



Rekomendacja nr 88/2011

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 5 grudnia 2011 r.

w sprawie usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych albo zmiany poziomu lub sposobu finansowania świadczenia opieki zdrowotnej „profilaktyka ostrego odrzucania przeszczepu u dorosłych pacjentów, którzy otrzymali allogeniczny przeszczep nerki przy wykorzystaniu produktu leczniczego acidum mycophenolicum (Myfortic®)”

Prezes Agencji nie rekomenduje usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych świadczenia opieki zdrowotnej „profilaktyka ostrego odrzucania przeszczepu u dorosłych pacjentów, którzy otrzymali allogeniczny przeszczep nerki przy wykorzystaniu produktu leczniczego acidum mycophenolicum (Myfortic®)”.

Prezes Agencji uważa równocześnie, zgodnie ze stanowiskiem Rady Konsultacyjnej¹, za wskazane, wprowadzenie odrębnej grupy limitowej dla leków o wspólnym mechanizmie działania - selektywnych leków hamujących podziały komórkowe, tzw. mykofenolanów.

Uzasadnienie rekomendacji

Prezes Agencji, zgodnie ze stanowiskiem¹ Rady Konsultacyjnej, uważa za zasadne utrzymanie dotychczasowego sposobu finansowania świadczenia opieki zdrowotnej „profilaktyka ostrego odrzucania przeszczepu u dorosłych pacjentów, którzy otrzymali allogeniczny przeszczep nerki przy wykorzystaniu produktu leczniczego acidum mycophenolicum (Myfortic®)” oraz utworzenie wspólnej grupy limitowej dla mykofenolanów.

Kwas mykofenolowy (MPA) jest cząsteczką czynną w mykofenolanie mofetylu (MMF) oraz mykofenolanie sodu (MPS). Oba leki mają identyczny mechanizm działania, różnią się natomiast postacią farmaceutyczną.

Zgodnie z wytycznymi Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO, 2009) mykofenolan sodu (MPS) to jeden z podstawowych leków stosowanych w schematach immunosupresyjnych u pacjentów po przeszczepieniu nerki. Wytyczne KDIGO 2009 wśród leków antyproliferacyjnych zalecają stosowanie MPS, jako leku pierwszego wyboru.

Mykofenolan sodu to lek o potwierdzonej skuteczności. Wykazuje on brak nefrotoksyczności, hepatotoksyczności, nie zwiększa ryzyka sercowo-naczyniowego, nie powoduje zaburzeń metabolicznych. Został wprowadzony w celu zmniejszenia działań niepożądanych ze strony układu pokarmowego, częstych u pacjentów przyjmujących mykofenolan mofetylu (MMF), jednakże dane na ten temat są niejednoznaczne, a prospektywne badania randomizowane (RCT) nie wykazały istotnych statystycznie różnic pod tym względem między MPS a MMF. Niemniej badania dotyczące konwersji z MMF do MPS wskazują na istotną statystycznie



poprawę pod względem działań niepożądanych ze strony układu pokarmowego zgłaszanych przez pacjentów.

Prezes Agencji uważa za wskazane utworzenie grupy limitowej dla mykofenolanów, której utworzenie proponuje również Rada Konsultacyjna.

Problem zdrowotny

Przeszczepienie narządu jest złożonym procesem, przebiegającym – w kolejnych etapach – od stwierdzenia możliwości pobrania (od osoby zmarłej), przez koordynację pobrania narządu (w tym rozpoznanie zgonu i podtrzymywanie czynności narządów od tego momentu do ich pobrania), zabezpieczenie narządu przed następstwami niedokrwienia w okresie jego przechowywania, wybór optymalnego biorcy, operację przeszczepienia i znieczulenie pacjenta, stosowanie optymalnego schematu leczenia immunosupresyjnego, oraz właściwe postępowanie lekarskie w okresie pooperacyjnym, mające na celu zapobieganie powikłaniom lub ich leczenie, a także wczesne rozpoznanie przyczyn zaburzenia czynności przeszczepu. Odległe wyniki przeszczepienia (zachowanie czynności narządu lub przeżycie chorego) zależą nie tylko od właściwego postępowania w każdym z wymienionych etapów procesu przeszczepienia, ale w równej mierze od odpowiedniego postępowania terapeutycznego w okresie odległym.²

Przeszczepienie nerki

Przeszczepienie nerki przywraca prawidłową homeostazę wewnątrzustrojową i czynność wewnątrzwydzielniczą oraz zapewnia lepszą jakość życia w porównaniu z dializoterapią, dlatego jest metodą z wyboru w leczeniu schyłkowej niewydolności nerek.

Każdy chory z nieodwracalną niewydolnością nerek powinien być rozważany, jako potencjalny biorca przeszczepu nerkowego. Przeszczepienie nerki wykonuje się u pacjenta leczonego dializami albo przed rozpoczęciem dializoterapii. Transplantację należy planować, jeśli stężenie kreatyniny w surowicy wyniesie $>528 \mu\text{mol/l}$ (6 mg/d), a u chorych na cukrzycę $>352 \mu\text{mol/l}$ (4 mg/d).

Jednym z możliwych powikłań po zabiegu transplantacji nerki jest ostre odrzucenie przeszczepu. Do trzeciego miesiąca po zabiegu ryzyko odrzucenia przeszczepu jest duże, później (do roku) umiarkowane. W Polsce do końca 2004 roku wykonano 10 897 przeszczepów nerki. Obecnie przeprowadza się roczne około 1000 zabiegów transplantacji nerki.²

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

Aktualnie obowiązująca praktyka kliniczna

Polskie Towarzystwo Transplantacyjne (PTT, 2010) w „Zaleceniach dotyczących leczenia immunosupresyjnego po przeszczepieniu narządów unaczynionych”, rekomenduje schemat trójlekowy, jako standardowy schemat immunosupresji po transplantacji nerki u dorosłych. Zawiera on: inhibitor kalcyneuryny + lek antyproliferacyjny + glikokortykosteroidy (GS), czyli najczęściej: Prograf/Advagraf/Neoral + CellCept/Myfortic + GS. Jego stosowanie zapewnia roczne przeżycie przeszczepu w 90–95% i częstość epizodów ostrego odrzucenia nie przekraczającą 20%.

Schematy czterolekowe wykorzystywane są u chorych większego ryzyka immunologicznego oraz po przeszczepieniu trzustki i nerki. Stosuje się leczenie indukcyjne środkami powodującymi delecję 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.²

Leki antyproliferacyjne wykazują zróżnicowaną aktywność w działaniu immunosupresyjnym. Skuteczność ich działania (mierzona liczbą, czasem wystąpienia i ciężkością epizodów ostrego

odrzucenia (potwierdzenie biopsją narządu)), w połączeniu z GS w zapobieganiu ostrego odrzucania w czasie pierwszych 6 miesięcy, można przedstawić następująco:

TAC > CsA > RAPA = EVERL = MMF/MPS > AZA.²

Nie dotyczy to innych możliwych skojarzeń tych leków ze sobą.²

Stosowanie mykofenolanu mofetylu (MMF) zamiast azatiopryny wybitnie zmniejsza częstość ostrego odrzucania (o 50%) po przeszczepieniu nerki, ponadto MMF nie działa nefrotoksycznie, nie powoduje hiperlipidemii, nadciśnienia tętniczego, cukrzycy ani osteoporozy. Lek ten zmniejsza również ryzyko przewlekłej dysfunkcji przeszczepu.²

Opis wnioskowanego świadczenia

Kwas mykofenolowy (MPA) (lek o działaniu immunosupresyjnym) 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.³

Kwas mykofenolowy (MPA) jest cząsteczką czynną w mykofenolanie mofetylu (MMF, CellCept®) oraz mykofenolanie sodu (MPS Myfortic®). Oba leki mają identyczny mechanizm działania, różnią się natomiast postacią farmaceutyczną (MPS - powlekana tabletką dojelitowa), co wpływa na mechanizm dystrybucji. W badaniach klinicznych rejestracyjnych i porejestracyjnych porównujących Myfortic® z CellCeptem® wykazano równoważność terapeutyczną obu leków i porównywalny profil ich 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.²

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

Myfortic® został zarejestrowany do stosowania w skojarzeniu z cyklosporyną i kortykosteroidami w profilaktyce ostrego odrzucenia przeszczepu u dorosłych pacjentów, którzy otrzymali allogeniczny przeszczep nerki.³

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy profilaktyki ostrego odrzucenia przeszczepu u dorosłych pacjentów, którzy otrzymali allogeniczny przeszczep nerki, przy wykorzystaniu produktu leczniczego *acidum mycophenolicum* (Myfortic®).²

Preparat Myfortic® jest w Polsce finansowany ze środków publicznych, znajduje się na wykazie leków refundowanych wydawanych po wniesieniu opłaty ryczałtowej, ze względu na choroby: „stan po przeszczepie narządów unaczynionych bądź szpiku”.²

Na podstawie analizy ilości wydanego leku (liczby zrefundowanych opakowań), w Polsce w 2010 dominującą grupą leków stosowanych w immunosupresji były inhibitory kalcyneuryny (*ciclosporinum* i *tacrolimusum*), leki hamujące podziały komórkowe – selektywne (*mofetili mycophenolas*) oraz nieselektywne (*azathioprinum*).²

Efektywność kliniczna

Celem analizy klinicznej była ocena efektywności klinicznej mykofenolanu sodu w porównaniu z mykofenolanem mofetylu i azatiopryną w profilaktyce ostrego odrzucenia allogenicznego przeszczepu nerki u dorosłych pacjentów.²

- mykofenolan sodu (MPS) vs mykofenolan mofetylu (MMF)

Do analizy włączono dwa podwójnie zaślepiene badania kliniczne z randomizacją, ocenione w skali Jadad na 5 punktów. Badania dotyczyły pacjentów z allogenicznym przeszczepem nerki, jednakże do jednego włączono pacjentów z przeszczepem *de novo*, a do drugiego biorców z już ustabilizowanym przeszczepem. Heterogeniczność uniemożliwiła agregację wyników. W porównaniu bezpośrednim, 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.

- MPS vs AZA (porównanie pośrednie)

Spośród badań włączonych do analizy pośredniej w trzech badaniach zastosowano podwójne zaślepienie, natomiast pozostałe dwie próby kliniczne zostały zaprojektowane oraz przeprowadzone, jako otwarte. Autorzy 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 i niezależnych od zaślepienia próby. 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.²

Bezpieczeństwo stosowania

Wyniki porównania bezpośredniego MPS (+CsA+GS) z MMF (+CsA+GS) wskazują na statystycznie istotne rzadsze występowanie „ciężkiej postaci zapalenia płuc” na korzyść pacjentów leczonych mykofenolanem sodu (MPS); natomiast wyniki porównania pośredniego przeprowadzonego w analizie producenta nie wykazały istotnych statystycznie różnic w częstości występowania działań niepożądanych pomiędzy grupą przyjmującą MPS (+CsA+GS), a grupą przyjmującą AZA (+CsA+GS).²

Według pracy przeglądowej Manitpisitkul (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).²

Według informacji zawartych w charakterystyce produktu leczniczego najczęściej raportowane działania niepożądane (występujące u >10% pacjentów) związane ze stosowaniem produktu Myfortic® to leukopenia, biegunka, zakażenia wirusowe, bakteryjne i grzybicze.²

Efektywność kosztowa i wpływ na system ochrony zdrowia

Ministerstwo Zdrowia, z powodu braku analiz ekonomicznej i wpływu na budżet, w piśmie z dnia 23 września 2011 roku (znak pisma: MZ-PLA-460-12508-6/GB/11) wyraziło zgodę na przeprowadzenie oceny skróconej na podstawie analiz efektywności klinicznej i bezpieczeństwa.²

Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

UK Renal Association w 2011 roku ocenił, że 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).²

BC Transplant – Wielka Brytania (2011) wskazuje, że pochodne kwasu mykofenolowego stosowane są w połączeniu z cyklosporyną lub takrolimusem, z lub bez kortykosteroidów w celu zapobiegania odrzuceniu przeszczepów nerek, wątroby, serca, płuc lub wysp trzustki u biorców.²

Według przeglądu Prescrire z 2005 roku, rekomendację oznaczono 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.

Według European Association of Urology (EAU, 2009), obecnie stosowana standardowa terapia immunosupresyjna zawiera: takrolimus/cyklosporyna + mykofenolany (MMF lub mykofenolan sodu) + steroidy (prednizon lub metyloprednizon) i charakteryzuje się wysoką skutecznością.²

Wytyczne Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO – 2009, USA), w podtrzymującym leczeniu immunosupresyjnym zalecają kojarzenie leków o różnych mechanizmach działania w mniejszych dawkach, co zwiększa skuteczność i ogranicza toksyczność. Ponadto sugeruje się w nich, 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.²

Komentarz do wytycznych KDIGO - prof. dr hab. med. Magdalena Durlik z Kliniki Medycyny Transplantacyjnej i Nefrologii Instytutu Transplantologii Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego. 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 inhibitorów kalcyneuryny (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.²

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.²

Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych

Haute Autorité de Santé (HAS, 2009): Myfortic stosowany w skojarzeniu z cyklosporyną i kortykosteroidami w profilaktyce ostrego odrzucenia przeszczepu u dorosłych pacjentów, którzy otrzymali allogeniczny przeszczep nerki (refundacja 100%).²

All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG, 2006): Zastosowanie mykofenolanu sodu (Myfortic®) w Walii powinno być wspierane we wskazaniu: profilaktyka (w połączeniu z cyklosporyną i kortykosteroidami) ostrego odrzucenia przeszczepu u dorosłych pacjentów, którzy otrzymali allogeniczny przeszczep nerki, ale u których występuje nietolerancja mykofenolanu mofetylu.²

Canadian Coordinating Office for Health Technology Assessment (CCOHTA, 2005): Rekomendacja takiego samego poziomu refundacji, jak dla mykofenolanu mofetylu dla zastosowania mykofenolanu

sodu (Myfortic®) we wskazaniu profilaktyka odrzucania przeszczepu u dorosłych pacjentów, którzy otrzymali allogeniczny przeszczep nerki (w połączeniu z cyklosporyną i kortykosteroidami) z uwagi na wykazaną biorównoważność, brak różnic w skuteczności (efficacy) i bezpieczeństwie, niższy koszt dziennej dawki rekomendowanej Myfortic-u od Cellcept-u.²

Scottish Medicine Consortium (SMC, 2004): Zastosowanie mykofenolanu sodu (Myfortic®) jest zaakceptowane 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.²

Odnaleziono 7 rekomendacji klinicznych, z czego 5 jest pozytywnych. Francuska rekomendacja Prescrire 2005 sygnowana jest jako „nic nowego” - zwrócono w niej uwagę na brak różnic w skuteczności między mykofenolanem sodu (MPS), a mykofenolanem mofetilu (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. W rekomendacji walijskiej ograniczono stosowanie MPS do populacji z nietolerancją MMF.²

Według podmiotu odpowiedzialnego preparat Myfortic® jest refundowany we Włoszech, Wielkiej Brytanii, na Węgrzech, w Szwecji, Szwajcarii, na Słowenii, Słowacji, w Rumunii, Portugalii, na Łotwie, Litwie, Islandii, w Liechtensteinie, Irlandii, Holandii, Hiszpanii, Grecji, Francji, Finlandii, Estonii, Danii, Czechach, na Cyprze, w Bułgarii, Belgii i Austrii.²

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 29 marca 2010 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: MZ-PLE-460-8365-232/GB/10) uzupełnionego pismami z dnia 25 sierpnia 2011 r. (znak pisma: MZ-PLE-460-8365-455/GB/11), oraz z dnia 12 września 2011 r. (MZ-PLA-460-12508-5/GB/11), oraz z dnia 23 września 2011 r. (znak pisma: MZ-PLA-460-12508-6/GB/11) odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa Agencji w sprawie usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych albo zmiany poziomu lub sposobu finansowania, lub warunków realizacji świadczenia opieki zdrowotnej „profilaktyka ostrego odrzucania przeszczepu u dorosłych pacjentów, którzy otrzymali allogeniczny przeszczep nerki przy wykorzystaniu produktu leczniczego acidum mycophenolicum (Myfortic®)”, na podstawie art. 31 e ust. 1, art. 31 f ust. 5, oraz art. 31 h ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (tj. Dz. U. z 2008 r., Nr 164, poz. 1027 z późn. zm.), oraz po uzyskaniu Stanowiska Rady Konsultacyjnej nr 104/2011 z dnia 5 grudnia 2011 r. w sprawie zmiany sposobu lub poziomu finansowania świadczenia gwarantowanego „Profilaktyka ostrego odrzucenia przeszczepu u dorosłych pacjentów, którzy otrzymali allogeniczny przeszczep nerki, przy wykorzystaniu produktu leczniczego acidum mycophenolicum (Myfortic®)”.

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Konsultacyjnej nr 104/2011 z dnia 5 grudnia 2011 r. w sprawie zmiany sposobu lub poziomu finansowania świadczenia gwarantowanego „Profilaktyka ostrego odrzucenia przeszczepu u dorosłych pacjentów, którzy otrzymali allogeniczny przeszczep nerki, przy wykorzystaniu produktu leczniczego acidum mycophenolicum (Myfortic®)”.
2. Raport Nr: AOTM-OT-0352. Profilaktyka ostrego odrzucenia przeszczepu u dorosłych pacjentów, którzy otrzymali allogeniczny przeszczep nerki przy wykorzystaniu produktu leczniczego acidum mycophenolicum (Myfortic®). Ocena efektywności klinicznej i bezpieczeństwa.
3. Charakterystyka produktu leczniczego.