



Stanowisko Rady Konsultacyjnej

nr 105/2011 z dnia 5 grudnia 2011 r.

w sprawie zmiany sposobu lub poziomu finansowania świadczenia gwarantowanego „Profilaktyka odrzucenia narządu u dorosłych biorców allogenicznym przeszczepów nerek lub serca, u których istnieje małe lub umiarkowane ryzyko immunologiczne odrzucenia, przy wykorzystaniu produktów leczniczych zawierających substancję czynną ewerolimus (Certican®)”

Rada Konsultacyjna uważa za zasadne pozostawienie dotychczasowego sposobu finansowania świadczenia gwarantowanego „Profilaktyka odrzucenia narządu u dorosłych biorców alogenicznym przeszczepów nerek lub serca, u których istnieje małe lub umiarkowane ryzyko immunologiczne odrzucenia, przy wykorzystaniu produktów leczniczych zawierających substancję czynną ewerolimus (Certican®)” oraz utworzenie wspólnej grupy limitowej dla inhibitorów mTOR.

Uzasadnienie

Ewerolimus (Certican) powinien być finansowany ze środków publicznych, ponieważ stanowi element podstawowych schematów immunosupresji, stosowanych u biorców nerki i serca. Obok efektu immunosupresyjnego, wykazuje także działanie przeciwnowotworowe, dlatego jest wskazany u biorców z przebyłym lub aktualnym nowotworem.

Tryb przygotowania stanowiska

Niniejsze stanowisko opracowane zostało przez Radę Konsultacyjną na podstawie zlecenia Ministra Zdrowia z dnia 29.03.2010 (znak pisma: MZ-PL-460-8365-232/GB/10) oraz raportu ws. oceny świadczenia opieki zdrowotnej AOTM-OT-0354 „Profilaktyka odrzucenia narządu u dorosłych biorców allogenicznym przeszczepów nerek lub serca, u których istnieje małe lub umiarkowane ryzyko immunologiczne odrzucenia, przy wykorzystaniu produktów leczniczych zawierających substancję czynną ewerolimus (Certican®)”.¹ W związku z brakiem analizy ekonomicznej oraz wpływu na budżet, Ministerstwo Zdrowia wyraziło zgodę na przeprowadzenie skróconej oceny na podstawie analiz efektywności klinicznej i bezpieczeństwa.

Problem zdrowotny

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

Przeszczepienie nerki przywraca prawidłową homeostazę wewnątrzustrojową i czynność wewnątrzwydzielniczą oraz zapewnia lepszą jakość życia w porównaniu z dializoterapią, dlatego jest metodą z wyboru w leczeniu schyłkowej niewydolności nerek. 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 przeszczepień nerki. Obecnie przeprowadza się roczne około 1000 takich zabiegów.^{1,2,3}

Transplantacja serca stanowi opcję leczenia pacjentów ze schyłkową niewydolnością serca, chorobą wieńcową, zaburzeniami rytmu serca, a także pacjentów z grupy podwyższonego ryzyka zgonu lub z nadmiernymi objawami pomimo optymalnego stosowania leków i urządzeń medycznych. Przeszczepienie serca może być również wskazane u pacjentów, których nie można odłączyć od aparatury wspomagającej pracę serca po przeżytym zawale lub operacji kardiochirurgicznej. 0-80% pacjentów występuje co najmniej 1 epizod odrzucenia. U większości pacjentów nie stwierdza się objawów, lecz prawie u 5% rozwijają się zaburzenia czynności lewej komory lub arytmie przedsionkowe. Częstość występowania ostrego odrzucenia jest największa w ciągu miesiąca, a następnie zmniejsza się w ciągu kolejnych 5 mies. i stabilizuje się po 1 roku. W 2010 r. przeprowadzono w Polsce 79 zabiegów przeszczepienia serca.¹

W celu zahamowania odpowiedzi immunologicznej biorcy na przeszczep stosuje się leki immunosupresyjne. Leki z tej grupy zmniejszają częstość odrzucenia narządu. Pozwalają także na uzyskanie długotrwałego przeżycia, zarówno biorcy, jak i samego przeszczepu. W leczeniu chorych po transplantacji stosuje się terapię skojarzoną za pomocą kilku leków o różnych mechanizmach działania, w możliwie najniższych dawkach terapeutycznych.¹

Obecna standardowa terapia

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

Leczenie immunosupresyjne pacjentów po transplantacji serca jest oparte na terapii trójskładnikowej i składa się z inhibitora kalcyneuryny, leku hamującego proliferację limfocytów (mykofenolan mofetylu lub azatiopryna) oraz glikokortykosteroidu. W okresie okołoperacyjnym u prawie połowy chorych dodatkowo stosuje się indukcyjną przeciwciałami, wynika to jednak raczej z doświadczenia poszczególnych ośrodków transplantacyjnych niż z indywidualnych wskazań do ich podania u wybranych pacjentów.¹

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

Opis świadczenia

Certican (ewerolimus, lek immunosupresyjny; Kod ATC: L04A A18), hamuje proliferację, a w konsekwencji także ekspansję klonalną, limfocytów T aktywowanych antygenem, poprzez interleukiny specyficzne dla limfocytów T, np. interleukinę-2 i interleukinę-15. Ewerolimus hamuje wewnątrzkomórkowy szlak sygnałowy (mTOR, *mammalian target of rapamycine*), inicjowany w momencie wiązania czynników wzrostu limfocytów z odpowiednimi receptorami, co w normalnych warunkach prowadzi do proliferacji komórek. Blokada tego sygnału przez ewerolimus prowadzi do zatrzymania komórek w fazie G1 cyklu komórkowego.^{1,4,5}

Certican jest dostępny pod postacią tabletki oraz tabletki do sporządzania zawiesiny doustnej. Każda z form zawiera 0,25 mg substancji czynnej (ewerolimus). Podawanie leku powinno być rozpoczęte i nadzorowane przez lekarza transplantologa, posiadającego możliwość kontrolowania poziomu ewerolimusu w krwi pełnej. Zaleca się, by górna granica stężeń terapeutycznych wynosiła 8 ng/ml.

Zalecana dawka początkowa wynosi 0,75 mg podawana dwa razy na dobę (dawka dobową 1,5 mg). Leczenie należy rozpocząć jak najszybciej po transplantacji. Dobową dawkę Certikanu należy zawsze podawać w postaci dwóch doustnych dawek podzielonych (dwa razy na dobę). Produkt leczniczy należy przyjmować zawsze w ten sam sposób niezależnie od posiłku oraz o tej samej porze, w której przyjmowana jest cyklosporyna w mikroemulsji.

Zarejestrowanym wskazaniem jest profilaktyka odrzucania przeszczepionego narządu u dorosłych biorców allogenicznym przeszczepów nerki lub serca, u których istnieje małe lub umiarkowane ryzyko immunologiczne odrzucania. Certican należy stosować w skojarzeniu z cyklosporyną w mikroemulsji i kortykosteroidami.

Preparat Cetican® (ewerolimus) jest finansowany w Polsce ze środków publicznych - znajduje się na wykazie leków refundowanych wydawanych bezpłatnie w chorobie przewlekłej: „stan po przeszczepie narządów unaczynionych bądź szpiku”.¹

Efektywność kliniczna

Podmiot odpowiedzialny przekazał analizę, której celem była ocena efektywności klinicznej ewerolimus (Certican®), stosowanego w skojarzeniu z cyklosporyną i kortykosteroidami, w porównaniu z mykofenolanem mofetylu u pacjentów po transplantacji nerki oraz w porównaniu z azatiopryną u chorych po przeszczepieniu serca. Analiza efektywności klinicznej jest zgodna z Wytycznymi Oceny Technologii Medycznych. Nie odnaleziono badań porównujących efektywność kliniczną oraz bezpieczeństwo ewerolimus z innymi lekami o podobnym mechanizmie działania.^{1,6}

Według zaleceń PTT 2010, najczęstszym miernikiem aktywności immunosupresji w badaniach klinicznych jest liczba, czas wystąpienia i ciężkość (steroidooporność) epizodów ostrego odrzucania, potwierdzonego biopsją narządu. Skuteczność leków immunosupresyjnych stosowanych w połączeniu z GS w zapobieganiu ostremu odrzucaniu (terapia dwulekowa) przeszczepu nerki w czasie pierwszych 6 miesięcy można przedstawić następująco: TAC > CsA > SRL = EVERL = MMF/MPS > AZA (nie dotyczy to innych możliwych skojarzeń tych leków ze sobą).¹

Analiza porównawcza efektywności klinicznej ewerolimus (+CsA+GS) z mykofenolanem mofetylu (+CsA+GS) w leczeniu pacjentów po transplantacji nerek wykazała:

- Istotnie statystycznie większe ryzyko niepowodzenia terapii (definiowanej jako utrata przeszczepu, śmierć, utrata z okresu obserwacji – *Vitko 2004*⁷) u pacjentów leczonych ewerolimusem w dawce 3 mg/dzień (EW 3,0), niż u chorych stosujących mykofenolan mofetylu, w 36 miesięcznym okresie obserwacji.
- Istotnie statystycznie większe ryzyko wystąpienia podwyższonego stężenia kreatyniny w surowicy krwi u pacjentów przyjmujących ewerolimus w dawce 1,5mg (EVERL W 1,5) i 3 mg na dzień (EVERL 3,0), w porównaniu do chorych leczonych mykofenolanem mofetylu, w 36 miesięcznym okresie obserwacji (*Lorber 2005*⁸ i *Vitko 2004*⁷).
- Istotną statystycznie różnicę na korzyść mykofenolanu mofetylu, w odniesieniu do średniej wartości klirensu kreatyniny po 12 miesięcznym okresie obserwacji oraz po 36 miesięcznym okresie obserwacji.

Do analizy efektywności klinicznej ewerolimus (+CsA+GS), w porównaniu z azatiopryną (+CsA+GS), w leczeniu pacjentów po transplantacji serca włączono pierwotne, randomizowane, wieloośrodkowe badanie kliniczne (*Eisen 2003*⁹) z 2 letnim okresem obserwacji. Analiza wykazała:

- statystycznie istotny niższy odsetek pacjentów, u których wystąpiło niepowodzenie terapii (definiowane jako wystąpienie jednego z komponentów – potwierdzonego biopsją ostrego odrzucenia przeszczepu, odrzucenia przeszczepu z niestabilnością hemodynamiczną, utraty przeszczepu, zgonu lub utraty z okresu obserwacji), w 12- i 24- miesięcznym okresie obserwacji, dla obu dawek EVERL;
- statystycznie istotny niższy odsetek pacjentów, u których wystąpiło potwierdzone biopsją ostre odrzucenie przeszczepu (BPAR), w 12-miesięcznym okresie obserwacji dla obu dawek EW;

- statystycznie istotny niższy odsetek pacjentów, u których wystąpiło niepowodzenie terapii występujące w stopniu $\geq 3A$ w skali ISHLT, w 12-miesięcznym okresie obserwacji, dla porównania EVERL 3mg/dzień vs AZA.

Bezpieczeństwo stosowania

Według ChPL, najczęściej raportowane działania niepożądane (występujące u >10% pacjentów), związane ze stosowaniem ewerolimusu to: leukopenia, hipercholesterolemia, hiperlipidemia, wysięk osierdziowy, wysięk opłucnowy. Na podstawie analizy bezpieczeństwa ustalono:

Przeszczepienie nerki – EVERL vs MMF

U pacjentów po przeszczepieniu nerki, przyjmujących schematy oparte na CsA (+GS), dla porównania EVERL vs MMF, wyniki metaanalizy badań RCT (Lorber 2005⁸ i Vitko 2004⁷) wykazały w grupie EVERL w 3-letnim okresie obserwacji statystycznie istotny:

- wyższy odsetek pacjentów, u których wystąpiła rezygnacja z leczenia ogółem (EVERL 1,5 mg i 3,0 mg /dzień), zespół limfoproliferacyjny: (EVERL 1,5 mg/dzień), torbiel chłonna (EVERL 3,0 mg/dzień), obrzęki obwodowe (EVERL dawka 3,0 mg/dzień);
- niższy odsetek pacjentów, u których wystąpiła infekcja CMV (EVERL 3,0 mg/dzień).

Przeszczepienie serca – EVERL vs AZA

U pacjentów po przeszczepieniu serca, przyjmujących schematy oparte na CsA (+GS), dla porównania EVERL vs AZA wyniki badania RCT (Eisen 2003⁹), wykazały w grupie EVERL w rocznym i 2-letnim okresie obserwacji statystycznie istotny:

- wyższy odsetek pacjentów, którzy zrezygnowali z leczenia ogółem (EVERL 3,0 mg/dzień), rezygnacja z powodu działań niepożądanych (EVERL 3,0 mg/dzień), poważne działania niepożądane nieprowadzące do zgonu (EVERL 3,0 mg/dzień), infekcje bakteryjne (EVERL 3,0 mg/dzień - w rocznym okresie obserwacji), zapalenie płuc (EVERL 1,5 i 3,0 mg/dzień - w 2-letnim okresie obserwacji);
- niższy odsetek pacjentów, u których wystąpiła rezygnacja z powodu braku skuteczności (EVERL 3,0 mg/dzień) oraz infekcje wirusem CMV (EVERL 1,5 i 3,0 mg /dzień).

Odnaleziono 8 wytycznych klinicznych: polskie PTT, amerykańskie KDIGO oraz ISHLT, brytyjskie University of Birmingham (2008, 2010), wytyczne European Association of Urology, a także kanadyjskie (CCS) i francuskie (Prescrire). Dodatkowo, uwzględniono opublikowany w Medycynie Praktycznej komentarz do amerykańskich wytycznych KDIGO 2009. W wytycznych amerykańskich (ISHLT) podkreślono, że obok syrolimusu i mykofenolanu sodu, ewerolimus należy do nowoczesnych metod leczenia immunosupresyjnego.

Jedną z rekomendacji klinicznych była negatywna (Prescrire 2005). Zwrócono w niej uwagę, że nie ma znaczących różnic w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa pomiędzy ewerolimusem a syrolimusem w profilaktyce odrzucania przeszczepów nerek i serca, a praktycznym ograniczeniem stosowania ewerolimusu jest konieczność monitorowania stężenia leku we krwi.

Koszty świadczenia i jego wpływ na budżet płatnika

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

Odnaleziono pozytywną rekomendację dotyczącą finansowania ewerolimusu z środków publicznych: Haute Autorité de Santé (HAS) – 2010 Francja, 100% refundacji¹⁰. Zaleca ona stosowanie ewerolimusu jako składnika terapii immunosupresyjnej po przeszczepieniu nerki lub serca.

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

Prof. dr hab. n. med. Tomasz Pasierski

Przewodniczący Rady Konsultacyjnej

Piśmiennictwo

1. Raport ws. oceny świadczenia opieki zdrowotnej „Profilaktyka odrzucenia narządu u dorosłych biorców allogenicznym przeszczepów nerek lub serca, u których istnieje małe lub umiarkowane ryzyko immunologiczne odrzucenia przy wykorzystaniu produktów leczniczych zawierających substancję czynną ewerolimus (Certican®)”. nr: AOTM-OT-0354 Agencja Oceny Technologii Medycznych: Warszawa, grudzień 2011
2. Polskie Towarzystwo Transplantacyjne. Durlik M, Rowiński W (red.): Zalecenia dotyczące leczenia immunosupresyjnego po przeszczepieniu narządów unaczynionych. 2010
3. Myśliwiec M., Rutkowski B., Wańkowicz Z., Durlik M. Niewydolność nerek w: Choroby wewnętrzne, Tom II Szczeklik A. (red.), Wyd. Medycyna Praktyczna, Kraków 2006, str. 1277-1280
4. Charakterystyka Produktu Leczniczego Certican – tabletki
5. Charakterystyka Produktu Leczniczego Certican – zawiesina
6. Borowiack M, Ślęzak B.: Analiza efektywności klinicznej ewerolimusu w skojarzeniu z cyklosporyną i kortykosteroidami w porównaniu z mykofenolanem mofetylu i azatiopryną w profilaktyce odrzucania narządu u dorosłych biorców allogenicznym po przeszczepie nerek lub serca. Instytut Arcana, Kraków 2011
7. Vitko S, Margreiter R, Weimar W i wsp. Everolimus (Certican) 12-month safety and efficacy versus mycophenolate mofetil in de novo renal transplant recipients. *Transplantation*. 2004 Nov 27; 78 (10): 1532–40.
8. Lorber MI, Mulgaonkar S, Butt KM i wsp. B251 Study Group. Everolimus versus mycophenolate mofetil in the prevention of rejection in de novo renal transplant recipients: a 3-year randomized, multicenter, phase III study. *Transplantation*. 2005 Jul 27; 80 (2): 244–52.
9. Eisen HJ, Tuzcu EM, Dorent R i wsp. Study Group Everolimus for the prevention of allograft rejection and vasculopathy in cardiac-transplant recipients. *N Engl J Med*. 2003 Aug 28; 349 (9): 847–58.
10. Rekomendacja finansowa Haute Autorité de Santé (HAS) - 2010 Francja
http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2010-08/certican_-_ct-8150.pdf