/dawka)	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Holandia	TAK	100	NIE	nie dotyczy	NIE	TAK	100	NIE	nie dotyczy	NIE
Irlandia	TAK	100	NIE	nie dotyczy	NIE	TAK	100	NIE	nie dotyczy	NIE
Islandia	NIE	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy	NIE	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Litwa	NIE (refundowana inna wielkość opakowania/dawka)	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy	TAK	100	TAK	Po przeszczepie nerki	NIE
Luxemburg	NIE	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy	NIE	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Liechtenstein	TAK	100	NIE	nie dotyczy	NIE	TAK	100	NIE	nie dotyczy	NIE
Łotwa	NIE (refundowana inna wielkość opakowania/dawka)	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy	TAK	100	TAK	Lekarz specjalista	NIE

Kraj	Myfortic 180 mg 120 tabl.					Myfortic 360 mg 120 tabl.				
	Status Refundacyjny	Poziom refundacji (w %)	Ograniczenia refundacyjne (TAK/NIE)	Warunki ograniczeń	Mechanizmy podziału ryzyka (TAK/NIE)	Status Refundacyjny	Poziom refundacji (w %)	Ograniczenia refundacyjne (TAK/NIE)	Warunki ograniczeń	Mechanizmy podziału ryzyka (TAK/NIE)
Malta	NIE	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy	NIE	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Niemcy	NIE	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy	NIE	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Norwegia	NIE	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy	NIE	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Portugalia	TAK	100	TAK	Lek szpitalny	NIE	TAK	100	TAK	Lek szpitalny	NIE
Rumunia	TAK	100	TAK	Lek szpitalny	NIE	TAK	100	NIE	nie dotyczy	NIE
Słowacja	TAK	100	TAK	Lekarz specjalista	NIE	TAK	100	TAK	Lekarz specjalista	NIE
Słowenia	TAK	100	NIE	nie dotyczy	NIE	NIE	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Szwajcaria	TAK	100	NIE	nie dotyczy	NIE	TAK	100	NIE	nie dotyczy	NIE
Szwecja	TAK	100	NIE	nie dotyczy	NIE	TAK	100	NIE	nie dotyczy	NIE
Węgry	TAK	100	TAK	Lekarz specjalista	NIE	TAK	100	TAK	Lekarz specjalista	NIE
Wielka Brytania	TAK	100	NIE	nie dotyczy	NIE	TAK	100	NIE	nie dotyczy	NIE
Włochy	NIE (refundowana inna wielkość opakowania/dawka)	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy	NIE (refundowana inna wielkość opakowania/dawka)	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy

Źródło: załącznik AW- 10

6. Wskazanie dowodów naukowych

6.1. Analiza kliniczna

6.1.1. Metodologia analizy klinicznej

Podmiot odpowiedzialny przekazał analizę kliniczną: [REDAKTOWANE] *Analiza efektywności klinicznej mykofenolanu sodu (Myfortic) w porównaniu z mykofenolanem mofetylu i azatiopryną w profilaktyce ostrego odrzucenia allogenicznego przeszczepu nerki u dorosłych pacjentów.* [REDAKTOWANE] 2011.

Cel: Ocena efektywności klinicznej mykofenolanu sodu w porównaniu z mykofenolanem mofetylu i azatiopryną w profilaktyce ostrego odrzucenia allogenicznego przeszczepu nerki u dorosłych pacjentów.

Kryteria włączenia i wykluczenia dowodów naukowych:

- populacja – dorośli pacjenci z allogenicznym przeszczepem nerki;
- interwencja – mykofenolan sodu podawany w skojarzeniu z cyklosporyną i kortykosteroidami, zalecana dawka preparatu Myfortic® to tabletki zawierająca 720 mg mykofenolanu sodu przyjmowana doustnie 2 razy na dobę;
- komparatory - mykofenolan mofetylu w dawce 1000 mg 2 razy na dobę oraz azatiopryna w dawce 1–4 mg/kg masy ciała 1 raz na dobę, podawane w skojarzeniu z cyklosporyną i steroidami;
- wyniki – niepowodzenie terapii, potwierdzone biopsją ostre odrzucenie przeszczepu, potwierdzone biopsją przewlekłe odrzucenie przeszczepu, zgon, utrata przeszczepu, bezpieczeństwo (utrata pacjentów z leczenia, działania niepożądane);
- rodzaj badań klinicznych - badania head-to-head typu RCT.

Charakterystyka badań

Tabela 10. Charakterystyka badań włączonych do analizy klinicznej producenta – mykofenolan mofetylu (MMF) vs mykofenolan sodu (MPS) (wg analizy klinicznej producenta).

Badania	Randomizacja	Zaślepienie	Okres obserwacji [mc]	Interwencja i liczba chorych	Dawka	Jadad (0-5 pkt.)	Uwagi
<i>ERL B301-Salvadori 2001; Salvadori 2004</i>	+	+(2)	12 faza extension 24	MPS+PL+CsA +CS:213 MMF+PL+CsA +CS:210	MMF: 1000 mg 2 razy/dobę; MPS: 720 mg 2 razy/dobę;	5	po 12 mc pacjenci zostali włączeni do fazy extension – badanie kontynuowano jako open-label
<i>ERL B302-Budde 2003</i>	+	+(2)	12 faza extension 12/24	MPS+PL+CsA +CS:159 MMF+PL+CsA +CS:163	MMF: 1000 mg 2 razy/dobę; MPS: 720 mg 2 razy/dobę;	5	po 12 mc pacjenci zostali włączeni do fazy extension – badanie kontynuowano jako open-label

W analizie efektywności klinicznej nie brano pod uwagę wyników z fazy extension dla badania ERL B301 i ERL B302;

Tabela 11. Charakterystyka badań włączonych do analizy klinicznej producenta – mykofenolan mofetylu (MMF) vs azatiopryna (AZA) (wg analizy klinicznej producenta).

Badania	Randomizacja	Zaślepienie	Okres obserwacji [mc]	Interwencja i liczba chorych	Dawka	Jadad (0-5 pkt.)	Uwagi
<i>Keown 1996</i>	+	+(2)	12 mc/36 mc	MMF+CsA+ +CS:173 AZA+CsA+ +CS:166	MMF: 1000/1500 mg 2 razy/dobę; AZA: 100/150 mg na dobę;	4	
<i>MYSS- Remuzzi 2004</i>	+	-	Faza A 6 mc/ Faza B dodatkowe 15 mc	MMF+CsA+ +CS:168 AZA+CsA+ +CS:168	MMF: 1000 mg 2 razy/dobę; AZA: 100/150 mg na dobę;	3	
<i>Sadek 2002</i>	+	-	12 mc	MMF+ME-CsA+ +CS:162 AZA+ME-CsA+ +CS:157	MMF: 1000 mg 2 razy/dobę; AZA: 1-2 mg/kg mc/ dobę;	3	
<i>Sollinger 1995 US MMF Study Group</i>	+	+(2)	12 mc/36 mc	MMF+CsA+ +CS:167 AZA+CsA+ +CS:166	MMF: 1000/1500 mg 2 razy/dobę; AZA: 1-2 mg/kg mc/ dobę;	4	

W analizie efektywności klinicznej nie uwzględniono wyników z fazy B badania MYSS-Remuzzi 2004, pacjentów otrzymujących mykofenolan mofetylu w dawce 1,5 g/dobę z badań Keown 1996 i Sollinger 1995 oraz pacjentów, u których mykofenolan mofetylu po 3 miesiącach leczenia zastąpiono azatiopryną z badania Sadek 2002 ze względu na niespełnienie predefiniowanych kryteriów włączenia do przeglądu.

Porównanie pośrednie **mykofenolan sodu vs azatiopryna** przeprowadzono w oparciu o wyniki analizy efektywności klinicznej mykofenolan mofetylu vs mykofenolan sodu, do której włączono 1 badanie (*ERL B301*) oraz analizy efektywności klinicznej mykofenolan mofetylu vs azatiopryna, do którego włączono badania (*Keown 1996, Remuzzi 2004, Sadek 2002, Sollinger 1995*). Porównanie pośrednie przeprowadzono z wykorzystaniem wspólnego komparatora mykofenolan mofetylu (MMF), wykorzystując uogólnioną metodę Buchera opisaną w „*Indirect Evidence: Indirect Treatment Comparisons in Meta-Analysis*” CADTH March 2009.

Analizowane wyniki pochodziły z dwóch okresów leczenia: 6 miesięcy (*ERL B301, Keown 1996, Remuzzi 2004, Sollinger 1995*) oraz 12 miesięcy (*ERL B 301, Keown 1996, Sadek 2002*).

Tabela 12. Charakterystyka badań obserwacyjnych włączonych do dodatkowej analizy bezpieczeństwa (wg analizy klinicznej producenta^a).

Badania	Okres obserwacji [mc]	Zaślepienie	Interwencja i liczba chorych	Dawka
<i>Kamar 2005</i>	12	brak	MPS+CsA+CS:37 + terapia indukcyjna	MPS 720 mg 2 razy/dobę
<i>Nart 2008</i>	12	brak	MPS+CsA+CS:21 + terapia indukcyjna	MPS 720 mg 2 razy/dobę
<i>Novoa 2007</i>	średni czas obserwacji 7,3 mc	brak	MPS+CsA+CS:36 + terapia indukcyjna	MPS 720 mg 2 razy/dobę
<i>Schlavelli 2006</i>	3 mc	brak	MPS+CsA+CS:46 + terapia indukcyjna	MPS 720 mg 2 razy/dobę
<i>Wyżgał 2007</i>	6 mc	brak	MPS+CsA+CS:30 dozwolona terapia indukcyjna	MPS 720 mg 2 razy/dobę
<i>Legendre 2007</i>	12 mc	brak	MPS+CsA+CS:456 dozwolona terapia indukcyjna	MPS 720 mg 2 razy/dobę
<i>Vogt 2006</i>	12 mc	brak	MPS+CsA+CS:140 dozwolona terapia indukcyjna	MPS 720 mg 2 razy/dobę
<i>Pietruck 2007</i>	6 mc	brak	MPS+CsA+CS:588	MMF w dawce 1000 mg/d, 1500 mg/d, 2000 mg/d, i 3000 mg/d był zamieniany na MPS odpowiednio w dawce 720 mg/d, 1080 mg/d, 1440 mg/d, i 2160 mg/d,

^awg str 124-6;128-31;/tabela 129, 130, 134, 135

6.1.2. Kompletność dowodów naukowych, poziom wiarygodności oraz zgodność z Wytycznymi

Analiza efektywności klinicznej jest zgodna z Wytycznymi Oceny Technologii Medycznych przy ocenie większości wymagań krytycznych. Należy jednak zwrócić uwagę na następujące ograniczenia:

Ograniczenia odnalezione przez analityków

1. W kryteriach włączenia badań pierwotnych do analizy podczas definiowania interwencji wykluczono możliwość stosowania mykofenolanu sodu (MPS) w skojarzeniu z takrolimusem (TAC) i glikokortykosteroidami (GS). Jest to zgodne z ChPL, wg której Myfortic jest wskazany do stosowania z cyklosporyną (CsA) i glikokortykosteroidami. Należy jednak zwrócić uwagę, że Zalecenia Polskiego Towarzystwa Transplantacyjnego wskazują na możliwość stosowanie w standardowym schemacie immunosupresji u pacjentów po przeszczepieniu nerki MPS w skojarzeniu z TAC: Prograf(TAC)/ Advagraf(TAC)/ Neoral(CsA) + CellCept(MMF)/ Myfortic (MPS) + GS.

Ograniczenia wymienione przez podmiot odpowiedzialny

1. „Istotnym ograniczeniem niniejszego przeglądu jest też nieadekwatny sposób przedstawienia wyników (poziom kreatyniny - *Budde 2003*) dla oceny funkcji nerek w badaniach uwzględnionych w analizie głównej”.
2. „W jednym z badań włączonych do porównania MMF vs AZA (*Sollinger 1995*) niepowodzenie terapii definiowano jako utratę przeszczepu, zgon lub rezygnacja z badania. Wyniki z omawianego badania odnoszące się do niepowodzenia terapii lub potwierdzonego biopsją odrzucenia przeszczepu (BPAR) przedstawiono w punkcie dotyczącym niepowodzenia terapii ze względu na zbieżność w definiowaniu omawianego punktu końcowego w pozostałych badaniach włączonych do analizy głównej”.
3. „Spośród badań włączonych do analizy pośredniej w trzech zastosowano podwójne zaślepienie: w stosunku do pacjenta oraz personelu medycznego, natomiast pozostałe dwie próby kliniczne zostały zaprojektowane oraz przeprowadzone jako otwarte. Autorzy niniejszego raportu uznali za stosowane przeprowadzenie statystycznej agregacji danych pochodzących ze wszystkich badań ze względu na fakt, iż punkty końcowe oceniane w profilaktyce ostrego odrzucenia przeszczepu należą do obiektywnych, a zatem niezależnych od zaślepienia próby”.
4. „W wyniku systematycznego wyszukiwania danych odnaleziono 2 podwójnie zaślepione, randomizowane badania kliniczne, w których mykofenolan sodu podawany w skojarzeniu z cyklosporyną i kortykosteroidami był bezpośrednio porównywany z mykofenolanem mofetylu w skojarzeniu z analogicznymi lekami (*ERL B301, ERL B302*). Oba badania dotyczyły pacjentów z allogenicznym przeszczepem nerki, jednakże do badania *ERL B301* włączono pacjentów z przeszczepem *de novo*, a do badania *ERL B302* biorców z już ustabilizowanym przeszczepem. Mając na uwadze powyższą heterogeniczność autorzy niniejszego przeglądu nie zdecydowali się na statystyczną agregację danych pochodzących z obu badań”.
5. „Odnotowano niewielkie rozbieżności pomiędzy populacjami włączonymi do poszczególnym badań: dawcami przeszczepianego organu były osoby żywe lub zmarłe – w badaniach *Sadek 2002* oraz *ERL B301*, natomiast w pozostałych próbach klinicznych (*MYSS, Keown 1996, Sollinger 1995*) do analizy włączono pacjentów otrzymujących nerkę od dawcy kadawerycznego. Ponadto jedynie w badaniu *Keown 1996* niewielki odsetek stanowili pacjenci, którzy otrzymywali nerkę po raz drugi, natomiast w eksperymencie klinicznym *Sadek 2002* uczestniczyli pacjenci, u których badanie serologiczne potwierdziło infekcję wirusem WZW typu A lub B. Pomimo opisanych powyżej różnic w populacjach pacjentów uwzględnionych w poszczególnych badaniach należy podkreślić, iż w ocenie analizowanych punktów końcowych nie wykazano heterogeniczności uzyskanych wyników (ocena na podstawie testów: Q Cochran oraz I2).”
6. „Do ograniczeń należy zaliczyć fakt, iż w dwóch badaniach: *MYSS, Sadek 2002* cyklosporyna była podawana w postaci mikroemulsji w przeciwieństwie do badań *Keown 1996* i *Sollinger 1995*, co może mieć wpływ na skuteczność stosowanej terapii. Ponadto sposób dawkowania leków podawanych w skojarzeniu z porównywanymi interwencjami: cyklosporyny oraz steroidów (metyloprednizonu oraz prednizonu) był zależny od praktyki lekarskiej stosowanej w poszczególnych ośrodkach badawczych (*ERL B 302, Keown 1996, Sadek 2002, Sollinger 1995*). Stosowane w poszczególnych badaniach interwencje różniły się także w zakresie przyjmowanej terapii indukcyjnej. W próbie klinicznej *Sollinger 1995* terapia indukcyjna była częścią czteroskładnikowego leczenia podawanego wszystkim pacjentom,

w badaniu *ERL B301* podawanie przeciwciał antyglobulinarnych było uzależnione od praktyki medycznej każdego z ośrodków badawczych – jeśli była to rutynowa praktyka terapię indukcyjną podawano wszystkim pacjentom leczonym w danym ośrodku. W publikacji do badania *MYSS* zamieszczono informację że żaden z pacjentów nie otrzymał terapii indukcyjnej, w badaniu *Sadek 2002* jej przyjmowanie było jednym z kryteriów wykluczenia pacjentów z badania, natomiast w pozostałych dwóch próbach klinicznych (*ERL B302* oraz *Keown 1996*) nie zamieszczono informacji dotyczącej stosowania ww. terapii”.

7. „W celu przeprowadzenia pośredniej analizy efektywności klinicznej posłużono się zmodyfikowaną metodą Büchera. Należy podkreślić, iż największe ograniczenia w interpretacji wiążą się z samą metodą analizy pośredniej”.

6.1.3. Wyniki analizy klinicznej

6.1.3.1. Skuteczność (efektywność) kliniczna

6.1.3.1.1. Informacje z raportu

Tabela 13. Wyniki analizy skuteczności klinicznej: mykofenolan sodu (MPA) vs mykofenolan mofetylu (MMF) u pacjentów z przeszczepem nerki *de novo* i ustabilizowanym przeszczepem nerki.

Punkt końcowy	Badanie /Publikacja	Odsetek pacjentów [%]		OR [95%CI]	NNT/ NNH [95%CI]	
		MPA	MMF			
		(+CsA+GS+PL)				
Przeszczep nerki <i>de novo</i>						
Niepowodzenie terapii*	<i>ERL B301/ Salvadori 2001, Salvadori 2004</i>	25,8	26	0,98 (0,62; 1,55)	-	
Potwierdzone biopsją ostre odrzucenie przeszczepu		21,6	22,9	0,93 (0,57; 1,51)	-	
Potwierdzone biopsją ostre odrzucenie przeszczepu w stopniu Ia/Ib		15,5	14,8	1,06 (0,6; 1,87)	-	
Potwierdzone biopsją ostre odrzucenie przeszczepu w stopniu IIa/IIb		6 mc	5,6	6,6	0,84 (0,34; 2,0)	-
Potwierdzone biopsją ostre odrzucenie przeszczepu w stopniu III		0,5	1,4	0,33 (0,01; 4,1)	-	
Utrata przeszczepu		3,3	4,3	0,76 (0,24; 2,34)	-	
Zgon		0,5	1,0	0,49 (0,01; 9,5)	-	
Potwierdzone biopsją przewlekłe odrzucenie przeszczepu		3,8	5,7	0,64 (0,22; 1,76)	-	
Niepowodzenie terapii*		12 mc	28,6	28,1	1,03 (0,66; 1,6)	-
Niepowodzenie terapii**			26,3	28,1	0,91 (0,58; 1,43)	-
Potwierdzone biopsją ostre odrzucenie przeszczepu			22,5	24,3	0,91 (0,56; 1,46)	-
Potwierdzone biopsją ostre odrzucenie przeszczepu w stopniu III			0,47	2,38	0,19 (0,004; 1,7)	-
Utrata przeszczepu lub zgon		12 mc	5,2	6,7	0,76 (0,31; 1,86)	-
Potwierdzone biopsją przewlekłe odrzucenie przeszczepu		12 mc	5,2	6,7	0,76 (0,31; 1,86)	-
Potwierdzone biopsją przewlekłe odrzucenie przeszczepu		9 mc***	2,8	6,2	0,44 (0,13; 1,27)	-
Ustabilizowany przeszczep nerki						
Niepowodzenie terapii*	<i>ERL B302/ Budde 2003</i>	7,5	12,3	0,58 (0,25; 1,31)	-	
Niepowodzenie terapii**		2,5	6,1	0,39 (0,09; 1,41)	-	
Ostre odrzucenie przeszczepu		1,3	3,7	0,33 (0,03; 1,91)	-	
Potwierdzone biopsją ostre odrzucenie przeszczepu		12 mc	1,3	3,1	0,4 (0,04; 2,51)	-
Potwierdzone biopsją przewlekłe odrzucenie przeszczepu		3,8	4,9	0,76 (0,21; 2,57)	-	
Utrata przeszczepu lub zgon		1,3	3,1	0,4 (0,04; 2,51)	-	
Zgon		1,3	2,4	0,51 (0,05; 3,6)	-	
Utrata przeszczepu		0	0,6	0,139 (0,003; 6,992)	-	

* niepowodzenie terapii definiowane jako wystąpienie jednego z czterech komponentów: potwierdzonego biopsją ostrego odrzucenia przeszczepu, utraty przeszczepu, śmierci pacjenta lub utraty z okresu obserwacji w ciągu 12 mc/6mc;

** niepowodzenie terapii definiowane jako wystąpienie jednego z czterech komponentów: potwierdzonego biopsją ostrego odrzucenia przeszczepu, utraty przeszczepu, śmierci pacjenta;

*** między 3 a 12 miesiącem;

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) badania RCT (*Salvadori 2001, Salvadori 2004, Budde 2003*) nie wykazano istotnych statystycznie różnic w przypadku wszystkich analizowanych w Tabeli 13 punktów końcowych: niepowodzenie terapii, potwierdzone biopsją ostre odrzucenie przeszczepu, utrata przeszczepu, zgon, utrata przeszczepu lub zgon, potwierdzone biopsją przewlekłe odrzucenie przeszczepu.

Tabela 14. Wyniki pośredniej analizy skuteczności klinicznej: mykofenolan sodu (MPA) vs azatiopryna (AZA).

Punkt końcowy	Publikacja	Porównywane interwencje	OR [95%CI]	NNT/NNH [95%CI]
Niepowodzenie terapii	<i>ERL B 301</i>	MPS vs MMF	0,98 (0,62; 1,55)	-
	<i>Keown 1996, Sollinger 1995</i>	MMF vs AZA	0,56 (0,41; 0,76)	-
	MPS vs AZA (porównanie pośrednie)		0,55 (0,32; 0,95)	-
Potwierdzone biopsją ostre odrzucenie przeszczepu	<i>ERL B 301</i>	MPS vs MMF	0,93 (0,57; 1,51)	-
	<i>Keown 1996, Sollinger 1995, Remuzzi 2004</i>	MMF vs AZA	0,5 (0,37; 0,67)	-
	MPS vs AZA (porównanie pośrednie)		0,47 (0,26; 0,82)	-
Potwierdzone biopsją ostre odrzucenie przeszczepu w stopniu I	<i>ERL B 301</i>	MPS vs MMF	1,06 (0,6; 1,87)	-
	<i>Keown 1996, Sollinger 1995</i>	MMF vs AZA	0,56 (0,35; 0,89)	-
	MPS vs AZA (porównanie pośrednie)		0,6 (0,29; 1,24)	-
Potwierdzone biopsją ostre odrzucenie przeszczepu w stopniu II	<i>ERL B 301</i>	MPS vs MMF	0,84 (0,34; 2)	-
	<i>Keown 1996, Sollinger 1995</i>	MMF vs AZA	0,51 (0,31; 0,82)	-
	MPS vs AZA (porównanie pośrednie)		0,43 (0,16; 1,18)	-
Potwierdzone biopsją ostre odrzucenie przeszczepu w stopniu III	<i>ERL B 301</i>	MPS vs MMF	0,33 (0,01; 4,1)	-
	<i>Keown 1996, Sollinger 1995</i>	MMF vs AZA	0,28 (0,1; 0,76)	-
	MPS vs AZA (porównanie pośrednie)		0,092 (0,004; 2,21)	-
Utrata przeszczepu	<i>ERL B 301</i>	MPS vs MMF	0,76 (0,24; 2,34)	-
	<i>Keown 1996</i>	MMF vs AZA	1,36 (0,36; 5,54)	-
	MPA vs AZA (porównanie pośrednie)		1,03 (0,17; 6,12)	-
Zgon	<i>ERL B 301</i>	MPS vs MMF	0,76 (0,24; 2,34)	-
	<i>Keown 1996, Remuzzi 2004</i>	MMF vs AZA	1,36 (0,36; 5,54)	-
	MPS vs AZA (porównanie pośrednie)		1,03 (0,17; 6,12)	-
Niepowodzenie terapii	<i>ERL B 301</i>	MPS vs MMF	1,03 (0,66; 1,6)	-
	<i>Sadek 2002</i>	MMF vs AZA	0,54 (0,34; 0,86)	-
	MPS vs AZA (porównanie pośrednie)		0,56 (0,29; 1,06)	-
Potwierdzone biopsją ostre odrzucenie przeszczepu	<i>ERL B 301</i>	MPS vs MMF	0,91 (0,56; 1,46)	-
	<i>Sadek 2002</i>	MMF vs AZA	0,53 (0,3; 0,94)	-
	MPS vs AZA (porównanie pośrednie)		0,48 (0,23; 1,02)	-
Utrata przeszczepu lub zgon	<i>ERL B 301</i>	MPS vs MMF	0,76 (0,31; 1,86)	-
	<i>Keown 1996, Sadek 2002</i>	MMF vs AZA	0,95 (0,6; 1,51)	-
	MPS vs AZA (porównanie pośrednie)		0,72 (0,26; 1,98)	-

W tabeli wyboldowano istotne statystycznie wyniki porównania pośredniego;

W porównaniu pośrednim 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 odrzuceni przeszczepu, utrata przeszczepu lub zgon **w ciągu 12 miesięcy** (Tabela 14).

Poniższe cytaty pochodzą z przekazanego przez podmiot odpowiedzialny **Załącznika do dokumentu „Analiza efektywności mykofenolanu sodu (Myfortic®) w porównaniu z mykofenolanem mofetylu i azatiopryną w profilaktyce ostrego odrzucenia przeszczepu nerki u dorosłych pacjentów”**

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Źródło: załącznik AW-3

6.1.3.1.2. Inne odnalezione informacje

Według prac przeglądowych Newbold 2009 i Manitpitkul 2011 badania kliniczne obejmujące pacjentów po przeszczepieniu nerki wykazały **terapeutyczną równoważność EC-MPS i MMF** zarówno przy stosowaniu momencie transplantacji, jak i przy późniejszej zmianie immunosupresji z MMF na EC-MPS ze względu na wystąpienie działań niepożądanych ze strony układu pokarmowego.

W retrospektywnym badaniu obserwacyjnym Aptaramanov 2011 u pacjentów po przeszczepieniu nerki przyjmujących przyjmujących immunosupresję opartą na takrolimusie nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic w częstości odrzucania przeszczepionego narządu między grupą przyjmującą EC-MPS (+TAC+GS) a grupą przyjmującą MMF (+TAC+GS): 14,3% vs 10,7%, p=0,77. U żadnego z pacjentów nie zaobserwowano utraty przeszczepionego narządu ze względu na wystąpienie ostrego odrzucania.

W badaniu RCT Ciancio 2011 u pacjentów po przeszczepieniu nerki przyjmujących przyjmujących immunosupresję opartą na takrolimusie, w grupie przyjmującej EC-MPS w porównaniu do grupy przyjmującej MMF w okresie do 2 lat obserwacji nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic w odsetku pacjentów, u których wystąpiło ostre odrzucanie przeszczepu (19% vs 19%, p=0,86), w przeżyciu pacjentów (96% vs 97%, p=0,65) i przeżyciu przeszczepionego narządu (86% vs 90%, p=0,46).

6.1.3.2. Bezpieczeństwo

6.1.3.2.1. Informacje z raportu

Tabela 15. Ocena bezpieczeństwa mykofenolanu sodu w porównaniu z mykofenolanem mofetilu u pacjentów po przeszczepieniu nerki – badania ERL B301 (Salvadori 2001, Salvadori 2004) i ERL B302 (Budde 2003) (wg analizy klinicznej producenta^{a)})

Działanie niepożądane		Okres leczenia	Przeszczep nerki de novo – ERL B301			Ustabilizowany przeszczep nerki – ERL B302		
			% pacjentów		OR [95% CI]	% pacjentów		OR [95% CI]
			EC-MPS (N=213)	MMF (N=210)		EC-MPS (N=159)	MMF (N=163)	
Rezygnacja z leczenia	ogółem	6 m-cy	21,6	18,1	1,25 [0,75; 2,08]	-		
		rok	29,1	24,8	1,25 [0,79; 1,97]	10,1	11,7	0,85 [0,39; 1,82]
	z powodu działań niepożądanych	rok	16,9	13,8	1,27 [0,72; 2,24]	5,7	2,5	2,39 [0,65; 10,78]
		z powodu zaburzeń jelitowo-żołądkowych	rok	4,7	5,2	0,89 [0,33; 2,37]	1,9	1,8
Działania niepożądane	ogółem	6 m-cy	98,1	98,1	1,01 [0,19; 5,52]	-		
		rok	98,1	98,1	1,01 [0,19; 5,52]	93,7	92,6	1,18 [0,45; 3,16]
	ciężkie	6 m-cy	36,2	38,6	0,90 [0,60; 1,36]	-		
		rok	38	41	0,88 [0,59; 1,33]	-		
	poważne	6 m-cy	52,6	49,5	1,13 [0,76; 1,69]	-		
		rok	54,9	53,8	1,05 [0,70; 1,56]	23,3	30,1	0,71 [0,42; 1,19]
Infekcje	ogółem	6 m-cy	66,7	69,5	0,88 [0,57; 1,35]	-		
		rok	69,5	73,3	0,83 [0,53; 1,29]	-		
	ciężkie	6 m-cy	7,0	10,5	0,65 [0,30; 1,35]	-		
		rok	8,9	12,4	0,69 [0,35; 1,35]	-		

Działanie niepożądane		Okres leczenia	Przeszczep nerki de novo – ERL B301			Ustabilizowany przeszczep nerki – ERL B302		
			% pacjentów		OR [95% CI]	% pacjentów		OR [95% CI]
			EC-MPS (N=213)	MMF (N=210)		EC-MPS (N=159)	MMF (N=163)	
poważne	ogółem	6 m-cy	19,7	24,3	0,77 [0,47; 1,25]	-		
		rok	22,1	27,1	0,76 [0,47; 1,21]	58,5	58,9	0,98 [0,62; 1,57]
		wirusowe	rok	-		0,6	1,8	0,34 [0,01; 4,27]
		bakteryjne	rok	-		3,1	5,5	0,56 [0,14; 1,90]
		grzybicze	rok	-		1,3	0,6	2,06 [0,11; 122,5]
		zapalenie płuc	rok	-		1,9	4,9	0,37 [0,06; 1,59]
		zakażenie dróg moczow./ odmiedniczkowe zapalenie nerek/ posocznica moczopochodna	rok	-		2,5	5,5	0,44 [0,10; 1,63]
		infekcje wirusem CMV/ cytomegalowirusowe zapalenie płuc	rok	-		0	1,2	0,14^ [0,01; 2,21]
		sepsa	rok	-		1,3	0	7,63^ [0,47; 122,47]
		zakażenie górnych dróg oddechowych	rok	-		1,3	0,6	2,06 [0,11; 122,5]
		zapalenie żołądka i jelit	rok	-		0,6	1,2	0,52^ [0,05; 5,08]
	wirusem CMV	rok	21,6	20,5	1,07 (0,65; 1,76)	-		
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe		6 m-cy	78,4	78,1	1,02 [0,62; 1,66]	-		
		rok	80,8	80	1,05 [0,63; 1,75]	60,4	61,3	0,96 [0,60; 1,54]
Konieczność redukcji dawki, czasowej przerwy w leczeniu lub zaprzestania leczenia z powodu zaburzeń żołądkowo-jelitowych		6 m-cy	13,1	17,6	0,71 [0,40; 1,25]			
Konieczność redukcji dawki i/lub czasowej przerwy w leczeniu z powodu zaburzeń żołądkowo-jelitowych		rok	15	19,5	0,73 [0,42; 1,25]	8,2	6,1	1,36 [0,53; 3,58]
Zmiana nasilenia zaburzeń żołądkowo-jelitowych		rok	-			0,23	0,47	- MD: -0,24 [-0,51; 0,03]
Cytomegalia		rok	4,7	4,3	1,10 [0,39; 3,13]	-		
Ciężka postać zapalenia płuc		rok	0,5	4,3	0,105 [0,002; 0,775] RR:0,110 [0,018; 0,659] NNT:27 [14; 87]	-		
Nowotwory		rok	2,3	2,4	0,99 [0,22; 4,35]	-		
Zaburzenia hematologiczne	neutropenia	rok	0,47	0,48	0,99^ [0,06; 15,81]	0,6	3,1	0,2 [0,004; 1,824]
	leukopenia	rok	0,9	3,3	0,27 [0,03; 1,47]	-		

^Obliczono metodą Peto

^a wg Tabel 21-46 s. 41-53, Tabel 60-69 s. 62-67

^b przeszczep nerki ≥ 6 miesięcy przed rozpoczęciem badania

W badaniu ERL B301 i ERL B302 u pacjentów po przeszczepieniu nerki przyjmujących schematy trójlekowe z cyklosporyną (CsA) i glikokortykosteroidami (GS) w grupie przyjmującej **mykofenolan sodu** (+CsA+GS) w porównaniu do grupy przyjmującej **mykofenolan mofetylu** (+CsA+GS) zaobserwowano statystycznie istotne rzadsze występowanie „ciężka postać zapalenia płuc” natomiast w przypadku pozostały punktów końcowych przedstawionych w Tabeli 15. nie zaobserwowano statystycznie istotne różnic.

Tabela 16. Dodatkowa ocena bezpieczeństwa mykofenolanu sodu w porównaniu z mykofenolanem mofetilu u pacjentów po przeszczepieniu nerki – badania ERL B301 (Salvadori 2001, Salvadori 2004) i ERL B302 (Budde 2003) (wg analizy klinicznej producenta^a)

Działania niepożądane	Odsetek pacjentów [%] w grupie MPS		
	Badanie ERL B301 – faza extension do 24 mc (N=122)	Badanie ERL B302 – faza extension do 12 mc (N=130)	Badanie ERL B302 – faza extension do 24 mc (N=98)
Utrata z badania ogółem	26	7	15
Utrata z badania z przyczyn działań niepożądanych	12	2	4
Utrata z badania z powodu naruszenia protokołu	bd	2	3
Zgon	3	bd	bd
Działania niepożądane ogółem	88	89	92
Ciężkie działania niepożądane	30	bd	bd
Ciężkie działania niepożądane lub infekcje	bd	19	32
Poważne działania niepożądane	44	bd	bd
Działania niepożądane związane z leczeniem	27	bd	bd
Infekcje ogółem	63	46	63
Ciężkie infekcje	11	bd	bd
Infekcje cytomegalowirusem	6	1	1
Nowotwory	9	1	4
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe prawdopodobnie związane z leczeniem	bd	11	14
Biegunka	bd	10	14,4
Anemia	bd	3,8	8,2
Leukocytopenia	bd	3,8	7,1
Neutropenia	bd	0	1
Trombocytopenia	bd	0	1

^awg Tabel 60-67/s. 62-69

Wśród pacjentów leczonych mykofenolanem sodu podczas 24-miesięcznego okresu fazy extension badania ERL B301 działania niepożądane zarejestrowano łącznie u 88% pacjentów, ciężkie infekcje u 11%, infekcje cytomegalowirusowe u 6% i nowotwory u 9% (Tabela 16).

Wyniki badanie ERL B302 dla 12 i 24 miesięcznego okresu fazy extension są zbliżone do wyników z fazy extension badania ERL B301 w następujących punktach końcowych: infekcje ogółem, działania niepożądane ogółem.

Tabela 17. Ocena bezpieczeństwa mykofenolanu sodu w porównaniu z azatiopryną u pacjentów po przeszczepieniu nerki – porównanie pośrednie.

Działanie niepożądane	Okres leczenia	Badanie/publikacja	Porównanie	OR [95%CI]
Działania niepożądane ogółem	6 m-cy	ERL B301 (Salvadori 2001, Salvadori 2004)	EC-MPS vs MMF	1,01 [0,19; 5,52]
		Sollinger 1995	MMF vs AZA	1,35 [0,22; 9,35]
		Porównanie pośrednie	EC-MPS vs AZA	1,36 [0,11; 16,95]
Utrata pacjentów z leczenia		ERL B301 (Salvadori 2001, Salvadori 2004)	EC-MPS vs MMF	1,25 [0,75; 2,08]
		Metaanaliza Sollinger 1995, Keown 1996	MMF vs AZA	1,09 [0,72; 1,64]
		Porównanie pośrednie	EC-MPS vs AZA	1,36 [0,71; 2,62]
Rezygnacja z leczenia ogółem	12 mc	ERL B301 (Salvadori 2001, Salvadori 2004)	EC-MPS vs MMF	1,25 (0,79; 1,97)
		Metaanaliza Sollinger 1995, Keown 1996	MMF vs AZA	0,72 (0,54; 0,94)
		Porównanie pośrednie	EC-MPS vs AZA	0,9 (0,53; 1,54)

Działanie niepożądane	Okres leczenia	Badanie/publikacja	Porównanie	OR [95%CI]
Rezygnacja z leczenia z powodu działań niepożądanych		ERL B301 (Salvadori 2001, Salvadori 2004)	EC-MPS vs MMF	1,27 (0,72; 2,24)
		Metaanaliza Sollinger 1995, Keown 1996	MMF vs AZA	0,58 (0,25; 1,32)
		Porównanie pośrednie	EC-MPS vs AZA	0,74 (0,27; 2,02)
Infekcje		ERL B301 (Salvadori 2001, Salvadori 2004)	EC-MPS vs MMF	0,83 (0,53; 1,29)
		Sadek 2002	MMF vs AZA	1,6 (0,96; 2,68)
		Porównanie pośrednie	EC-MPS vs AZA	1,33 (0,67; 2,62)
Poważne infekcje		ERL B301 (Salvadori 2001, Salvadori 2004)	EC-MPS vs MMF	0,76 (0,47; 1,21)
		Sadek 2002	MMF vs AZA	1,2 (0,68; 2,14)
		Porównanie pośrednie	EC-MPS vs AZA	0,91 (0,43; 1,92)
Infekcje wirusem CMV		ERL B301 (Salvadori 2001, Salvadori 2004)	EC-MPS vs MMF	1,07 (0,65; 1,76)
		Keown 1996	MMF vs AZA	1,67 (1; 2,87)
		Porównanie pośrednie	EC-MPS vs AZA	1,79 (0,87; 3,69)
Nowotwory		ERL B301 (Salvadori 2001, Salvadori 2004)	EC-MPS vs MMF	0,99 (0,22; 4,35)
		Keown 1996	MMF vs AZA	1,47 (0,64; 3,47)
		Porównanie pośrednie	EC-MPS vs AZA	1,46 (0,26; 8,09)
Leukopenia		ERL B301 (Salvadori 2001, Salvadori 2004)	EC-MPS vs MMF	0,27 (0,03; 1,47)
		Keown 1996	MMF vs AZA	0,72 (0,49; 1,05)
		Porównanie pośrednie	EC-MPS vs AZA	0,19 (0,03; 1,41)

^awg Tabel 115-123/s. 113-117

W porównaniu pośrednim w grupie przyjmującej **MPS** (+CsA+GS) w porównaniu do grupy przyjmującej **AZA** (+CsA+GS), nie zaobserwowano statystycznie istotnej różnicy w analizowanych w Tabeli 17. punktach końcowych.

Tabela 18. Działania niepożądane u pacjentów po przeszczepieniu nerki przyjmujących EC-MPS w skojarzeniu z CsA ±GS – badania obserwacyjne i open-label (wg analizy klinicznej producenta^a)

Działanie niepożądane	Publikacja	Całkowita Liczba pacjentów	Czas obserwacji [m-ce]	Odsetek pacjentów [%]	
				EC-MPS	
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	Ogółem	Kamar 2005	37	12 m-cy	32,4
	Związane z górnym odcinkiem przewodu pokarmowego	Kamar 2005	37	12 m-cy	18,9
	Biegunka	Kamar 2005	37	12 m-cy	13,5
		Nart 2008	21	12 m-cy	5
		Novoa 2007	36	średni 7,3 m-ca	5,6
		Schlavelli 2006	46	3 m-ce	7
		Wyzgał 2007	30	6 m-cy	30
	Nudności	Kamar 2005	37	12 m-cy	2,7
	Wymioty	Kamar 2005	37	12 m-cy	2,7
	Nudności i wymioty	Schlavelli 2006	46	3 m-ce	15
	Ból w nadbrzuszu	Kamar 2005	37	12 m-cy	13,5
		Schlavelli 2006	46	3 m-ce	28
	Nieżyt żołądka	Novoa 2007	36	średni 7,3 m-ca	2,8
Krwawienie z górnego odcinka przewodu pokarmowego	Novoa 2007	36	średni 7,3 m-ca	2,8	

Działanie niepożądane		Publikacja	Całkowita Liczba pacjentów	Czas obserwacji [m-ce]	Odsetek pacjentów [%]
					EC-MPS
Infekcje	Infekcje cytomegalowirusem	Nart 2008	21	12 m-cy	15
		Novoa 2007	36	średni 7,3 m-ca	2,8
		Schlavelli 2006	46	3 m-ce	7
		Wyzgał 2007	30	6 m-cy	16,7
	Infekcje dróg moczowych	Novoa 2007	36	średni 7,3 m-ca	11,1
		Schlavelli 2006	46	3 m-ce	28
		Wyzgał 2007	30	6 m-cy	66,7
	Zapalenie płuc	Novoa 2007	36	średni 7,3 m-ca	8,3
		Schlavelli 2006	46	3 m-ce	2
	Infekcje przewodu pokarmowego	Novoa 2007	36	średni 7,3 m-ca	8,3
Infekcje dróg oddechowych	Wyzgał 2007	30	6 m-cy	13,3	
Inne infekcje (dróg oddech., dróg moczowych, półpasiec)	Nart 2008	21	12 m-cy	45	
Pozostałe działania niepożądane	Hypertensja	Nart 2008	21	12 m-cy	90
	Hyperlipidemia	Nart 2008	21	12 m-cy	55
	Proteinuria	Nart 2008	21	12 m-cy	10
	Trombocytopenia	Schlavelli 2006	46	3 m-ce	2
		Schlavelli 2006	46	3 m-ce	13
	Anemia	Wyzgał 2007	30	6 m-cy	23,3
		Torbiel chłonna	Wyzgał 2007	30	6 m-cy
	Hyperlipidemia, osteoporoza	Wyzgał 2007	30	6 m-cy	bd

^a wg Tabel 131-133 s. 126-127

Działania niepożądane związane z przewodem pokarmowym zarejestrowano u pacjentów wszystkich badań włączonych do dodatkowej oceny bezpieczeństwa. Biegunka występowała u co najmniej 5% pacjentów leczonych mykofenolanem sodu.

Do najczęstszych infekcji zarejestrowanych wśród pacjentów ww. badań były infekcje dróg moczowych (raportowane u 11,1%, 28% i 66,7% odpowiednio w badaniu Novoa 2007, Schlavelli 2006, Wyzgał 2007), oddechowych oraz zakażenie cytomegalowirusem (raportowane u 15%, 2,8%, 7% i 16,7% pacjentów odpowiednio w badaniu Nart 2008, Novoa 2007, Schlavelli 2006, Wyzgał 2007) (Tabela 18).

Tabela 19. Działania niepożądane u pacjentów po przeszczepieniu nerki de novo i u pacjentów z ustabilizowanym przeszczepem nerki przyjmujących EC-MPS w skojarzeniu z CsA ±GS – badanie open-label MyPROMS (wg analizy klinicznej producenta^a)

Działanie niepożądane	Odsetek pacjentów [%]		
	Przeszczep nerki de novo ^b		Ustabilizowany przeszczep nerki ^c
	Legendre 2007 (N=456)	Vogt 2006 (N=140)	Pietruck 2007 (N=588)
Ogółem	99,6	77,9	bd
Działania niepożądane lub infekcje prawdopodobnie związane z leczeniem	53,9	24,3	bd
Ciężkie działania niepożądane w stopniu łagodnym i umiarkowanym	57,7	48,6	bd
Infekcje	71	60,7	37,1

Działanie niepożądane	Odsetek pacjentów [%]		
	Przeszczep nerki de novo ^b		Ustabilizowany przeszczep nerki ^c
	Legendre 2007 (N=456)	Vogt 2006 (N=140)	Pietruck 2007 (N=588)
Infekcje w stopniu łagodnym i umiarkowanym	58,4	bd	bd
Ciężkie infekcje	12,1	bd	bd
Ciężkie infekcje cytomegalowirusem	0,66	12,1	bd
Infekcje dróg moczowych	27,6	27,1	bd
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	77,6	35	23,5
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe w stopniu łagodnym i umiarkowanym	70,8	33,6	bd
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe w stopniu ciężkim	6,4	bd	bd
Cukrzyca	bd	2,9	bd
Zaburzenia hematologiczne ogółem	47,8	bd	2,6
Hipertensja	bd	9,3	bd
Anemia	bd	7,9	bd
Leukocytopenia	bd	4,3	bd
Neutropenia	bd	9,4	bd
Hipercholesterolemia	bd	12,1	bd
Hiperlipidemia	bd	9,3	bd
Krew i układ limfatyczny	bd	bd	6,5
Choroby serca	bd	bd	3,1
Zaburzenia okulistyczne	bd	bd	2,6
Zaburzenia ogólnoustrojowe oraz związane z miejscem podania	bd	bd	12,4
Urazy, zatrucia i nieprawidłowości proceduralne	bd	bd	4,3
Nieprawidłowe wyniki badań laboratoryjnych i fizykalnych	bd	bd	5,6
Zaburzenia metaboliczne oraz związane z odżywianiem	bd	bd	10,2
Zaburzenia ze strony układu ruchu i tk. łącznej	bd	bd	10,5
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone	bd	bd	2,2
Zaburzenia związane z układem nerwowym	bd	bd	10,4
Zaburzenia psychiczne	bd	bd	2,7
Zaburzenia ze strony nerek i układu moczowego	bd	bd	4,6
Zaburzenia ze strony układu rozrodczego i gruczołów piersiowych	bd	bd	2,6
Zaburzenia oddech. oraz ze strony kl. piersiowej	bd	bd	8,2
Zaburzenia skórne oraz związane z tk.podskórną	bd	bd	9,0
Zaburzenia naczyniowe	bd	bd	4,8

^a wg Tabel 136-137, s. 130-132

^b okres obserwacji – 12 m-cy

^c okres obserwacji – 6 m-cy

W badaniach otwartych Legendre 2007, Vogt 2006 i Pietruck 2007 oceniających podawanie MPS w skojarzeniu z CsA ±GS do najczęstszych działań niepożądanych występujących u pacjentów włączonych do badania należały infekcje, zaburzenia żołądkowo-jelitowe. Poważne działania niepożądane jak ciężkie infekcje, zaburzenia żołądkowo-jelitowe w stopniu ciężkim raportowano w badaniu Legendre 2007 odpowiednio u 12,1%, 6,4% pacjentów.

Zaburzenia żołądkowo-jelitowe raportowano u 70,8%, 35% i 23,5% pacjentów, natomiast infekcje raportowano u 71%, 60,7% i 37,1% pacjentów, odpowiednio w badaniu Legendre 2007, Vogt 2006 i Pietruck 2007 (Tabela 19).

PSUR (dotyczący okresu 01.11.2006 do 31.10.2009) dla preparatu Myfortic na podstawie informacji zawartych w analizie efektywności klinicznej przekazanej przez podmiot odpowiedzialny.

„W czasie obejmującym okres analizowanego raportu PSUR całkowita liczba spontanicznych *case reports* potwierdzonych przez specjalistów służby zdrowia wynosiła 359. Spośród całkowitej liczby *case reports* 134 zgłoszenia przypadków uznano za poważne (ang. *serious*), podczas gdy 125 za inne niż poważne (ang. *non-serious*), w tym odpowiednio 125 i 66 przypadków nie było ujętych w karcie charakterystyki produktu leczniczego (*unlisted*). Dodatkowo, odnotowano 937 zgłoszeń (*serious suspect solicited reports*) otrzymanych na życzenie firmy od specjalistów służby zdrowia (*HCP, healthcare professionals*). Z tej liczby zgłoszeń 169 nie było ujętych w charakterystyce leku (*unlisted*)”.

...”Łączna liczba działań niepożądanych zaobserwowanych w trakcie leczenia preparatem Myfortic® (okres od 1 listopada 2006 do 31 października 2009 r.) wyniosła 4676. Do najczęściej rejestrowanych działań niepożądanych należą: infekcje i zakażenia (915 przypadków), zaburzenia żołądkowo-jelitowe (730 przypadków), zaburzenia ogólnoustrojowe oraz związane z miejscem iniekcji (539 przypadków), nieprawidłowe wyniki badań laboratoryjnych i fizykalnych (484 przypadki), zaburzenia oddechowe, śródpiersiowe oraz związane z tkanką podskórną (252 przypadki) oraz zaburzenia ze strony nerek (194 przypadki). Łącznie w okresie objętym w sprawozdaniu odnotowano 75 przypadków zgonów. 71 zgłoszeń pochodziło od specjalistów służby zdrowia natomiast 4 od osób nie będących specjalistami służby zdrowia. Z analizy wyłączono 10 przypadków zgonów, 9 oceniono jako nie związane z przyjmowaniem leku, 1 przypadek dotyczył śmierci nowonarodzonego dziecka kobiety leczonej ocenianym preparatem. Za główną przyczynę śmierci pacjentów leczonych preparatem Myfortic® uznano infekcje. Infekcje ujęte w charakterystyce leku (*listed*) spowodowały śmierć 27 pacjentów, dodatkowo zaliczono do tej grupy przyczynę śmierci pacjenta w kontekście postępu jego choroby. Zanotowano 3,1-krotny wzrost śmiertelności w porównaniu do okresu objętego poprzednim raportem PSUR (okres 1 roku). Oprócz różnicy w czasie obserwacji jest to związane ze wzrostem liczby pacjentów leczonych preparatem Myfortic® oraz upublicznianiem danych pochodzących z zaślepionych badań klinicznych”.

Tabela 20. Działania niepożądane związane ze stosowaniem mykofenolanu sodu zamieszczone w ChPL Myfortic (wg analizy klinicznej producenta)

Układ/narząd /działania niepożądane	Kategoria częstości występowania		
	Bardzo często (>1/10)	Często (≥ 1/100 < 1/10)	Niezbyt często (≥ 1/1000 < 1/100)
Zaburzenia pracy serca	-	Tachykardia Obrzęk płuc Dodatkowe skurcze komorowe	-
Zaburzenia hematologiczne	Leukopenia	Niedokrwistość Trombocytopenia	Torbiel limfatyczna* Limfopenia* Neutropenia* Uogólnione powiększenie węzłów chłonnych*
Zaburzenia ze strony układu nerwowego	-	Ból głowy	Drżenie Bezsenność*
Zaburzenia okulistyczne	-	-	Zapalenie spojówek* Nieostre widzenie*
Zaburzenia oddechowe, klatki piersiowej oraz śródpiersia	-	Kaszel	Przekrwienie płuc* Sapanie*
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	Biegunka	Wzdęcie brzucha Ból brzucha Zaparcia Niestrawność Wzdęcia z oddawaniem wiatrów Zapalenie żołądka Luźne stolce	Tkliwość brzucha Krwotok z przewodu pokarmowego Odbijanie się Cuchnący oddech* Niedrożność jelita* Owrzodzenie wargi* Zapalenie przełyku* Podnieżność jelita* Przebarwienie języka* Suchość jamy ustnej* Refluks żołądkowo-przełykowy* Przerost dziąseł* Zapalenie trzustki Zamknięcie kanału ślinianki* Wrzód trawienny* Zapalenie otrzewnej*
Zaburzenia czynności nerek i dróg moczowych	-	Zwiększone stężenie kreatyniny we krwi	Krwiomocz* Martwica kanalików nerkowych* Powikłania ze strony cewki moczowej
Zaburzenia skóry oraz tkanki podskórnej	-	-	Łysienie Urazy*

Układ/narząd /działania niepożądane	Kategoria częstości występowania		
	Bardzo często (>1/10)	Często (≥ 1/100 < 1/10)	Niezbyt często (≥ 1/1000 < 1/100)
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	-	-	Zapalenie stawów* Ból pleców* Kurcze mięśni
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	-	-	Jadłowstręt Hiperlipidemia Cukrzyca* Hipercholesterolemia* Hopofosfatemia
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Zakażenia wirusowe, bakteryjne i grzybicze	Zakażenia górnych dróg oddechowych Zapalenie płuc	Zakażenie ran Posocznica* Zapalenie szpiku*
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym polipy i torbiele)	-	-	Brodawczak skóry* Rak podstawno-komórkowy* Mięsak Kaposi'ego* Choroba limfoproliferacyjna Rak płasko komórkowy*
Zaburzenia o charakterze ogólnym oraz miejscowym w tym również odczyny skórne	-	Uczucie zmęczenia Gorączka	Objawy grypopodobne Obrzęk kończyn dolnych* Ból Dreszcze* Pragnienie* Osłabienie*
Zaburzenia ze strony wątroby i dróg żółciowych	-	Nieprawidłowe wyniki prób czynnościowych wątroby	-
Zaburzenia ze strony układu rozrodczego	-	-	Impotencja*
Zaburzenia psychiczne	-	-	Nieprawidłowe sny Złudne postrzeganie

*Działanie zgłoszone tylko u jednego pacjenta.

„W powyższej tabeli przedstawiono działania niepożądane o możliwym lub prawdopodobnym związku przyczynowym z leczeniem preparatem Myfortic®. Działania te zostały zidentyfikowane w trakcie prób klinicznych z wykorzystaniem leku Myfortic® podawanego z cyklosporyną i kortykosteroidami przez okres 12 miesięcy pacjentom po przeszczepie nerki. Ze względu na ograniczoną liczbę pacjentów w Charakterystyce Produktu Leczniczego dla preparatu Myfortic® nie wyodrębniono działań niepożądanych występujących rzadko (≥ 1/10000 < 1/1000) i bardzo rzadko (< 1/10000). Działania występujące u pojedynczych pacjentów przedstawiono w grupie działań występujących niezbyt często. Działania niepożądane miały podobny charakter zarówno u pacjentów z przeszczepem *de novo* jak i u chorych na terapii podtrzymującej, jednak częstość ich występowania była mniejsza w drugiej grupie pacjentów”.

6.1.3.2.2. Inne odnalezione informacje

Działania niepożądane ze strony układu pokarmowego

Według **pracy przeglądowej Newbold 2009** badania kliniczne obejmujące pacjentów po przeszczepieniu nerki wykazały **terapeutyczną równowagę EC-MPS i MMF** zarówno przy stosowaniu momencie transplantacji, jak i przy późniejszej zmianie immunosupresji z MMF na EC-MPS ze względu na wystąpienie działań niepożądanych ze strony układu pokarmowego. Natomiast **dostępne dane literaturowe odnośnie wpływu EC-MPS na częstość i natężenie działań niepożądanych ze strony układu pokarmowego i na jakość życia są niejednoznaczne**. Część badań postmarketingowych wykazała korzyści ze stosowania EC-MPS wg punktacji w skalach oceniających ten rodzaj działań niepożądanych. Możliwe, że występowanie działań niepożądanych ze strony układu pokarmowego jest spowodowane wieloma czynnikami i stosowanie EC-MPS przynosi korzyści tylko specyficznej populacji pacjentów. Korzyści takie mogą odnosić pacjenci, u których przerwano leczenie MMF ze względu na działania niepożądane ze strony układu pokarmowego oraz pacjenci z predyspozycjami do wystąpienia takich działań niepożądanych.

Według **pracy przeglądowej Manitsipitkul 2011** równowagę terapeutyczną i **podobny profil bezpieczeństwa EC-MPS i MMF** zostały wykazane zarówno w badaniach rejestracyjnych jak i badaniach postmarketingowych. Należy jednak zwrócić uwagę, że **EC-MPS został wprowadzony w celu zmniejszenia działań niepożądanych ze strony układu pokarmowego**, częstych u pacjentów przyjmujących MMF, a **prospektywne badania RCT nie wykazały istotnych statystycznie różnic** pod

tym względem między EC-MPS a MMF (Salvadori 2004, Budde 2003). Niemniej jednak **badania dotyczące konwersji z MMF do EC-MPS wskazują na istotną statystycznie poprawę** pod względem działań niepożądanych ze strony układu pokarmowego **zgłaszanych przez pacjentów** (Chan 2006, Bolin 2007, Shehata 2009). W jednym z tych badań – prospektywnym wielośrodkowym otwartym badaniu RCT Shehata 2009, wykazano, że konwersja z MMF do EC-MPS u pacjentów po przeszczepieniu nerki (n=135) powoduje redukcję działań niepożądanych ze strony układu pokarmowego, co pozwala na zwiększenie dawki MPA. Według autorów przeglądu może się to przekładać na długoterminową poprawę efektów klinicznych, jako że wykazano, iż obniżenie dawki MPA jest związane ze wzrostem ostrego odrzucania przeszczepu i utraty przeszczepionego narządu (Knoll 2008, Pelletier 2003, Tierce 2005).

Tabela 21. Działania niepożądane ze strony układu pokarmowego pacjentów po przeszczepieniu nerki przyjmujących immunosupresję opartą na TAC: EC-MPS (+TAC+GS) vs MMF (+TAC+GS) (wg Ciancio 2011 i Aptaramanov 2011)

Działania niepożądane		Ciancio 2011 (badanie RCT)			Aptaramanov 2011 (retrospektywne obserwacyjne)		
		Odsetek pacjentów [%]		P	Odsetek pacjentów [%]		P
		EC-MPS (N=75)	MMF (N=75)		EC-MPS (N=49)	MMF (N=56)	
		+TAC+GS		+TAC+GS			
Działania niepożądane ze strony górnego odcinka układu pokarmowego	jakiegokolwiek	36	24	0,11	bd		
	mdłości	28	23	0,45	bd		
	wymioty	28	16	0,08	bd		
	ból nadbrzusza	5	4	0,70	16,3	16,1	>0,05
	powiększenie jamy brzusznej ^a	bd			26,5	10,7	0,044
Działania niepożądane ze strony dolnego odcinka układu pokarmowego	jakiegokolwiek	36	33	0,73	bd		
	biegunka	36	33	0,73	22,4	32,1	>0,05
	krwawienia	0	1	0,32	bd		
Działania niepożądane ze strony układu pokarmowego (górnego lub dolnego odcinka)		39	45	0,41	44,8	42,8	0,08

^a ang. abdominal distension

W badaniu RCT Ciancio 2011 i retrospektywnym badaniu obserwacyjne Aptaramanov 2011 u pacjentów po przeszczepieniu nerki przyjmujących przyjmujących immunosupresję **opartą na takrolimusie**, w grupie przyjmującej EC-MPS w porównaniu do grupy przyjmującej MMF **nie zaobserwowano** istotnych statystycznie różnic w odsetku pacjentów z działaniami niepożądanymi ze strony układu pokarmowego. Jedyną istotną statystycznie różnicę wykazano w badaniu Aptaramanov 2011 – w grupie EC-MPS wyższy odsetek pacjentów, u których zaobserwowano powiększenie jamy brzusznej (Tabela 21).

W wielośrodkowym **podwójnie zaślepionym prospektywnym badaniu RCT (Langone 2011)** spośród pacjentów po przeszczepieniu nerki otrzymujących MMF+CNI±GS, u których wystąpiły działania niepożądane ze strony układu pokarmowego, część została zrandomizowana do grupy przyjmującej EC-MPS (n=199), natomiast część kontynuowała terapię MMF (n=197). Nie wykazano statystycznie istotnych różnic dla pierwszorzędnego punktu końcowego - odsetku pacjentów z istotną klinicznie poprawą ($\geq 0,3$) względem stanu wyjściowego wg punktacji Gastrointestinal Symptom Rating Scale (62% vs 55%, p=0,15). W grupie przyjmującej EC-MPS wykazano natomiast statystycznie istotną większą poprawę w całkowitej punktacji wg skali oceniającej zaostrenie objawów ze strony układu pokarmowego w ciągu 30 dni względem stanu wyjściowego (p=0,03), w tym poprawę w skalach oceniających następujące objawy: czkawka, zaparcia, dolegliwości dolnego odcinka przewodu pokarmowego, wzdęcia (p<0,05).

Przynajmniej jedno działanie niepożądane ze strony układu pokarmowego wystąpiło u 38,7% pacjentów przyjmujących EC-MPS i 46,2% pacjentów kontynuujących terapię MMF (p=0,15). W grupie EC-MPS w porównaniu do grupy MMF zaobserwowano niższy odsetek pacjentów z nudnościami (5,5% vs 11,7%, p=0,03) i czkawką (4,5% vs 10,2%, p=0,03).

W wieloośrodkowym **nierandomizowanym otwartym prospektywnym badaniu Reinke 2011** obejmującym pacjentów po przeszczepieniu nerki, którzy początkowo przyjmowali immunosupresję opartą na MMF, a następnie przeszli na EC-MPS (n=196), 50% pacjentów z objawami ze strony układu pokarmowego i 34% wszystkich pacjentów wskazało na poprawę stanu zdrowia po zmianie leczenia. **U pacjentów z objawami ze strony układu pokarmowego** zaobserwowano **istotną statystycznie poprawę** wg skali Gastrointestinal Symptom Rating Scale - obniżenie punktacji z wyjściowego 2,61 do 2,14, p<0,001 (w całej populacji różnica była mniejsza: 2,18 vs 2,01, p<0,05). Przynajmniej jedno działanie niepożądane ze strony układu pokarmowego wystąpiło u 51% pacjentów. Statystycznie istotną poprawę względem stanu wyjściowego wg skali oceniającej zaostrenie objawów, wykazano w przypadku: biegunka, ból brzucha, niestrawność.

Cukrzyca (NODAT)

W badaniu **RCT Ciancio 2011** u pacjentów po przeszczepieniu nerki przyjmujących immunosupresję **opartą na takrolimusie**, w grupie przyjmującej EC-MPS (+TAC+GS) w porównaniu do grupy przyjmującej MMF (+TAC+GS) w ciągu 2 lat po transplantacji **nie zaobserwowano** istotnych statystycznie różnic w odsetku pacjentów, u których wystąpiła cukrzyca de novo (NODAT): 15% vs 22%, p=0,39.

Inne działania niepożądane

Tabela 22. Infekcje wymagające hospitalizacji w ciągu pierwszych 2 lat po transplantacji nerki u pacjentów nerki przyjmujących immunosupresję opartą na TAC: EC-MPS (+TAC+GS) vs MMF (+TAC+GS) (wg Ciancio 2011).

Działania niepożądane	Odsetek pacjentów [%]		p
	EC-MPS(N=75)	MMF (N=75)	
	+TAC+GS		
Działania niepożądane ogólnie	39	31	0,30
Zapalenie wsierdzia	1,3	0	0,32
Infekcje górnych dróg oddechowych	1,3	1,3	1,00
Zapalenie płuc	12	2,6	0,03
Bacteremia	2,6	1,3	0,56
Infekcje układu moczowego	16	18,7	0,67
Infekcje ran	1,3	6,7	0,10
C. difficile zapalenie okrężnicy	2,6	1,3	0,56
Zapalenie uchyłków jelita	1,3	0	0,32
Przetoka	1,3	0	0,32
Infekcja stopy	0	1,3	0,32
Zapalenie tkanki łącznej	5,3	0	0,04
Zakrzepowe zapalenie żył	1,3	0	0,32
Zapalenie nerek odmiedniczkowe	1,3	0	0,32
Zapalenie gruczołu krokowego	1,3	0	0,32
Zapalenie najądrza	1,3	0	0,32
Lamblioza	1,3	0	0,32
Infekcja CMV (wiremia)	0	2,6	0,15
Infekcja CMV (tkankowo inwazyjna)	1,3	0	0,32
Herpes zoster	0	2,6	0,15
Mięsak Kaposiego	1,3	0	0,32

W badaniu **RCT Ciancio 2011** u pacjentów po przeszczepieniu nerki przyjmujących immunosupresję **opartą na takrolimusie**, w grupie przyjmującej EC-MPS (+TAC+GS) w porównaniu do grupy przyjmującej MMF (+TAC+GS) w ciągu 2 lat po transplantacji nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic w częstości większości działań niepożądanych określonych jako infekcje wymagające hospitalizacji. Jediną istotną statystycznie różnicą było wystąpienie zapalenia tkanki łącznej jedynie w grupie EC-MPS (Tabela 22).

7. Podsumowanie

7.1. Przesłanki finansowania podane w stanowiskach eksperckich

Według stanowiska [redacted] mykofenolany (mykofelan mofetylu i sodu) powinny być finansowane ze środków publicznych, ponieważ zawsze stanowią jeden z łącznie stosowanych leków immunosupresyjnych. MPS stanowi alternatywę dla stosowania MPA, a wybór zależy od reakcji pacjenta.

Według stanowiska [redacted] Myfortic powinien być finansowany ze środków publicznych. „MPS jest podstawowym lekiem immunosupresyjnym, o sprawdzonej skuteczności i bezpieczeństwie. Podawany jest u biorców nerki w skojarzeniu z inhibitorami kalcyneuryny i glikokortykosteroidami. Obecnie schemat : takrolimus + mykofenolany (MMF/MPS) + glikokortykosteroidy zapewnia najlepszą przeżywalność pacjentów i przeszczepów. Mykofenolany są zalecane jako lek pierwszego wyboru u biorców nerki. O tym czy zastosować MMF czy MPS powinien decydować lekarz uwzględniając inną farmakokinetykę leku i często inną tolerancję obu preparatów.”

Według stanowiska [redacted] Myfortic powinien być finansowany ze środków publicznych. „Wybór pomiędzy nim a preparatami mykofenolanu mofetylu powinien pozostawać do decyzji lekarza prowadzącego, który dokona wyboru uwzględniającego różnice farmakokinetyki mykofenolanu mofetylu i mykofenolanu sodu oraz tolerancję poszczególnych preparatów przez przewód pokarmowy”.

Źródło: załączniki AW-7, AW-8, AW-9

7.2. Kluczowe informacje i wnioski z raportu

W dniu 02.04.2010 r. do Agencji wpłynęło Zlecenie Ministra Zdrowia z dnia 29.03.2010 r., pismo znak MZ-PL-460-8365-232/GB/10, dotyczące przygotowania rekomendacji Prezesa Agencji w sprawie usunięcia przedmiotowego świadczenia opieki zdrowotnej z wykazu świadczeń gwarantowanych albo zmiany jego poziomu lub sposobu finansowania, lub warunków jego realizacji w odniesieniu do świadczenia gwarantowanego – profilaktyka ostrego odrzucenia przeszczepu u dorosłych pacjentów, którzy otrzymali allogeniczny przeszczep nerki przy wykorzystaniu produktu leczniczego *acidum mycophenolicum* (Myfortic®) – na podstawie art. 31e ust. 1, art.31f ust. 5 oraz art.31h ustawy o świadczeniach zdrowotnych finansowanych ze środków publicznych.

W Charakterystyce Produktu Leczniczego Myfortic podano następujące wskazanie: stosowanie w skojarzeniu z cyklosporyną i kortykosteroidami w profilaktyce ostrego odrzucenia przeszczepu u dorosłych pacjentów, którzy otrzymali allogeniczny przeszczep nerki.

Rekomendacje

Odnaleziono 7 rekomendacji klinicznych, z czego pozytywne są rekomendacje: 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 mofetylu (MMF) oraz mniejszą ilość postaci tego preparatu. Negatywna rekomendacja brytyjska NICE 2006 dotyczy stosowania mykofenolanu sodu u dzieci i młodzieży.

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 MMF.

Efektywność kliniczna

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).

- **MPS vs AZA (porównanie pośrednie)**

W porównaniu pośrednim 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.

Natomiast nie zaobserwowano statystycznie istotnych różnic w przypadku następujących 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**.

- **MPS vs MMF**

U pacjentów po przeszczepieniu nerki przyjmujących schematy trójlekowe z cyklosporyną (CsA) i glikokortykosteroidami (GS) w grupie przyjmującej **MPS (+CsA+GS+PL)** w porównaniu do grupy przyjmującej **MMF (+CsA+GS+PL)** nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic w przypadku następujących punktów końcowych: niepowodzenie terapii, potwierdzone biopsją ostre odrzucenie przeszczepu, utrata przeszczepu, zgon, utrata przeszczepu lub zgon, potwierdzone biopsją przewlekłe odrzucenie przeszczepu.

Bezpieczeństwo

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 częstosci 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 „ciężka postać zapalenia płuc” na korzyść pacjentów leczonych **MPS**.

Według pracy przeglądowej Manitisitkul 2011 należy zwrócić uwagę, że **EC-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, Budde 2003). Niemniej jednak **badania dotyczące konwersji z MMF do MPS wskazują na istotną statystycznie poprawę** pod względem działań niepożądanych ze strony układu pokarmowego zgłaszanych przez pacjentów (Chan 2006, Bolin 2007, Shehata 2009).

8. Piśmiennictwo

1. Abbud-Filho M, Girón F et al. "Stable renal transplant recipients can be safely converted from MMF to enteric-coated mycophenolate sodium tablets: Interim results of a multicenter Latin American study." *Transplant Proc.* 2004 Jul-Aug;36(6):1647-9.
2. All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG). Use of mycophenolic acid as a sodium salt (Myfortic®) within NHS Wales. 12 czerwca 2006. <http://www.wales.nhs.uk/sites3/Documents/371/Mycophenolic%20acid%20as%20a%20sodium%20salt%20Myfortic%20final%20version.pdf>
3. Aptaramanov B et al. A comparison of mycophenolate mofetil with mycophenolate sodium in renal transplant recipients on tacrolimus-based treatment. *Transplantation Proceedings* 2011, 43:833-836.
4. BC Transplant. 2011. Clinical Guidelines For Transplant Medications http://www.transplant.bc.ca/Clinical_Guidelines_for_Transplant_Medications/Mycophenolic_Acids.pdf
5. 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
6. Budde K. et al., Enteric-coated mycophenolate sodium can be safely administered in maintenance renal transplant patients: results of a 1-year study, *American Journal of Transplantation: Official Journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons* 2004,4 (2) 237-243.
7. Budde K., Knoll J. et al." Long-term safety and efficacy after conversion of maintenance renal transplant recipients from mycophenolate mofetil (MMF) to enteric-coated mycophenolate sodium (EC-MPA, myfortic)" *Clin Nephrol.* 2006 Aug;66(2):103-11.
8. Canadian Coordinating Office for Health Technology Assessment (CCOHTA). CEDAC FINAL RECOMMENDATION and REASONS for RECOMMENDATION. MYCOPHENOLATE SODIUM [Myfortic – Novartis Pharmaceuticals Canada Inc.]. 8 lipiec 2005. http://www.scottishmedicines.org.uk/files/mycophenolate_sodium_Myfortic_144-04_.pdf
9. Charakterystyka Produktu Leczniczego Myfortic®
10. Ciancio G et al. Randomized trial of mycophenolate mofetil versus enteric-coated mycophenolate sodium in primary renal transplantation with tacrolimus and steroid avoidance: Four-year analysis. *Transplantation* 2011, 91:1198-1205.
11. European Association of Urology (EAU). Guidelines on Renal Transplantation. Marzec 2009. http://www.uroweb.org/fileadmin/tx_eauguidelines/2009/Full/Renal_Transplant.pdf
12. Haute Autorite de Sante (HAS). Examen du dossier des spécialités inscrites pour une durée de 5 ans par arrêté du 28/02/2005. 4 listopada 2009. http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2009-11/myfortic_-_ct_7218.pdf
13. Kamar N., Oufroukhi L. et al. " Questionnaire-based evaluation of gastrointestinal disorders in de novo renal-transplant patients receiving either mycophenolate mofetil or enteric-coated mycophenolate sodium" *Nephrol Dial Transplant.* 2005 Oct;20(10):2231-6.
14. 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
15. ██████████ Profilaktyka odrzucenia przeszczepu u dorosłych biorców allogenicznych przeszczepów nerek, obarczonych małym lub umiarkowanym ryzykiem immunologicznym odrzucenia przy wykorzystaniu produktów leczniczych zawierających substancje czynną syrolimus (Rapamune®). raport AOTM-OT-0355. Warszawa, listopad 2011
16. ██████████ Profilaktyka ostrego odrzucenia 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. raport AOTM-OT-0353. Warszawa, listopad 2011
- ██████████ Analiza efektywności klinicznej mykofenolanu sodu (Myfortic®) w porównaniu z mykofenolanem mofetylu i azatiopryną w profilaktyce ostrego odrzucenia allogenicznego przeszczepu nerki u dorosłych pacjentów. Załącznik do analizy efektywności klinicznej: Dodatkowe dane dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa w zakresie porównania preparatów mykofenolanu sodu i mykofenolanu mofetylu opracowane przez podmiot zamawiający analizę. ██████████ 2011. ██████████
18. Langone A. Enteric-coated mycophenolate sodium versus mycophenolate mofetil in renal transplant recipients experiencing gastrointestinal intolerance: A multicenter, double-blind, randomized study. *Transplantation* 2011, 91:470-478.

19. Legendre C. et al." Efficacy and safety of enteric-coated mycophenolate sodium in de novo renal transplant recipients: pooled data from three 12-month multicenter, open-label, prospective studies." *Transplant Proc.* 2007 Jun;39(5):1386-91.
20. Manitpisitkul W et al. Mycophenolic acid agents: is enteric coating the answer? *Transplant Research and Risk Management* 2011;3 45–53
21. Massari P." Safety assessment of the conversion from mycophenolate mofetil to enteric-coated mycophenolate sodium in stable renal transplant recipients" *Transplant Proc.* 2005 Mar;37(2):916-9.
22. Myśliwiec M., Rutkowski B., Wańkiewicz Z., Durlik M. Niewydolność nerek w: *Choroby wewnętrzne*, Tom II Szczeklik A. (red.), Wyd. Medycyna Praktyczna, Kraków 2006, str. 1277-1280
23. Nart A et al. "Efficacy and safety of enteric-coated mycophenolate sodium in de novo and maintenance renal transplant patients" *Transplant Proc.* 2008 Jan-Feb;40(1):189-92.
24. Nashan B. et al. "Conversion from mycophenolate mofetil to enteric-coated mycophenolate sodium in maintenance renal transplant patients: preliminary results from the myforticprospective multicenter study" *Transplant Proc.* 2004 Mar;36(2 Suppl):521S-523S.
25. Nashan B. et al. "Conversion to enteric-coated mycophenolate sodium from various doses of mycophenolate mofetil: results of a prospective international multicenter trial in maintenance renal transplant patients receiving cyclosporine." *Transplant Proc.* 2006 Nov;38(9):2856-9.
26. National Institute for Health and Clinical Excellence. Immunosuppressive therapy for renal transplantation in children and adolescents. March 2006. <http://guidance.nice.org.uk/nicemedia/live/11576/33295/33295.pdf>
27. Newbold N et al. Review of Enteric-coated Mycophenolate Sodium for Renal Transplant Immunosuppression. *Clinical Medicine: Therapeutics* 2009;1 927–933.
28. Novoa P. et al." Report of the experience with enteric-coated sodium mycophenolate in a de novo population of kidney transplant recipients at high risk for delayed graft function". *Transplant Proc.* 2007 Apr;39(3):600-1.
29. Pietruck M." Conversion from mycophenolate mofetil to enteric-coated mycophenolate sodium in stable maintenance renal transplant patients: pooled results from three international, multicenter studies." *Transplant Proc.* 2007 Jan-Feb;39(1):103-8.
30. Polskie Towarzystwo Transplantacyjne. Durlik M, Rowiński W (red.): Zalecenia dotyczące leczenia immunosupresyjnego po przeszczepieniu narządów unaczynionych. Opracowane przez Polskie Towarzystwo Transplantacyjne Zespół ds. Leczenia Immunosupresyjnego Krajowej Rady Transplantacyjnej i Konsultanta Krajowego w dziedzinie Transplantologii Klinicznej Fundacja Zjednoczeni dla Transplantacji. Warszawa, Grudzień 2010. http://www.p-t-t.org/pdf/zalecenia/zalecenia_immunosupresja_2010.pdf
31. Prescrire. Après transplantation rénale, deux essais comparatifs en double aveugle montrent que les associations immunodépressives à base de mycophénolate sodique ne sont pas plus efficaces ni moins dangereuses que celles à base de mycophénolate mofétil. *Prescrire* 2005 ; 25 (260) 258. Grudzień 2010. <http://www.prescrire.org/Fr/Login.aspx?ReturnUrl=/Fr/33A81086DCE49664960B75A40F380B60/Download.aspx>
32. Reinke P. Reduction of gastrointestinal complications in renal graft recipients after conversion from mycophenolate mofetil to enteric-coated mycophenolate sodium. *Transplantation Proceedings* 2011, 43:1641-1646.
33. 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.
34. 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.
35. Salvadori M, „Long-term administration of enteric-coated mycophenolate sodium in kidney transplant patients" *Transplant Proc* 2005 (37):909–11.
36. Salvadori M, Holzer H, et al. „Long-term administration of enteric-coated mycophenolate sodium (EC-MPS; myfortic) is safe in kidney transplant patients" *Clin Nephrol.* 2006 Aug;66(2):112-9.
37. 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.
38. Salvadori M. Therapeutic equivalence of mycophenolate sodium versus mycophenolate mofetil in de novo renal transplant recipients. *Transplantation Proceedings* 2001; 33 (7): 3245-3247.
39. Schlavelli L. et al." Use of Enteric-Coated Mycophenolate Sodium in De Novo Renal Transplant Recipients With High Incidence of Delayed Graft Function" *Transplant Proc* (2006) 38:3 (905-908)
40. Scottish Medicine Consortium (SMC). mycophenolic acid (as mycophenolate sodium), 180mg and 360mg film-coated gastro-resistant tablets (Myfortic®) No. (144/04). 10 grudzień 2004. http://www.scottishmedicines.org.uk/files/mycophenolate_sodium_Myfortic_144-04_.pdf

41. ██████████ Analiza problemu decyzyjnego mykofenolanu sodu (Myfortic®) w profilaktyce ostrego odrzucenia allogenicznego przeszczepu nerki u dorosłych pacjentów. ██████████ 2011. ██████████
42. Sollinger HW. Mycophenolate mofetil for the prevention of acute rejection in primary cadaveric renal allograft recipients. U.S. Renal Transplant Mycophenolate Mofetil Study Group. *Transplantation*. 1995 60(3):225-32
43. Tai E, Chapman JR: Opieka nad chorymi z przeszczepioną nerką - główne przesłania wytycznych KDIGO. *Medycyna Praktyczna* 2010/08.
http://www.mp.pl/artykuly/index.php?aid=53674&_tc=27D5FEC3DFE8473F98484DD6CE85CB8
44. The Renal Association Guidelines. Baker R et al.: Post-operative care of the kidney transplant recipients. Immunosuppressive treatment. Maintenance immunosuppression. February 2011.
<http://www.renal.org/clinical/GuidelinesSection/Post-operative-Care-Kidney-Transplant-Recipient.aspx>
45. 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)
46. The US Mycophenolate Mofetil Study Group. Mycophenolate mofetil for the prevention of acute rejection of primary cadaveric kidney transplants: Status of theMYC1866 study at 1 year. The U.S. Mycophenolate Mofetil Study Group. *Transplant Proc* 1997; 29: 348. (publikacja do badania Sollinger 1995)
47. Vogt B.” Efficacy and safety of enteric-coated mycophenolate sodium (myfortic) in de novo renal transplant recipients: results of a 12-month multicenter, open-label,prospective study.” *Transplant Proc.* 2006 Jun;38(5):1301-6
48. Wyzgał et al. “Results Results of a 6-month, multicenter, open-label, prospective study concerning efficacy and safety of mycophenolate sodium in de novo kidney transplant recipients”*Transplant Proc* 2007 (39):2730–2732

9. Załączniki

- AW-1. Analiza problemu decyzyjnego producenta
- AW-2. Analiza efektywności klinicznej producenta
- AW-3. Załącznik do analizy efektywności klinicznej producenta
- AW-4. Charakterystyka Produktu Leczniczego Myfortic®
- AW-5. Korespondencja z MZ
- AW-6. Ocena formalna zgodności z wytycznymi AOTM 2011
- AW-7. Stanowisko eksperckie ██████████ – 15.11.2011
- AW-8. Stanowisko eksperckie ██████████ – 17.11.2011
- AW-9. Stanowisko eksperckie ██████████ – 20.11.2011
- AW-10. Pismo firmy Novartis w sprawie refundacji w innych krajach
- AW-11. Rekomendacja kliniczna Polska PTT 2010
- AW-12. Rekomendacja kliniczna European Association of Urology 2009
- AW-13. Rekomendacja kliniczna Francja Prescrire 2005
- AW-14. Rekomendacja kliniczna UK NICE 2006
- AW-15. Rekomendacja kliniczna RA 2011
- AW-16. Rekomendacja kliniczna BC Transplant 2011
- AW-17. Rekomendacja kliniczna KDIGO 2009
- AW-18. Komentarz MP do rekomendacji KDIGO 2011
- AW-19. Rekomendacja kliniczna Walia (AWMSG) 2006
- AW-20. Rekomendacja kliniczna Szkocja SMC 2004
- AW-21. Rekomendacja finansowa Francja HAS 2009
- AW-22. Rekomendacja kliniczna Kanada CCOHTA 2005
- AW-23. Średnie ważone – Excel
- AW-24. Publikacje włączone do analizy klinicznej producenta
- AW-25. Przegląd Newbold 2009
- AW-26. Przegląd Manitspitkul 2011