



Agencja Oceny Technologii Medycznych
Wydział Oceny Technologii Medycznych

**Profilaktyka odrzucenia narządu u dorosłych biorców
allogenicznych przeszczepów nerek lub serca,
u których istnieje małe lub umiarkowane ryzyko
immunologiczne odrzucenia przy wykorzystaniu
produktów leczniczych zawierających substancję
czynną ewerolimus (Certican®)**

ocena efektywności klinicznej i bezpieczeństwa

Raport Nr: AOTM-OT-0354

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]

Otrzymało 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

CNI - inhibitory kalcyneuryny

CsA - cyklosporyna

TAC – takrolimus

SRL – syrolimus

EW – ewerolimus

GS – glikokortykosteroidy

AZA – azatiopryna

MMF – mykofenolan mofetylu

MPS – mykofenolan sodu

MP – metylprednizolon

PLB - placebo

OR – (ang. *Odds Ratio*) iloraz szans;

RR- (ang. *Relative risk*) ryzyko względne;

RRI- (ang. *Relative Risk Increase*) względne zwiększenie ryzyka;

ARI – (ang. *Absolute risk increase*) – bezwzględne zwiększenie ryzyka;

NNH – (ang. *Numer needed to harm*) – liczba osób które należy leczyć, aby u jednego pacjenta w określonym okresie obserwacji uzyskać niekorzystny punkt końcowy;

NNT – (ang. *Numer needed to treat*) – liczba osób które należy leczyć, aby u jednego pacjenta w określonym okresie obserwacji uniknąć niekorzystnego zdarzenia klinicznego;

Spis treści

1. Podstawowe informacje o wniosku	5
2. Problem decyzyjny	7
2.1. Problem zdrowotny	7
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	16
2.3.1.5. Dotychczasowe postępowanie administracyjne w Polsce z technologią wnioskowaną	16
2.3.2. Komparatory	16
2.3.2.1. Interwencje stosowane obecnie w Polsce w danej chorobie, stanie zdrowia lub wskazaniu	17
2.3.2.2. Interwencje, które zgodnie z aktualną wiedzą medyczną mogą zastąpić wnioskowaną interwencję	18
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	19
2.3.2.5. Interwencja rekomendowana w wytycznych postępowania klinicznego w danej chorobie, stanie	19
2.3.2.6. Interwencje podlegające wcześniej ocenie w Agencji, które wiążą się merytorycznie z	21
dokonywaną oceną	21
3. Opinie ekspertów	22
4. Rekomendacje dotyczące technologii wnioskowanej	24
4.1. Rekomendacje kliniczne	24
4.2. Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych	28
5. Finansowanie ze środków publicznych	29
5.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce	29
5.2. Stan finansowania technologii wnioskowanej ze środków publicznych w innych krajach	31
6. Wskazanie dowodów naukowych	33
6.1. Analiza kliniczna	33
6.1.1. Metodologia analizy klinicznej	33
6.1.2. Kompletność dowodów naukowych, poziom wiarygodności oraz zgodność z Wytycznymi	35
6.1.3. Wyniki analizy klinicznej	36
6.1.3.1. Skuteczność (efektywność) kliniczna	36
6.1.3.1.1. Informacje z raportu	36
6.1.3.1.2. Inne odnalezione informacje	41

6.1.3.2.	Bezpieczeństwo	45
6.1.3.2.1.	Informacje z raportu	47
6.1.3.2.1.	Inne odnalezione informacje.....	56
7.	Podsumowanie.....	65
7.1.	Przesłanki finansowania podane w stanowiskach eksperckich.....	65
7.2.	Kluczowe informacje i wnioski z raportu	65
8.	Piśmiennictwo	70
9.	Załączniki	72

1. Podstawowe informacje o wniosku

Data wpłynięcia zlecenia do AOTM (RR-MM-DD) i znak pisma zlecającego 10-03-29; MZ-PL-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 odrzucenia narządu u dorosłych biorców allogenicznych przeszczepów nerek lub serca, u których istnieje małe lub umiarkowane ryzyko immunologiczne odrzucenia przy wykorzystaniu produktów leczniczych zawierających substancję czynną ewerolimus (m in. Certican®).”

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:

ewerolimus (Certican®)

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

Profilaktyka odrzucenia narządu u dorosłych biorców allogenicznych przeszczepów nerek lub serca, u których istnieje małe lub umiarkowane ryzyko immunologiczne odrzucenia.

Wnioskodawca (pierwotny):

Minister Zdrowia

Producent/podmiot odpowiedzialny dla wnioskowanej technologii:

Novartis Poland Sp. z o.o.
Al. Witosa 31
00-710 Warszawa

Producenci/podmioty odpowiedzialne dla komparatorów:

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

2. Problem decyzyjny

W dniu 02.04.2010 r. do Agencji wpłynęło Zlecenie Ministra Zdrowia z dnia 29.03.2010 r., pismo znak MZ-PLE-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 odrzucenia narządu u dorosłych biorców allogenicznych przeszczepów nerek lub serca, u których istnieje małe lub umiarkowane ryzyko immunologiczne odrzucenia przy wykorzystaniu produktów leczniczych zawierających substancję czynną ewerolimus (m.in. Certican®) – na podstawie art. 31e ust. 1, art.31f ust. 5 oraz art.31h ustawy o świadczeniach zdrowotnych finansowanych ze środków publicznych.

W dniu 29.08.2011 r. do Agencji wpłynęło pismo z dnia 25.08.2011 znak MZ-PLE-460-8365-455/GB/11 z prośbą o ocenę wszystkich zleconych leków immunosupresyjnych do 31.10.2011. Ponadto poproszono o „zawarcie w rekomendacji sugestii odnośnie utworzenia grup limitowych w obrębie przedmiotowych leków biorąc pod uwagę odpowiednie zapisy ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobów medycznych oraz przy uwzględnieniu braku możliwości utworzenia odrębnych grup limitowych dla każdego handlowego produktu leczniczego z osobna”.

W piśmie z dnia 12.09.2011 r. (wpłynęło do Agencji 15.09.2011) znak MZ-PLA-460-12508-5/GB/11 Minister Zdrowia przesunął wskazany termin realizacji zlecenia na 2 miesiące od momentu otrzymania analiz. Pismem z dnia 23.09.2011 (wpłynęło do Agencji 27.09.2011) znak MZ-PLA-460-12508-6/GB/11 Minister Zdrowia wyraził zgodę na ograniczenie zakresu analiz do skróconej analizy efektywności klinicznej i bezpieczeństwa m.in. dla preparatu Certican® ze względu na niedostarczenie aktualnych analiz przez podmiot odpowiedzialny.

W dniu 28.10.2011 r. Podmiot odpowiedzialny - firma Novartis Polska Sp. z o.o. - dostarczył raport HTA dla produktu leczniczego Certican® (ewerolimus).

Materiały nadesłane przez Podmiot odpowiedzialny:

- [REDAKTOWANE] Analiza efektywności klinicznej ewerolimusu w skojarzeniu z cyklosporyną i kortykosteroidami w porównaniu z mykofenolanem mofetylu i azatiopryną w profilaktyce odrzucania narządu u dorosłych biorców allogenicznych po przeszczepie nerek lub serca. [REDAKTOWANE] 2011.

Podmiot odpowiedzialny nie przekazał analizy ekonomicznej i analizy wpływu na budżet, co uzasadniono następująco: „Wprowadzenie nowych regulacji prawnych (ustawa o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych z dnia 12 maja 2011 roku) zmieniających kształt listy leków refundowanych, w tym potencjalnych zmian w grupach limitowych, rzutujących na ocenę leku, wysokości odpłatności dla pacjenta, czy też możliwe do zaproponowania mechanizmy dzielenia ryzyka, powoduje, że nie jesteśmy w stanie przekazać prawidłowych analiz ekonomicznych oraz wpływu na budżet. Zmiana ww. warunków (zdefiniowanie „scenariusza przyszłego”) ma istotny wpływ na zmianę wyników analiz, a zatem również na prawidłowe wnioskowanie na ich podstawie. Przez wzgląd na dbałość o przedstawienie jedynie rzetelnych i wiarygodnych danych dotyczących produktu firmy Novartis, przedłożenie przedmiotowych analiz będzie możliwe po uzyskaniu informacji o kształcie listy leków refundowanych wydanej na podstawie przywołanych przepisów prawa.”

Źródło: załącznik AW-3

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 - załącznik AW-9*

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. Wśród objawów wymienia się wzrost kreatyninemia o $>10-25\%$ w ciągu 1-2 dni, któremu może towarzyszyć zmniejszenie diurezy, ból w okolicy przeszczepu, stan podgorączkowy, wzrost ciśnienia tętniczego. 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.

Źródło: *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.*

Przeszczepienie serca

Transplantacja serca stanowi opcję leczenia pacjentów ze schyłkową niewydolnością serca, choroba wieńcowa, zaburzeniami rytmu serca, a także pacjentów z grupy podwyższonego ryzyka zgonu lub z nadmiernymi objawami pomimo optymalnego stosowania leków i urządzeń medycznych. Przeszczepienie serca może być również wskazane u pacjentów, których nie można odłączyć od aparatury wspomagającej pracę serca po przebytych zawale lub operacji kardiochirurgicznej. Jedynym bezwzględny przeciwwskazaniem jest nadciśnienie płucne. Do przeciwwskazań względnych zalicza się: niewydolność narządów (np. serca, płuc, wątroby) oraz miejscowe lub ogólnoustrojowe choroby naciekowe (np. mięsak serca, amyloidoza). Wszystkie przeszczepione serca pochodzą od dawców < 60 r.ż. z rozpoznaną śmiercią mózgową, u których występowały prawidłowe czynności serca i płuc, natomiast nie mogły być potwierdzone w wywiadzie: choroba wieńcowa oraz inne choroby serca. U 50-80% pacjentów występuje co najmniej 1 epizod odrzucenia. U większości pacjentów nie stwierdza się objawów, lecz prawie u 5% rozwijają się zaburzenia czynności lewej komory lub arytmie przedsionkowe. Częstość występowania ostrego odrzucenia największa jest po miesiącu, a następnie zmniejsza się w ciągu kolejnych 5 msc. i stabilizuje się po 1 roku.

Źródło: *██████████ Analiza efektywności klinicznej ewerolimusu w skojarzeniu z cyklosporyną i kortykosteroidami w porównaniu z mykofenolanem mofetylu i azatiopryną w profilaktyce odrzucania narządu u dorosłych biorców alogenicznych po przeszczepie nerek lub serca. ██████████ 2011*

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 - załącznik AW-9

2.1.1. Skutki następstw choroby lub stanu zdrowia

Według stanowisk eksperckich:

[REDACTED]

Według ekspertów zastosowanie wnioskowanej technologii we wnioskowanym wskazaniu jest związane z priorytetem zdrowotnym **opieka długoterminowa**.

[REDACTED]

Każdy pacjent po zabiegu przeszczepienia narządu musi przewlekle otrzymywać leki immunosupresyjne (przez cały okres funkcjonowania przeszczepu) w celu zapobiegania procesowi ostrego i przewlekłego odrzucania. Zaprzestanie leczenia zawsze prowadzi do utraty przeszczepu i powrotu do leczenia dializami a u biorców wątroby lub serca do zgonu.

Eksperti jako istotność następstw choroby lub stanu zdrowotnego w odniesieniu do analizowanego problemu zdrowotnego wskazali **przedwczesny zgon**.

[REDACTED]

Przeszczepianie narządów jest zabiegiem ratującym życie. Immunosupresja jest konieczna do zachowania czynności przeszczepu. Niewprowadzenie w/w technologii oznacza przedwczesny zgon.

Źródło: załączniki AW-4, AW-5, AW-6

2.2. Opis świadczenia opieki zdrowotnej

2.2.1. Wpływ świadczenia na stan zdrowia obywateli

Według stanowisk eksperckich:

[REDACTED]

Eksperti wskazali, że wnioskowana technologia medyczna jest technologią **ratującą życie i prowadzącą do poprawy stanu zdrowia**.

[REDACTED]

Zabieg przeszczepienia serca lub wątroby jest zabiegiem ratującym życie, 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. Everolimus jest lekiem stosowanym w schematach immunosupresji zapobiegających procesowi odrzucania przeszczepu. Może być kojarzony z każdą grupą leków immunosupresyjnych: glikokortykosteroidami, inhibitorami kalcyneuryny, mykofenolanami (MMF, MPS). Ma także działanie przeciwnowotworowe.

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

Źródło: załączniki AW-4, AW-5, AW-6

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(EW)** + GS

Inne protokoły immunosupresji:

Neoral (CsA) + AZA + GS

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

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

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

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

Indukcja + **Certican(EW)** + 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 odstawiać CNI u biorców ze stabilną czynnością nerki ze względu na zbyt wysokie ryzyko procesu ostrego odrzucania, który wpływać może negatywnie na odległą czynność przeszczepu. Na podstawie przeprowadzonych badań randomizowanych i nierandomizowanych zaleca się schematy ze zredukowaną dawką CNI.

Immunosupresja jednorodkowa (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 hist-pat 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 odrzucenia**

W przewlekłym humoralnym odrzuceniu 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.

Przeszczepienie serca

Podstawowy schemat immunosupresji składa się z inhibitora kalcyneuryny (coraz częściej takrolimus zamiast cyklosporyny), pochodnych kwasu mykofenolowego i steroidów. Leczenie indukcyjne stosowane jest u chorych z niewydolnością nerek w celu opóźnienia podawania inhibitora kalcyneuryny lub podawania go w zredukowanej dawce.

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

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 sirolimusu (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 = EW = MMF/MPS > AZA

Nie dotyczy to innych możliwych skojarzeń tych leków ze sobą.

Certican i Rapamune mają podobną skuteczność terapeutyczną. Różnią się farmakokinetyką: maksymalne stężenie występuje szybciej po podaniu Certicanu, a T1/2 jest krótszy niż podczas stosowania Rapamune, dzięki czemu łatwiej dobrać odpowiednie dawkowanie zwłaszcza przy podejrzeniu działań niepożądanych. Rapamune podaje się raz na dobę. Certican stosuje się w dwóch dawkach dobowych. (...) W wytycznych KDIGO 2009 zaleca się, aby włączyć mTOR nie bezpośrednio po zabiegu operacyjnym ale po osiągnięciu stabilizacji czynności nerki i zagojeniu się rany operacyjnej.

Leczenie immunosupresyjne w szczególnych stanach klinicznych:

- **Odstawienie inhibitora kalcyneuryny z zastosowaniem Certicanu**

Włączenie Certicanu wskazane jest jeżeli P kreat < 2,5 mg/dl, GFR > 30-40 ml/min, a białkomocz < 800mg/d. Stężenie cholesterolu powinno wynosić < 350 mg/dl a TG < 500 mg/dl. Początkowa dawka Certicanu to 1,5-3 mg/d (docelowy poziom leku 4-8 ng/ml jeśli jest podawany z MPA, a 6-10 ng/ml bez MPA), poziom Certicanu należy oznaczyć 1, 4, 8, 30 dobie po włączeniu leku. W skojarzeniu z Certicanem powinno się stosować niskie dawki MPA (CellCept 1000mg/d, Myfortic 720 mg/d).

Inhibitor kalcyneuryny należy odstawić w ciągu 7-10 dni. Oznaczyć poziom Certicanu i dopasować dawkę, która może po odstawieniu CsA być 2-3 krotnie wyższa.

Konwersja na Certican przy GFR < 30 ml/min zmniejsza szanse na poprawę lub stabilizację czynności nerki. Randomizowane badanie wieloośrodkowe ASCERTEIN (Holdaas Vancouver 2010) wykazało brak poprawy

czynności nerki u pacjentów późno konwertowanych (eGFR 30-70 ml/min) na Certican z eliminacją lub minimalizacją CNI w 24 miesięcznej obserwacji. Lepsze wyniki obserwowano w podgrupie chorych z konwersją wczesną < 5 lat po transplantacji.

Przeszczepienie serca

Ponieważ istnieje ograniczona liczba perspektywnych badań randomizowanych, niekiedy trudno jest obiektywnie określić korzyści płynące z zastosowania poszczególnych leków. (...) Największe rejestry chorych po transplantacji serca nie wykazują by jakiegokolwiek schemat leczenia immunosupresyjnego wydłużał przeżycie, jednak przewaga taka jest ewidentna w przypadku pacjentów u których nie stwierdzono epizodu istotnego odrzucenia w pierwszym roku po transplantacji.

Infibitory sygnału proliferacji - ewerolimus i sirolimus – stanowią alternatywę w stosunku do leku hamującego proliferację limfocytów lub inhibitora kalcynury. Zamiennie do mykofenolanu stosuje się je przede wszystkim w przypadku nawracającego odrzucenia komórkowego lub nietolerancji mykofenolanu. Natomiast zamiennie do cuklosporyny lub takrolimusu podaje się je w schemacie z mykofenolanem, u chorych z rozwijającą się niewydolnością nerek. Konwersja taka jest dopuszczalna powyżej 6 miesięcy od transplantacji serca.

Źródło: Polskie Towarzystwo Transplantacyjne. Durlik M, Rowiński W (red.): Zalecenia dotyczące leczenia immunosupresyjnego po przeszczepieniu narządów unaczynionych. 2010 - załącznik AW-9

2.2.3. Liczebność populacji wnioskowanej

Według stanowisk eksperckich:

W Polsce wykonano w 2010 roku 999 transplantacji nerek, 79 transplantacji serca (Poltransplant). Czyli co roku będzie przybywało około 1100 nowych biorców przeszczepów nerki i serca. Szacuje się, że w Polsce żyje z czynnym przeszczepem około 12 000 biorców nerki, wątroby, serca. W Poradni Transplantacyjnej Instytutu Transplantologii [REDAKTOWANE], pod opieką której jest ponad 3000 biorców nerki i wątroby Certican w 2011 roku otrzymywało 45 biorców czyli 5% (35- biorców nerki i 10 biorców wątroby) głównie z powodu upośledzonej funkcji nerek po transplantacji wątroby lub nowotworów (w wywiadach lub de novo). W wytycznych KIDIGO 2009 zaleca się, aby włączać inhibitory mTOR nie bezpośrednio po zabiegu operacyjnym ale po osiągnięciu stabilizacji czynności nerki i zagojeniu się rany operacyjnej. Według danych USRDS 2009 w USA inhibitory mTOR otrzymywało 5,2% biorców nerki bezpośrednio po transplantacji i 14, 2% pacjentów po upływie roku po zabiegu przeszczepienia nerki.

W ostatnich latach liczna wykonywanych przeszczepień nerki oscyluje w granicach 900 (810 w roku 2008, 785 w roku 2009 i 946 w roku 2010) oraz serca 70-80 rocznie (71 w roku 2009 i 79 w roku 2010) (na podstawie danych Poltransplant).

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 Akademickiego Szpitala Klinicznego [REDAKTOWANE] ewerolimus przyjmuje ok. 5% chorych.

Źródło: załączniki AW-4, AW-5, AW-6

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
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

Certican®

Substancja chemiczna: ewerolimus

Postać farmaceutyczna: tabletki do sporządzania zawiesiny doustnej/tabletka

Zarejestrowane dawki: 0,25 mg

Grupa farmakoterapeutyczna: leki immunosupresyjne; Kod ATC: L04A A18

Właściwości farmakodynamiczne

Działanie immunosupresyjne ewerolimus polega na hamowaniu proliferacji, a w konsekwencji także ekspansji klonalnej, limfocytów T aktywowanych antygenem, poprzez interleukiny specyficzne dla limfocytów T, np. interleukinę-2 i interleukinę-15. Ewerolimus hamuje wewnątrzkomórkowy szlak

sygnałowy, 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.

Właściwości farmakokinetyczne

Po przyjęciu doustnym, maksymalne stężenia ewerolimusu występują po 1-2 godzinach. Stężenia ewerolimusu we krwi są proporcjonalne do dawki, w zakresie dawek od 0,25 do 15 mg podawanych pacjentów po przeszczepieniu. Względna biodostępność tabletek do sporządzania zawiesiny w porównaniu ze zwykłymi tabletkami wynosi 0,90 (90% CI 0,76 – 1,07), na podstawie stosunku AUC tych postaci farmaceutycznych. Wartości C_{max} i AUC ewerolimusu ulegają zmniejszeniu odpowiednio o 60% i 16%, jeśli tabletki przyjmowane są z bogatotłuszczowym posiłkiem. Aby zminimalizować te różnice, Certican należy przyjmować konsekwentnie z posiłkiem lub bez.

Dawkowanie

Dorośli

Zalecana dawka początkowa wynosi 0,75 mg podawana dwa razy na dobę. 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.

Dzieci i młodzież

Brak wystarczającego doświadczenia, aby produkt leczniczy Certikan mógł być zalecany do stosowania u dzieci i młodzieży. Istnieją ograniczone dane dotyczące stosowania produktu u dzieci po przeszczepieniu nerki.

Monitorowanie terapeutycznych stężeń leku

Zaleca się prowadzenie rutynowego monitorowania terapeutycznych stężeń ewerolimusu we krwi pełnej. Zaleca się, by górna granica stężeń terapeutycznych wynosiła 8ng/ml. Nie badano wartości powyżej 12 ng/ml.

Źródło: załączniki AW-1, AW-2

2.3.1.1. Zagadnienia rejestracyjne

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: **17.01.2005 r.**

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: **17.12.2009 r.**

Źródło: załączniki AW-1, AW-2

2.3.1.2. Wskazania zarejestrowane

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

Źródło: załączniki AW-1, AW-2

2.3.1.3. Wskazania, których dotyczy wnioszek

Profilaktyka odrzucenia narządu u dorosłych biorców allogenicznych przeszczepów nerek lub serca, u których istnieje małe lub umiarkowane ryzyko immunologiczne odrzucenia.

Źródło: załącznik AW-3

2.3.1.4. Wskazania, w których stosowanie technologii jest akceptowalne klinicznie

Stanowiska eksperckie:

(...) Wskazaniami do stosowania everolimusu, który najczęściej nie jest podawany de novo, tylko w późniejszym okresie po transplantacji (zazwyczaj nie wcześniej niż po 6 miesiącach) jest przebyty lub powstały de novo nowotwór. Inhibitory mTOR obok działania immunosupresyjnego wywierają efekt przeciwnowotworowy. Stosowane są także jako leki antyproliferacyjne w przewlekłej dysfunkcji alloprzeszczepu (nerka) i waskulopatii przeszczepu serca) lub w niewydolności nerek własnych po przeszczepieniu serca. Są także prace kliniczne wykazujące dobre efekty na poprawę czynności nerki wczesnej konwersji z inhibitorów kalcyneuryny na everolimus ale brak jest wyników odległych takiej zmiany leczenia, również ze względu na działania niepożądane inhibitorów mTOR, wielu chorych nie tolerowało takiego leczenia. Szacuję, że roczne zapotrzebowanie na everolimus będzie pozostawało na poziomie 5% biorców przeszczepów. Szacuje się, że będzie wzrastało stosowanie everolimusu na niekorzyść syrolimusu.

Ewerolimus jest wskazany w profilaktyce odrzucania narządu u dorosłych biorców alogenicznych przeszczepów nerek lub serca, u których istnieje małe lub umiarkowane ryzyko immunologiczne odrzucania. Stosowanie leczenia immunosupresyjnego 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 narządu.

(...) Główne wskazania to omówione wcześniej powikłania nowotworowe, nefrotoksyczność inhibitorów kalcyneuryny oraz nietolerancja mykofenolanów. W dwóch pierwszy wskazaniach everolimus kojarzony jest z jednym z mykofenolanów i prednizonem, a w trzecim wskazaniu zastępuje mykofenolany. Zastosowanie everolimusu ma tendencję wzrostową, ponieważ wchodzi w miejsce starszego inhibitora mTOR syrolimusu. Certican ma przewagę nad syrolimusem wynikającą z krótszego okresu półtrwania, co pozwala na łatwiejsze ustalenie właściwego dawkowania.

Źródło: załączniki AW-4, AW-5, AW-6

2.3.1.5. Dotychczasowe postępowanie administracyjne w Polsce z technologią wnioskowaną

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

Źródło:

http://www.bil.aptek.pl/servlet/specjalista_f/listdet?nnml=406&nbl=8126501&type=simple&sort=KDDD_ANY

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 (EW) – 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 - załącznik AW-9*

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

Stanowiska eksperckie:

Standardowy schemat immunosupresji po przeszczepieniu nerki, i serca 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. Sirolimus i everolimus są przede wszystkim stosowany jest u biorców z przebyłym lub de novo nowotworem. 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 zamiany leczenia. Bardzo rzadko, w pojedynczych przypadkach stosuje się monoterapię.

W zależności od profilu pacjenta, doświadczeń ośrodka oraz dostępności leków stosuje się jeden z wielu schematów leczenia immunosupresyjnego, w tym leki do terapii indukcyjnej (bazyliksymab, poliklonalne surowice antylimfocytarne), inhibitory kalcyneuryny (takrolimus, cyklosporyna), leki antyproliferacyjne (azatiopryna, mykofenolan sodu, mykofenolan mofetylu), inhibitory sygnału proliferacji – tzw. inhibitory mTOR (ewerolimus, syrolimus); dodatkowo stosuje się kortykosteroidy. Stosowane schematy i leki

omówiono w Zaleceniach dotyczących leczenia immunosupresyjnego po przeszczepieniu narządów unaczynionych, wydanych przez Polskie Towarzystwo Transplantacyjne w grudniu 2010 roku.

Podstawowym programem immunosupresji jest połączenie: inhibitor kalcyneuryny + mykofenolan mofetylu lub mykofenolan sodu + prednizon. Według światowych statystyk ewerolimus pobiera ok. 6% chorych we wskazaniach wcześniej opisanych.

Źródło: załączniki AW-4, AW-5, AW-6

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

Stanowiska eksperckie:

Innym lekiem z grupy inhibitorów mTOR jest syrolimus (Rapamune). Rapamune jest starszym lekiem niż Certican. Oba leki mają podobną skuteczność terapeutyczną. Różnią się farmakokinetyką: maksymalne stężenie występuje szybciej po podaniu Certicanu, a $T_{1/2}$ jest krótszy niż podczas stosowania Rapamune, dzięki czemu łatwiej dobrać odpowiednie dawkowanie zwłaszcza przy podejrzeniu działań niepożądanych. Rapamune podaje się raz na dobę. Certican stosuje się w dwóch dawkach dobowych. U większości biorców nerki i serca w podstawowym schemacie immunosupresji w zapobieganiu procesowi ostrego odrzucania stosuje się mykofenolan jako lek antyproliferacyjny. Tylko około 5% otrzymuje inhibitory mTOR. Siła działania immunosupresyjnego inhibitorów mTOR i mykofenolanów jest porównywalna.

W związku z potencjalnie lepszą tolerancją i co najmniej taką samą skutecznością ewerolimus może zastąpić syrolimus. Jednak ze względu na różnice w farmakokinetyce i farmakodynamice taka zamiana wymaga uważnego i ostrożnego postępowania.

Ewerolimus coraz częściej zastępuje starszy inhibitor mTOR syrolimus.

Źródło: załączniki AW-4, AW-5, AW-6

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

Stanowiska eksperckie:

Obecnie nie ma alternatywnej technologii schematu trzylekowego, w którym everolimus można zastąpić innym tańszym lekiem. Azaitopryna jest tańszym lekiem antyproliferacyjnym, jednak o znacznie niższej skuteczności w zapobieganiu procesowi odrzucania i nie może być porównywana z everolimusem. Obecnie praktycznie u biorców de novo nie jest stosowana. Cena leczenia everolimusem lub syrolimusem zależy od dawki leku, wydaje się porównywalna. Są tylko dwa inhibitory mTOR syrolimus i everolimus. Jeżeli pacjent nie ma szczególnych wskazań do tej grupy leków może otrzymywać mykofenolany (najtańszy jest MMF).

Jest to niemożliwe do określenia w związku z ilością dostępnych i stosowanych schematów immunosupresji oraz z różnicami w dawkowaniu u poszczególnych pacjentów. Natomiast w grupie inhibitorów mTOR (ewerolimus, syrolimus), według mojej wiedzy, najtańszym lekiem jest preparat ewerolimusu (Certican).

Jedyną alternatywną technologią jest użycie starszego inhibitora mTOR syrolimusu.

Źródło: załączniki AW-4, AW-5, AW-6

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

Stanowiska eksperckie:

Najskuteczniejszą technologią jest schemat: takrolimus+ MMF/MPS+ glikokortykosteroidy+ indukcja. Liczba leków immunosupresyjnych jest ograniczona, dysponujemy: takrolimus, cyklosporyna, MMF, MPS, sirolimus, everolimus, azatiopryna i tylko te leki kojarzone są ze sobą.

W zależności od profilu pacjenta poszczególne schematy immunosupresji i zapobiegania odrzuceniu przeszczepu mogą być mniej lub bardziej skuteczne (np. zła tolerancja danego leku może niwelować teoretycznie możliwą większą skuteczność). Preparatów związków hamujących mTOR nie stosuje się w monoterapii lecz w skojarzeniu – zazwyczaj co najmniej z inhibitorem kalcyneuryny. Istnieją doniesienia, że inhibitory mTOR mogą być skuteczniejsze od preparatów mykofenolanu, jednak terapie te nie są wzajemnie wymienne u wszystkich chorych. Dlatego, odpowiadając na tak zadane pytanie praktycznie nie można wskazać najskuteczniejszej technologii stosowanej w Polsce w w/w wskazaniu ze względu na indywidualizację leczenia pacjentów po transplantacji.

Alternatywną technologią jest syrolimus, nad którym ewerolimus ma przewagę łatwiejszego doboru dawki ze względu na krótszy okres półtrwania. Ewerolimus jest u części chorych lepiej tolerowanym preparatem niż syrolimus.

Źródło: załączniki AW-4, AW-5, AW-6

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

Stanowiska eksperckie:

Zalecany schemat to: inhibitor kalcyneuryny (takrolimus ewentualnie cyklosporyna A) + MPA (MMF/MPS)+ glikokortykosteroidy+ indukcja (bazyliksymab lub Thymoglobulin lub ATG) u chorych podwyższonego ryzyka immunologicznego.

Według Zaleceń PTT z 2010 roku podstawowe preparaty o działaniu immunosupresyjnym to cyklosporyna, takrolimus, mykofenolan mofetylu, mykofenolan sodu, azatiopryna, syrolimus i ewerolimus. Dodatkowo stosuje się glikokortykosteroidy i preparaty biologiczne (królicze surowice antytymocytarne i przeciwciała monoklonalne przeciw receptorom dla interleukiny 2 (bazyliksymab). Podstawowy składnik schematów immunosupresji stanowią inhibitory kalcyneuryny. Z zasady stosuje się skojarzone leczenie kilkoma lekami o różnych mechanizmach działania i w możliwie najniższych dawkach. W schematach dwulekowych, uzupełnionych glikokortykosteroidami skuteczność leków immunosupresyjnych w zapobieganiu epizodom ostrego odrzucenia graftu w czasie pierwszych 6 miesięcy po przeszczepieniu nerki można przedstawić następująco: takrolimus>cyklosporyna>syrolimus=ewerolimus=mykofenolany>azatiopryna. W leczeniu immunosupresyjnym po przeszczepieniu serca, inhibitory sygnału proliferacji -ewerolimus i syrolimus – stanowią ważną alternatywę w stosunku do leku hamującego proliferację limfocytów lub inhibitora kalcyneuryny. Zamiennie do mykofenolanu stosuje się je przede wszystkim w przypadku nawracającego odrzucenia komórkowego lub nietolerancji mykofenolanu. Natomiast zamiennie do cyklosporyny lub takrolimusu podaje się je w schemacie z mykofenolanem, u chorych z rozwijającą się niewydolnością nerek. Jeżeli chodzi o porównanie ewerolimusu i syrolimusu to wg Zaleceń PTT z 2010 r. oba te leki mają podobną skuteczność terapeutyczną. Różnią się farmakokinetyką: maksymalne stężenie występuje szybciej po podaniu Certicanu, a $T_{1/2}$ jest krótszy niż podczas stosowania Rapamune [syrolimus], dzięki czemu łatwiej dobrać odpowiednie dawkowanie zwłaszcza przy podejrzeniu działań niepożądanych. Istnieją doniesienia wskazujące na to, że ewerolimus może być lepiej tolerowany od syrolimusu (Baur i wsp. Transplant Proc, 2011, 43, 1853–1861; Tenderich G et al. Clin Transplant. 2007;21:536–43).

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

Źródło: załączniki AW-4, AW-5, AW-6

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 nr 12/04/2009 z dn. 16.02.2009 r.	walgancyklowir (Valcyte®)	Profilaktyka zakażeń wirusem cytomegalii u pacjentów poddawanych przeszczepom narządów mięsnych 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 mięsnych 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 mięsnych. W perspektywie 3 m-cy zalecanej profilaktyki koszty są podobne do stosowanego dożylnie gancyklowiru. Wobec tego celowe jest finansowanie walgancyklowiru ze środków publicznych.
Stanowisko Rady Konsultacyjnej nr 101/2011 z dnia 21 listopada 2011 r.	mykofenolan mofetylu (m.in. CellCept®)	profilaktyka ostrego odrzucenia przeszczepu u pacjentów, którzy otrzymali allogeniczny przeszczep nerki, serca lub wątroby	Rada Konsultacyjna uważa za zasadne utrzymanie sposobu finansowania świadczenia gwarantowanego „Profilaktyka ostrego odrzucenia 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

Technologia powinna być finansowana ze środków publicznych:

„Przeszczepianie narządów jest zabiegiem ratującym życie a skuteczna immunosupresja jest niezbędna do zachowania jak najdłużej dobrej czynności przeszczepu. Utrata przeszczepu z powodu ostrego lub przewlekłego odrzucenia u biorców serca często oznacza zgon a u biorców nerki powrót do leczenia dializami. Osoby oczekujące na kolejną transplantację zwiększają zapotrzebowanie na narządy. Warunkiem zachowania czynności przeszczepu jest stałe przyjmowanie leków immunosupresyjnych. Everolimus jest lekiem immunosupresyjnym z grupy inhibitorów kinazy mTOR (białko docelowe dla rapamycyny) stosowanym w podstawowych schematach immunosupresji u biorców nerki i serca w zapobieganiu procesowi odrzucania. Może być kojarzony z inhibitorami kalcyneuryny, MMF/MPS, glikokortykosteroidami i indukacją. Obok efektu immunosupresyjnego wykazuje także działanie przeciwnowotworowe, dlatego jest wskazany u biorców z przebyłym lub aktualnym nowotworem.”

Technologia nie powinna być finansowana ze środków publicznych:

„Trudno znaleźć argument przeciw finansowaniu, leki immunosupresyjne są niezbędne dla zachowania czynności przeszczepu i przedłużenia życia biorcy, brak finansowania oznaczałby wstrzymanie programu przeszczepiania narządów w kraju.”

Stanowisko własne:

„Ewerolimus należy do podstawowych leków immunosupresyjnych a dodatkowo ma działanie przeciwnowotworowe dlatego powinien być finansowany ze środków publicznych.”

Technologia powinna być finansowana ze środków publicznych:

„Ewerolimus należący do grupy tzw. inhibitorów sygnału proliferacji (inhibitory mTOR), według wytycznych Polskiego Towarzystwa Transplantacyjnego z 2010 r. jest stosowany, podobnie jak sirolimus, jako podstawowy lek immunosupresyjny w skojarzeniu z inhibitorami kalcyneuryny lub pochodnymi kwasu mykofenolowego. Według danych z rejestru amerykańskiego USRDS z 2009 r. inhibitory mTOR otrzymuje 5,2% biorców nerki bezpośrednio po transplantacji i 14,2% pacjentów po upływie roku po zabiegu przeszczepienia nerki. W transplantacji serca, wg Zaleceń PTT z 2010 r. ewerolimus stanowi alternatywę w stosunku do leku hamującego proliferację limfocytów (mykofenolany lub azatiopryna) lub inhibitora kalcyneuryny (takrolimus lub cyklosporyna). Może być stosowany zamiast mykofenolanów w przypadku nawracającego odrzucania komórkowego lub ich nietolerancji. Stosowany jest również zamiast cyklosporyny lub takrolimus, u chorych z rozwijającą się niewydolnością nerek. Ewerolimus jest zarejestrowany do stosowania u chorych po transplantacji nerek i serca (w tym drugim przypadku o ile jest stosowany łącznie z cyklosporyną-A). Doświadczenia kliniczne wskazują na to, że po przeszczepieniach serca ewerolimus może zmniejszać ryzyko waskulopatii, które jest jednym z poważniejszych powikłań potransplantacyjnych, prowadzących do utraty graftu. Są doniesienia, że ewerolimus może zmniejszać ryzyko zakażeń wirusowych po transplantacji (zarówno serca jak i nerki) – m.in. wirusa cytomegalii, a także zmniejszać ryzyko powstawania nowotworów, co jest potencjalnie bardzo ważną cechą u pacjentów z zaburzeniami odporności. Włączenie ewerolimusa do leczenia, w świetle obecnej wiedzy pozwala na zmniejszenie dawek inhibitora kalcyneuryny co w wielu obserwacjach pozwalało uzyskać poprawę czynności przeszczepionej nerki, co może przekładać się lepsze odległe wyniki przeszczepu. Zapewnienie dostępności leku jest niezbędne ze względu na istotną korzyść jaką mogą odnieść pacjenci z jego zastosowania – zwłaszcza w połączeniu z minimalizacją dawki cyklosporyny lub takrolimus i ew. odstawieniem kortykosteroidów. Mając do dyspozycji dwa leki w grupie inhibitorów mTOR (ewerolimus i sirolimus) należy wziąć pod uwagę doniesienia świadczące o możliwej lepszej tolerancji ewerolimusa a także lepszą kontrolę ekspozycji na lek w przypadku ewerolimusa, dzięki krótszemu okresowi półtrwania. Lek powinien być finansowany ze środków publicznych.”

Technologia nie powinna być finansowana ze środków publicznych:

Nie dotyczy.

Stanowisko własne:

„(...) U części chorych lek może stanowić alternatywę w stosunku do mykofenolanów i jest podstawą leczenia immunosupresyjnego w połączeniu z inhibitorami kalcyneuryny. Posiada też unikalne dodatkowe właściwości - korzystny wpływ na naczynia krwionośne, na nowotworzenie i infekcje niektórymi wirusami, które to kwestie są istotnym problemem w populacji pacjentów po transplantacji.”

Technologia powinna być finansowana ze środków publicznych:

„Przeszczepienie nerki jest zabiegiem przedłużającym życie chorych na schyłkową niewydolność nerek i poprawiającym jego jakość w stosunku do alternatywnej dializoterapii. Ponadto od drugiego roku po zabiegu koszt przeszczepienia jest niższy od kosztów leczenia w programach dializ. Przeszczep serca jest zabiegiem ratującym życie i jego utrata powoduje śmierć pacjenta. Ewerolimus stosowany jest w programach trójlekowej immunosupresji u biorców przeszczepu nerki i serca w połączeniu z inhibitorem kalcyneuryny (cyklosporyna lub tacrolimus) i prednizonem. Podawany jest również w skojarzeniu z mykofenolanami i prednizonem w przypadkach, w których główną przyczyną pogorszenia czynności przeszczepionej nerki jest nefrotoksyczność inhibitora kalcyneuryny. Dalszym zastosowaniem są choroba limfoproliferacyjna, mięsak Kaposiego i inne procesy nowotworowe u biorców przeszczepu nerki, kiedy to ogranicza się leczenie immunosupresyjne do inhibitora mTOR i małej dawki prednizonu.”

Technologia nie powinna być finansowana ze środków publicznych:

„Nie ma argumentów za takim stanowiskiem.”

Stanowisko własne:

„Ewerolimus powinien być dostępny dla biorców przeszczepu we wskazaniach scharakteryzowanych powyżej.”

Źródło: załączniki AW-4, AW-5, AW-6

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			
	Medycyna Praktyczna: komentarz do wytycznych KDIGO	2010		x		Nie wykazano, by inhibitory szlaku mTOR, stosowane zamiast leków antyproliferacyjnych lub CNI albo dodatkowo, korzystnie wpływały na istotne kliniczne punkty końcowe.
EU	EAU	2009	x			Jako alternatywa dla inhibitorów kalcyneuryny w przypadku wystąpienia działań niepożądanych.
UK	Anglia	NHSC University of Birmingham	2010	x		
		NHSC University of Birmingham	2008	x		
Francja	Prescrire	2005			x	
USA	ISHLT	2010	x			
	KDIGO	2009		x		Stosowanie inhibitorów kinazy mTOR nie jest zalecane do czasu, gdy przeszczepiony organ znacznie funkcjonować samodzielnie i rany po zabiegu zagoją się.
Kanada	CCS	2008		x		Nie wykazano wzrostu przeżywalności u pacjentów po przeszczepie serca po zastosowaniu jakiegokolwiek z inhibitorów mTOR.
Rekomendacje finansowe						
Francja	HAS	2010	x			Dawki: 0,75 mg (tabl.); 0,5 mg (tabl.); 0,25 mg (tabl.); 0,25 mg (tabl. musująca); 0,1 mg (tabl. musująca).

4.1. Rekomendacje kliniczne

Polska

Polskie Towarzystwo Transplantacyjne (PTT) – 2010

Leczenie immunosupresyjne pacjentów po transplantacji serca jest oparte na terapii trójskładnikowej i składa się z inhibitora kalcyneuryny (cyklosporyna-A lub takrolimus), leku hamującego proliferację limfocytów (mykofenolan mofetylu lub azatiopryna) oraz glikokortykosteroidu.

Inhibitory sygnału proliferacji (nazywane również inhibitorami białka mTOR) – **ewerolimus** i sirolimus – stanowią alternatywę w stosunku do leku hamującego proliferację limfocytów lub inhibitora kalcyneuryny. Zamiennie do mykofenolanu stosuje się je przede wszystkim w przypadku nawracającego odrzucania komórkowego lub nietolerancji mykofenolanu. Natomiast zamiennie do cyklosporyny lub takrolimusu podaje się je w schemacie z mykofenolanem, u chorych z rozwijającą się niewydolnością nerek.

Ewerolimus jest zarejestrowany do stosowania u chorych po transplantacji serca (o ile jest stosowany łącznie z cyklosporyną-A).

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

Polska, Medycyna Praktyczna 2010

Opieka nad chorymi z przeszczepioną nerką - główne przesłania wytycznych Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) 2009

Nie ma żadnych danych z badań z randomizacją, które dowodziłyby, że immunosupresja jest niezbędna do utrzymania czynności przeszczepionej nerki. Leczenie indukcyjne lekiem biologicznym - przeciwlifocytowym albo antagonistą receptora interleukiny 2 (IL2-RA) - hamuje ostre odrzucanie, ale dane o skuteczności i bezpieczeństwie przeciwciał przeciwlifocytowych są bardziej ograniczone.

Leczenie indukcyjne przeciwciałem przeciwlifocytowym zwiększa częstość poważnych skutków niepożądanych, ale u chorych obciążonych dużym ryzykiem ostrego odrzucania stosowanie leków biologicznych zmniejszających liczbę limfocytów może być korzystne. 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 zapobieganiu ostremu odrzucaniu przeszczepu ważne jest szybkie uzyskanie terapeutycznego stężenia CNI we krwi. Wbrew powszechnej praktyce nie należy odradzać włączenia CNI nawet w przypadku opóźnienia podjęcia czynności przez przeszczep. Stosowanie takrolimusu, w porównaniu z cyklosporyną, wiąże się z mniejszym ryzykiem ostrego odrzucania i lepszą przeżywalnością przeszczepu w pierwszym roku po transplantacji. Wykazano, że stosowanie takrolimusu w małych dawkach minimalizuje znaczne ryzyko wystąpienia cukrzycy rozwijającej się po transplantacji (*New onset diabetes after transplantation - NODAT*). Stosowanie mykofenolanu, w porównaniu z azatiopryną, wiąże się z mniejszym ryzykiem ostrego odrzucania i w niektórych przypadkach poprawia długoterminową przeżywalność przeszczepu. Unikanie stosowania lub odstawienie glikokortykosteroidu po upływie tygodnia od transplantacji u chorych, u których ryzyko immunologiczne ocenia się jako małe, zmniejsza skutki niepożądane kortykoterapii bez wpływu na przeżywalność przeszczepu. Wiąże się to jednak również z większą częstością ostrego odrzucania wrażliwego na glikokortykosteroidy, dlatego konieczne jest przeprowadzenie długoterminowego badania z randomizacją o mocy statystycznej wystarczającej do wykrycia różnic w częstości ostrego odrzucania przeszczepu i poważnych skutków niepożądanych kortykoterapii, aby ustalić, czy korzyści z unikania glikokortykosteroidów przewyższają szkody. **Nie wykazano, by inhibitory szlaku mTOR, stosowane zamiast leków antyproliferacyjnych lub CNI albo dodatkowo, korzystnie wpływały na istotne kliniczne punkty końcowe.** Sugeruje się, by w celu zapobiegania toksyczności leków immunosupresyjnych stosowanych w leczeniu podtrzymującym po 2-4 miesiące zredukować ich dawki do małych. Trzeba zauważyć, że badania z randomizacją wykazały, iż odstawienie CNI prowadzi do nasilenia ostrego odrzucania bez wpływu na przeżywalność przeszczepu oraz że odstawienie steroidów po upływie >3 miesięcy od transplantacji zwiększa ryzyko ostrego odrzucania.

KOMENTARZ - prof. dr hab. med. Magdalena Durlik

Przedstawione wytyczne mają charakter ogólny i nie mogą być traktowane jako obowiązujące standardy postępowania. Pozostawiają lekarzowi transplantologowi możliwość wyboru w oparciu o jego wiedzę i doświadczenie oraz indywidualne potrzeby pacjenta związane z czynnością przeszczepu i chorobami współistniejącymi, zwłaszcza ze strony układu krążenia, i z zaburzeniami metabolicznymi. (...) Obecnie dysponujemy kilkoma lekami o różnym mechanizmie działania, które kojarzymy ze sobą w schematach 2- lub 3-lekowych (najczęściej inhibitor kalcyneuryny [CNI], lek antyproliferacyjny i glikokortykosteroid [GKS]), z zastosowaniem indukcji lub bez jej użycia. (...) Inhibitory mTOR są najrzadziej stosowanymi lekami immunosupresyjnymi. Nowe strategie leczenia immunosupresyjnego obejmują wczesne (do 4-6 miesięcy po przeszczepieniu) przejście z CNI na **ewerolimus** w celu zapobiegania włóknieniu przeszczepu. (...) 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.

<http://www.mp.pl/artykuly/index.php?aid=53674& tc=27D5FEC3DFE8473F98484DD6CE85CB8F>

Europa

European Association of Urology (EAU) – 2009

Inhibitory m-TOR (ewerolimus, sirolimus) mogą bezpiecznie zastąpić inhibitory kalcyneuryny (cyklosporyna-A, takrolimus) w kolejnych etapach potransplantacyjnych. Są właściwą alternatywą dla inhibitorów kalcyneuryny, jeśli występują poważne działania niepożądane ich stosowania (np. nefrotoksyczność).

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

Wielka Brytania – Anglia

National Horizon Scanning Centre (NHSC), University of Birmingham – 2010

Certican jest stosowany w profilaktyce odrzucania przeszczepu u dorosłych biorców allogenicznych przeszczepów nerek, u których istnieje małe lub umiarkowane ryzyko immunologiczne odrzucania. Terapia podtrzymująca w połączeniu z inhibitorem kalcyneuryny. Zwrócono uwagę na możliwą zmniejszoną zachorowalność, poprawę jakości życia.

<http://www.nhsc-healthhorizons.org.uk/topics/everolimus-certican-for-prevention-of-organ-reject/>

Wielka Brytania – Anglia

National Horizon Scanning Centre (NHSC), University of Birmingham – 2008

Certican jest stosowany w profilaktyce odrzucania przeszczepu u dorosłych biorców allogenicznych przeszczepów nerek lub serca, u których istnieje małe lub umiarkowane ryzyko immunologiczne odrzucania. Zwrócono uwagę na możliwą zmniejszoną zachorowalność, poprawę jakości życia, zmniejszone zużycie zasobów w związku z poprawą przeżywalności przeszczepu.

Źródło: <http://www.nhsc-healthhorizons.org.uk/topics/everolimus-certican-for-renal-and-cardiac-transpla/>

Francja

Prescrire - 2005

W praktyce nie ma znaczących różnic w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa pomiędzy ewerolimusem a syrolimusem w profilaktyce odrzucania przeszczepów nerek i serca. Nie ma korzyści (brak różnic w efektywności, zwiększenie ilości działań niepożądanych) w zastąpieniu trzeciego elementu standardowej terapii immunosupresyjnej (cyklosporyna + steroidy + mykofenolany/ azatiopryna) syrolimusem/ ewerolimusem. Praktycznym ograniczeniem stosowania ewerolimusu jest konieczność monitorowania stężenia cyklosporyny i ewerolimusu we krwi.

<http://www.prescrire.org/Fr/Login.aspx?ReturnUrl=/Fr/78AB91AB8540F6A3F4281FF1DBFBD647/Download.aspx>

USA - The International Society for Heart & Lung Transplantation (ISHLT) - 2010

Rekomenduje się stosowanie mykofenolanu mofetylu (MMF), ewerolimusu (EVL), lub syrolimusu (SRL) jako nowoczesnych metod leczenia immunosupresyjnego. Leki te zmniejszają ryzyko wystąpienia i postępu waskulopatii w przeszczepionym sercu (CAV) według oceny ultrasonografii wewnątrznaczyniowej (IVUS).

W wybranych sytuacjach (odrzucenie przeszczepu, infekcje, niewydolność nerek, niedożywienie, niektóre grupy etniczne), gdzie podejrzewa się, że leczenie za pomocą mykofenolanu mofetylu (MMF) przyczynia się do zaburzeń funkcji przeszczepionego serca, pomiar poziomu MPA może być stosowany do ustalenia odpowiedniej dawki leku. W takich przypadkach, poziom MPA <1,5 mg/l uważa się za optymalny. Głównymi działaniami niepożądanymi po zastosowaniu MMF są zaburzenia ze strony przewodu pokarmowego oraz leukopenia wymagająca czasami redukcji dawki. W opracowaniu odnoszono się do wyników badań:

Kobashigawa 1998 – nie wykazano przewagi MMF w porównaniu do azatiopryny (AZA) w odniesieniu do 1-letniego przeżycia pacjentów (11% włączonych do analizy wyników pacjentów nie otrzymało leku,

jednak gdy ograniczono analizę do pacjentów którzy otrzymali lek badanie wykazało przewagę MMF – 11,4% vs 6,2% p=0,031). W opracowaniu zwrócono uwagę na częstsze występowanie w grupie leczonej MMF zakażeń oportunistycznych, biegunki, zapalenia przełyku w porównaniu do chorych leczonych AZA.

Lahmkuhl 2008 zastosowanie połączenia EVL ze zredukowaną dawką cyklosporyny (CYA) wykazało u pacjentów porównywalną długość rocznego przeżycia jak u leczonych MMF i standardową dawką CYA.

Kobashigawa 2006 wykazano niższy odsetek odrzucenia przeszczepu wśród pacjentów leczonych schematem SRL/TAC w porównaniu do TAC/MMF (ale liczniejsze przypadki zaburzenia funkcji nerek i gojenia się ran) oraz znamienne niższy odsetek odrzucenia przeszczepu w ciągu 6 m-cy wśród chorych leczonych schematem TAC/MMF i TAC/SRL w porównaniu do pacjentów leczonych CYA/MMF.

Badania wykazały, że stosowanie MMF, EVL i SRL w porównaniu do immunosupresji opartych na AZA zmniejszało częstość występowania i nasilenie CAV, co oceniano za pomocą IVUS. Wykazano że zastąpienie inhibitorów kalcyneuryny MMF lub SRL wiąże się z większą poprawą funkcji nerek niż redukcja dawki CNI.

Dzieci:

Brak jest randomizowanych badań III fazy na podstawie których możliwe byłoby ustalenie wytycznych postępowania u dzieci. Mimo długoterminowego leczenia dzieci CNI, wyniki badań u dorosłych wskazują na lepsze wyniki leczenia wspomagającego (szczególnie MMF) co spowodowało, że najczęściej stosowanym schematem jest CNI+MMF. W przypadku gdy terapia z zastosowaniem MMF została zaprzestana z uwagi na występujące działania niepożądane, brak wystarczających danych wskazujących czy lek ten powinien być zastąpiony na AZA lub inhibitor mTOR. Jeśli pacjent doświadczył kolejnego odrzucenia, lub ryzyko immunologiczne jest zbyt wysokie uzasadniona jest zmiana leku. Doświadczenia z wykorzystaniem inhibitorów mTOR u dzieci po przeszczepie serca są niewielkie. Leki te stosuje się głównie, gdy pacjenci nie tolerują MMF. Zaleca się zastosowanie terapii indukcyjnej opartej na TAC z Cs i/lub inhibitorach mTOR.

http://www.ishlt.org/ContentDocuments/ISHLT_GL_TaskForce2_110810.pdf

USA, Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) 2009 Clinical Practice Guideline for the care of kidney transplant recipients Initial Maintenance Immunosuppressive Medications

Rekomenduje się stosowanie kombinacji leków immunosupresyjnych jako leczenia podtrzymującego, z uwzględnieniem inhibitorów kalcyneuryny i leków antyproliferacyjnych, w połączeniu z kortykosterodami lub bez nich. Sugeruje się by spośród inhibitorów kalcyneuryny, takrolimus był pierwszą linią leczenia. Sugeruje się by stosowanie takrolimusu lub cyklosporyny A rozpocząć raczej przed lub w trakcie zabiegu transplantacji niż po przeprowadzonym przeszczepie. Sugeruje się, by spośród leków antyproliferacyjnych mykofenolan mofetylu był lekiem pierwszego wyboru. U pacjentów z niskim ryzykiem immunologicznym, u których stosowane jest leczenie indukcyjne, podawanie kortykosteroidów może być przerwane w pierwszym tygodniu po przeszczepie. Rekomenduje się, by stosowania inhibitorów kinazy mTOR nie rozpoczynać do czasu, gdy przeszczepiony organ zacznie funkcjonować samodzielnie i rany po zabiegu zagoją się.

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

Kanada, Canadian Cardiovascular Society (CCS) Consensus Conference update on cardiac transplantation – 2008 Terapia immunosupresyjna

W rekomendacji *Canadian Cardiovascular Society* powołano się na wyniki badania Eisen 2003, w którym skuteczność inhibitora kinazy mTOR - ewerolimusu porównano z azatiopryną w wielośrodkowym, dwuletnim, randomizowanym badaniu z udziałem 634 biorców przeszczepów serca de novo, którzy otrzymywali również cyklosporynę i sterydy. Wyniki po 12 m-cach wskazały, że stosowanie ewerolimusu w obu dawkach wiązało się z mniejszą częstością niepowodzenia terapii i ostrego odrzucenia przeszczepu w porównaniu azatiopryną (...). W 48-miesięcznym okresie obserwacji wykazano mniej przypadków odrzucenia przeszczepu w grupie leczonej ewerolimusem (Eisen 2006). (...) Do tej pory nie wykazano

wzrostu przeżywalności u pacjentów po przeszczepie serca po zastosowaniu jakiegokolwiek z inhibitorów mTOR. Kwestie związane z bezpieczeństwem obejmują wzrost częstości występowania niektórych rodzajów infekcji. Problem związany z gojeniem się ran może być obserwowany w przypadku syrolimusu i być może ewerolimusu. Jednoczesne stosowanie inhibitorów mTOR i inhibitorów kalcyneuryny (CNI) może nasilać nefrotoksyczne działanie CNI.

http://www.ccs.ca/download/consensus_conference/consensus_conference_archives/2009_CardiacTransplantationUpdate.pdf

Źródło: załączniki AW-7 - AW-15

4.2. Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych

Francja

Haute Autorité de Santé (HAS) - 2010

Certican stosowany w skojarzeniu z cyklosporyną w mikroemulsji i kortykosteroidami w profilaktyce odrzucania przeszczepu u dorosłych biorców allogenicznych przeszczepów nerek lub serca, u których istnieje małe lub umiarkowane ryzyko immunologiczne odrzucania. Rekomendacja na rzecz utrzymania leku Certican (dawki: 0,75 mg (tabletki); 0,5 mg (tabletki); 0,25 mg (tabletki); 0,25 mg (tabletki musujące); 0,1 mg (tabletki musujące)) na liście leków refundowanych (refundacja 100%).

http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2010-08/certican_-_ct-8150.pdf

Źródło: załącznik AW-16

5. Finansowanie ze środków publicznych

5.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce

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

Źródło:

http://www.bil.aptek.pl/servlet/specjalista_f/listdet?nnml=406&nbl=8126501&type=simple&sort=KDDD_ANY

Tabela 5. Certican - dane dotyczące postaci zarejestrowanych na terenie RP.

Nazwa handlowa	Substancja czynna	Postać	Dawka/ opakowanie handlowe
Certican®	Everolimus	tabletki	0,25 mg/ 60 tabl.
			0,75 mg/ 60 tabl.
		tabletki do sporządzania zawiesiny doustnej	0,25 mg/ 60 tabl.

Źródło: http://bil.aptek.pl/servlet/specjalista_f/list

Tabela 6. Certican - poziom odpłatności pacjenta i NFZ.

Nazwa handlowa	Dawka/ opakowanie handlowe	Koszt [PLN]			Limit [PLN]	DDD	Ilość DDD w opakowaniu	Cena [PLN]
		pacjenta	NFZ	DDD*				
Certican®	0,25 mg/ 60 tabl.	0,00	484,90	48,49	484,90	1,5mg	10	484,90
	0,75 mg/ 60 tabl.	0,00	1424,30	47,48	1424,30	1,5mg	30	1424,30
	0,25 mg/ 60 tabl. (zawiesina)	0,00	484,90	48,49	484,90	1,5mg	10	484,90

*Koszt DDD z perspektywy NFZ + pacjent;

Źródło: http://bil.aptek.pl/servlet/specjalista_f/listdet?nnml=406&nbl=8126501&type=simple&sort=KDDD_ANY

Tabela 7. 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*				
Mofetili mycophenolas								
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
Acidum mycophenolicum								
Myfortic	0,18g / 50 tabl.	3,20	246,30	55,44	249,50	2g	4,5	249,50
Myfortic	0,18g / 120 tabl.	9,60	572,40	53,88	582,00	2g	10,8	582,00
Myfortic	0,36g / 50 tabl.	3,20	483,80	54,11	487,00	2g	9	487,00
Myfortic	0,36g / 120 tabl.	9,60	1142,40	53,33	1152,00	2g	21,6	1152,00
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)

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

Tabela 8. Aktualne informacje dotyczące refundacji preparatu Certican na podstawie danych firmy Novartis.

Kraj	Certican 0,25 mg 60 tabl.					Certican 0,75 mg 60 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+ dokumentacja medyczna	NIE	TAK	100	TAK	lekarz specjalista+ dokumentacja medyczna	NIE
Belgia	TAK	100	NIE	nd	NIE	TAK	100	NIE	nd	NIE
Bułgaria	TAK	100	TAK	recepta z protokołem	NIE	TAK	100	TAK	lekarz specjalista+ dokumentacja medyczna	NIE
Cypr	TAK	100	TAK	przetarg	NIE	TAK	100	TAK	przetarg	NIE
Czechy	TAK	100	TAK	lekarz specjalista	NIE	TAK	100	TAK	lekarz specjalista	NIE
Dania	TAK	100	TAK	tylko rynek szpitalny	NIE	TAK	100	TAK	lek szpitalny	NIE
Estonia	NIE	nd	nd	nd	nd	NIE	nd	nd	nd	nd
Finlandia	NIE	nd	nd	nd	nd	NIE	nd	nd	nd	nd
Francja	TAK	100	NIE	nd	NIE	TAK	100	NIE	nd	NIE
Grecja	TAK	100	NIE	nd	NIE	TAK	100	NIE	nd	NIE
Hiszpania	TAK	90	NIE	nd	NIE	TAK	100	NIE	nd	NIE
Holandia	TAK	100	NIE	nd	NIE	TAK	100	NIE	nd	NIE
Irlandia	NIE	nd	nd	nd	nd	NIE	nd	nd	nd	nd
Islandia	NIE	nd	nd	nd	nd	NIE	nd	nd	nd	nd
Litwa	NIE	nd	nd	nd	nd	NIE	nd	nd	nd	nd
Luksemburg	NIE	nd	nd	nd	nd	NIE	nd	nd	nd	nd
Liechtenstein	TAK	100	NIE	nd	nd	TAK	100	NIE	nd	NIE
Łotwa	NIE	nd	nd	nd	nd	NIE	nd	nd	nd	nd
Malta	NIE	nd	nd	nd	nd	NIE	nd	nd	nd	nd
Niemcy	NIE	nd	nd	nd	nd	NIE	nd	nd	nd	nd
Norwegia	TAK	100	TAK	drugi rzut	NIE	TAK	100	TAK	drugi rzut	NIE

Kraj	Certican 0,25 mg 60 tabl.					Certican 0,75 mg 60 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)
Portugalia	TAK	100	TAK	lekarz specjalista	NIE	TAK	100	TAK	lekarz specjalista	nd
Rumunia	NIE	nd	nd	nd	nd	NIE	nd	nd	nd	nd
Słowacja	TAK	100	TAK	lekarz specjalista	NIE	TAK	100	TAK	lekarz specjalista	NIE
Słowenia	TAK	100	NIE	nd	NIE	NIE	nd	nd	nd	nd
Szwajcaria	TAK	100	NIE	nd	nd	TAK	100	Nie	nd	NIE
Szwecja	TAK	100	NIE	nd	NIE	TAK	100	NIE	nd	NIE
Węgry	TAK	100	TAK	zgodnie ze wskazaniami z ChPL	NIE	TAK	100	TAK	zgodnie ze wskazaniami	NIE
Wielka Brytania	TAK	100	TAK	zgodnie ze wskazaniami z ChPL	NIE	TAK	100	TAK	lekarz specjalista	NIE
Włochy	TAK	100	NIE	nd	NIE	TAK	100	NIE	nd	NIE

nd– nie dotyczy;

Źródło: załącznik AW-7

6. Wskazanie dowodów naukowych

6.1. Analiza kliniczna

6.1.1. Metodologia analizy klinicznej

Podmiot odpowiedzialny przekazał analizę kliniczną: [REDAKTOWANE] *Analiza efektywności klinicznej ewerolimusu w skojarzeniu z cyklosporyną i kortykosteroidami w porównaniu z mykofenolanem mofetylu i azatiopryną w profilaktyce odrzucania narządu u dorosłych biorców alogenicznych po przeszczepie nerek lub serca.* [REDAKTOWANE] 2011.

Tabela 9. Metodologia analizy klinicznej.

Autorzy i rok publikacji	Cel opracowania	Czas objęty wyszukiwaniem	Kryteria włączenia i wykluczenia dowodów naukowych	Włączone badania
[REDAKTOWANE] 2011	Ocena efektywności klinicznej ewerolimusu (Certican®) stosowanego w skojarzeniu z cyklosporyną i korykosteroidami w porównaniu z mykofenolanem mofetylu u pacjentów po transplantacji nerki oraz w porównaniu z azatiopryną u chorych po przeszczepie serca.	Do 15.11.2010	<p>populacja – pacjenci po przeszczepie nerek lub serca</p> <p>interwencja – ewerolimus stosowany w skojarzeniu z cyklosporyną w mikroemulsji i kortykosteroidami. Początkowa dawka ewerolimusu: 0,75 mg podawana dwa razy na dobę. Lek należy podawać w ten sam sposób niezależnie od posiłku oraz o tej samej porze, w której jest przyjmowana cyklosporyna w mikroemulsji</p> <p>komparatory - mykofenolan mofetylu: w przypadku osób dorosłych po przeszczepie nerki preparat jest podawany w dawce. 2 g/d w 2 dawkach. podzielonych. U osób dorosłych po transplantacji serca zalecana dawka leku to 3 g/d w 2 dawkach. podzielonych.; podawanie leku należy rozpocząć do 5 dni po zabiegu; azatiopryna: początkowe dawkowanie leku wynosi 5 mg/kg mc./d, następnie dawka podtrzymująca od 1 do 4 mg/kg mc./d.</p> <p>rodzaj badań klinicznych - badania head-to-head typu RCT.</p>	<p><u>Przeszczepienie nerki</u></p> <p>2 RCT: Lorber 2005, Vitko 2004</p> <p><u>Przeszczepienie serca</u></p> <p>1 RCT: Eisen 2003</p>

*RCT Tedesco-Silva 2007 – nie włączone do analizy głównej, niespełnione kryteria włączenia, zawarte w dodatkowej analizie bezpieczeństwa (pkt. 9)

Przeszczepienie nerki - EWEROLIMUS VS MYKOFENOLAN MOFETYLU

Tabela 10. Charakterystyka badań włączonych do analizy klinicznej producenta – EW vs MMF pacjentów po przeszczepieniu nerki (wg analizy klinicznej producenta^a).

Badanie	Publikacja	Randomizacja /Zaslepienie	Analiza ITT	Punkt. w skali Jadad (0-5)	Interwencja		Dawkowanie	
							w fazie <i>double blind</i> (12 m-cy)	w fazie <i>open label</i> (24 m-ce)
Lorber 2005	Lorber 2005	Tak /Tak	Zachowana*	2	EW 1,5	EW 1,5	1,5 mg/dzień*	stężenie we krwi ≥ 3 ng/ml
						Csa-ME	1–4 tydzień: 6-12 mg/kg (docelowe stężenie we krwi 200–350 ng/ml), w kolejnych tyg.: docelowe stężenie we krwi 100–300 ng/ml	stężenie we krwi 50–75 ng/ml
						prednizon	do 30 dnia: 20 mg/dzień lub 0,25 mg/kg/dzień, pierwsze 6 m-cy: co najmniej 5 mg/dzień	–
					EW 3	EW 3	3 mg/dzień*	stężenie we krwi ≥ 3 ng/ml
						Csa-ME	1–4 tydzień: 6-12 mg/kg (docelowe stężenie we krwi 200–350 ng/ml), w kolejnych tyg.: docelowe stężenie we krwi 100–300 ng/ml	stężenie we krwi 50–75 ng/ml
						prednizon	do 30. dnia: 20 mg/dzień lub 0,25 mg/kg/dzień, pierwsze 6 m-cy: co najmniej 5 mg/dzień	–
					MMF	MMF	2 g/dzień	dawka nie zmieniona
						CsA-ME	1–4 tydzień: 6-12 mg/kg (docelowe stężenie we krwi 200–350 ng/ml). w kolejnych tyg.: docelowe stężenie we krwi 100–300 ng/ml	brak zmian
						prednizon	do 30. dnia: 20 mg/dzień lub 0,25 mg/kg/dzień, pierwsze 6 m-cy: co najmniej 5 mg/dzień	–
Vitko 2004	Vitko 2004 Vitko 2005	Tak/ Tak	Zachowana*	3	EW 1,5	EW 1,5	1,5 mg/dzień*	stężenie ≥ 3 ng/ml
						Csa-ME	1–4 tydzień: stężenie 150–400 ng/ml, kolejne tyg.: 100–300 ng/ml	stężenie 50–75 ng/ml
						prednizon	dawka początkowa: 20 mg/dzień, kontynuacja: co najmniej 5 mg/dzień przez co najmniej 6 m-cy	–
					EW 3	EW 3	3 mg/dzień*	stężenie ≥ 3 ng/ml
						Csa-ME	1–4 tydzień: stężenie 150–400 ng/ml, kolejne tyg.: 100–300 ng/ml	stężenie 50–75 ng/ml
						prednizon	dawka początkowa: 20 mg/dzień, kontynuacja: co najmniej 5 mg/dzień przez co najmniej 6 m-cy	–
					MMF	MMF	2 g/dzień	dawka nie zmieniona
						CsA-ME	1–4 tydzień: stężenie 150–400 ng/ml, kolejne tyg.: 100–300 ng/ml	brak zmian
						prednizon	dawka początkowa: 20 mg/dzień, kontynuacja: minimum 5 mg/dzień przez co najmniej 6 m-cy	–

^a wg Tabel 8 (s. 53), 11 (s.58); *podawane dwa razy dziennie w równych dawkach; **niezachowana dla punktów końcowych: stężenie oraz klirens kreatyniny, stężenie kreatyniny w surowicy krwi, klirens kreatyniny, poziom lipidów, poziom cholesterolu, stężenie trójglicerydów (dla 12- i 36-miesięcznego okresu obserwacji);

Przeszczepienie serca - EWEROLIMUS VS AZATIOPRYNA

Tabela 11. Charakterystyka badań włączonych do analizy klinicznej producenta – ewerolimus (EW) w skojarzeniu z cyklosporyną (CSa) i kortykosteroidami (GS) vs azatiopryna (AZA) u pacjentów po przeszczepieniu serca (wg analizy klinicznej producenta^a).

Badanie	Publikacja	Randomizacja /Zaslepienie	Analiza ITT	Punkt. w skali Jadad (0-5)	Interwencje i liczba chorych	Dawkowanie	Czas trwania leczenia
Eisen 2003	Eisen 2003 Eisen 2006 Vigano 2007 Valentine 2005	Tak /Tak	Zachowana*	3	EW 1,5 = 209	0,75 mg/2 razy dziennie	24 miesiące
					EW 3 = 211	1,5 mg/2 razy dziennie	
					AZA = 214	1–3 mg dziennie w zależności od masy ciała pacjenta, maksymalnie 300 mg dziennie	

^a wg Tabel 100 (s.152), 103 (s.155); *niezachowana dla punktów końcowych: poziom kreatyniny w osoczu, maksymalne zgrubienie neointymy (dla obu okresów obserwacji);

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 wskazane przez podmiot odpowiedzialny:

1. Wśród odnalezionych badań nie było żadnego porównującego skuteczność i bezpieczeństwo stosowania ewerolimusu z innym lekiem z tej samej grupy.
2. Wszystkie włączone do analizy badania (Vitko 2004, Lorber 2005, Eisen 2003) składały się z fazy double-blind (12 miesięcy) i open-label (24 msc.-Vitko 2004, Lorber 2005 oraz 12 msc.-Eisen 2003). Brak maskowania w tym przypadku zwiększa ryzyko wystąpienia błędu systematycznego związanego ze znajomością przez pacjentów oraz personel medyczny zastosowanej interwencji (performance bias) oraz błędu systematycznego związanego z późniejszą oceną punktów końcowych (detection bias).
3. W badaniu Lorber 2005 znamienne statystycznie różnice odnotowano między osobami zażywającymi ewerolimus w dawce 1,5 mg/dzień a grupą kontrolną (MMF) w odsetku mężczyzn włączonych do badania (odpowiednio 57% i 67,3%).
4. W próbie klinicznej Vitko 2004 autorzy nie przedstawili dokładnych danych dotyczących charakterystyki wyjściowej pacjentów. Podano jedynie, iż nie odnotowano znaczących różnic między porównywanymi interwencjami, z wyjątkiem większego odsetka pacjentów płci męskiej w grupie leczonej ewerolimusem w dawce 1,5 mg/dzień w porównaniu do grupy przyjmującej mykofenolan mofetylu.
5. W próbie klinicznej Vitko 2004 rezygnacje z badania w krótkim okresie czasu zostały podane jako występujące w trakcie 12-miesięcznego okresu obserwacji, natomiast w badaniu Lorber 2005 przedstawiono frekwencję rezygnacji po 450 dniach obserwacji.
6. Uwzględnione w analizie próba kliniczna Eisen 2003 dopuszczała możliwość stosowania w czasie trwania badania leków dodatkowych takich jak: statyny w celu utrzymania poziomu LDL poniżej 130 mg/dl niezależnie od początkowego poziomu, gancyklowir lub acyklowir (profilaktyka), trimetoprim i sulfometoksazol (profilaktyka zakażenia *Pneumocystis carinii*), przez co mogły wpływać na skuteczność kliniczną oraz bezpieczeństwo, a tym samym prowadzić do przeszacowania/niedoszacowania wyników eksperymentu.

8. Dla punktów końcowych: stężenie oraz klirens kreatyniny, stężenie kreatyniny w surowicy krwi, klirens kreatyniny, poziom lipidów, poziom cholesterolu, stężenie trójglicerydów-Vitko 2004, Lorber 2005) oraz (poziom kreatyniny w osoczu oraz maksymalne zgrubienie neointymy-Eisen 2003) reguła ITT nie została zachowana.
9. W skali Jadad analizowane eksperymenty uzyskały 3 (Vitko 2004, Eisen 2003) oraz 2 punkty (Lorber 2005). Ocena ta wynika z braku podwójnego zaślepienia poza okresem pierwszych 12 miesięcy okresu obserwacji. Dodatkowo, jedynie autorzy próby klinicznej Vitko 2004 przedstawili opis randomizacji (komputerowa ze stratyfikacją pacjentów ze względu na ośrodek).
10. W badaniach nie uwzględniono informacji dotyczących utajenia procesu randomizacji (allocation concealment). Należy mieć na uwadze, iż badania z brakiem utajenia procesu randomizacji mogą przeszacowywać efekty zastosowanych interwencji.
11. Autorzy badania Lorber 2005 podali stężenia oraz klirens kreatyniny w formie median, ze względu na brak odpowiednich danych przeprowadzenie metaanalizy nie było możliwe.
12. W badaniu Eisen 2003 nie została podana liczba i odsetki pacjentów, u których wystąpiła utrata przeszczepu podczas 12 msc. okresu obserwacji. Autorzy niniejszego raportu postanowili przedstawić wyniki zaczerpnięte z opracowania wtórnego Valentine 2005. (...) może to wpływać na wypaczenie otrzymanych wyników, a tym samym na obniżenie wiarygodności przeprowadzonej dla powyższego punktu końcowego analizy.
13. W próbie klinicznej Vitko 2004 podwyższone stężenie kreatyniny w surowicy krwi definiowano jako wartość $\geq 354 \mu\text{mol/L}$ (8. dzień–4. tydzień) oraz $\geq 265 \mu\text{mol/L}$ (po 4. tygodniu). W badaniu Lorber 2005 autorzy nie podali dokładnej granicznej wartości, powyżej której stwierdzano podwyższenie stężenia kreatyniny.

6.1.3. Wyniki analizy klinicznej

6.1.3.1. Skuteczność (efektywność) kliniczna

6.1.3.1.1. Informacje z raportu

Przeszczepienie nerki

EWEROLIMUS VS MYKOFENOLAN MOFETYLU

Tabela 12. Efektywność kliniczna ewerolimusu (EW) w porównaniu z mykofenolanem mofetylu (MMF) u pacjentów po przeszczepie nerki (wg analizy klinicznej producenta^a).

Punkt końcowy	Okres obserwacji	Dawka [mg/dzień]*	Publikacja	Rodzaj badania	Odsetek pacjentów [%]		OR [95%CI]
					EW	MMF	
					+CsA+GS		
Niepowodzenie terapii (BPAR ¹ , utrata przeszczepu, śmierć, utrata z okresu obserwacji)	12-mies.	1,5	Lorber 2005	RCT	24,9	27,6	0,87 [0,54; 1,40]
			Vitko 2004	RCT	29,9	31,1	0,94 [0,60; 1,49]
			Wynik metaanalizy				0,91 [0,66; 1,24]
		3,0	Lorber 2005	RCT	26,3	27,6	0,94 [0,58; 1,50]
			Vitko 2004	RCT	30,3	31,1	0,96 [0,61; 1,51]
			Wynik metaanalizy				0,95 [0,70; 1,30]
	36-mies.	1,5	Lorber 2005	RCT	33,7	31,1	1,12 [0,72; 1,76]
			Vitko 2004	RCT	33,0	37,2	0,83 [0,54; 1,29]
			Wynik metaanalizy				0,96 [0,72; 1,30]
		3,0	Lorber 2005	RCT	34,0	31,1	1,14 [0,73; 1,78]
Vitko 2004			RCT	38,9	37,2	1,07 [0,70; 1,64]	
Wynik metaanalizy					1,10 [0,82; 1,48]		

Punkt końcowy	Okres obserwacji	Dawka [mg/dzień]*	Publikacja	Rodzaj badania	Odsetek pacjentów [%]		OR [95%CI]	
					EW	MMF		
					+CsA+GS			
Niepowodzenie terapii (utrata przeszczepu, śmierć, utrata z okresu obserwacji)	12-mies.	1,5	Vitko 2004	RCT	10,8	11,7	0,91 [0,46; 1,80]	
		3,0			16,7	11,7	1,50 [0,82; 2,80]	
	36-mies.	1,5	Vitko 2004	RCT	13,9	16,3	0,83 [0,46; 1,50]	
		3,0			25,3	16,3	OR= 1,73 [1,03; 2,95] RR= 1,55 [1,04; 2,30] RRI= 0,55 [0,04; 1,30] ARI= 0,09 [0,01; 0,17] NNH= 12 [6; 111]	
	Ostre odrzucenie przeszczepu potwierdzone biopsją	12-mies.	1,5	Lorber 2005	RCT	19,2	24,0	0,75 [0,45; 1,26]
				Vitko 2004	RCT	23,2	24,6	0,96 [0,58; 1,57]
Wynik metaanalizy						0,85 [0,61; 1,19]		
3,0			Lorber 2005	RCT	22,2	24,0	0,90 [0,55; 1,49]	
			Vitko 2004	RCT	19,7	24,6	0,78 [0,47; 1,29]	
			Wynik metaanalizy				0,84 [0,60; 1,17]	
36-mies.		1,5	Lorber 2005	RCT	25,4	26,5	0,94 [0,58; 1,52]	
			Vitko 2004	RCT	24,2	26,5	0,89 [0,55; 1,43]	
			Wynik metaanalizy				0,91 [0,66; 1,26]	
		3,0	Lorber 2005	RCT	25,8	26,5	0,96 [0,60; 1,55]	
			Vitko 2004	RCT	24,7	26,5	0,91 [0,56; 1,47]	
			Wynik metaanalizy				0,94 [0,68; 1,29]	
Utrata przeszczepu	12-mies.	1,5	Lorber 2005	RCT	8,8	5,1	1,80 [0,75; 4,51]	
			Vitko 2004	RCT	4,6	9,2	0,48 [0,19; 1,17]	
			Wynik metaanalizy				0,93 [0,26; 3,39]	
		3,0	Lorber 2005	RCT	4,1	5,1	0,80 [0,27; 2,31]	
			Vitko 2004	RCT	10,6	9,2	1,17 [0,57; 2,42]	
			Wynik metaanalizy				1,03 [0,60; 1,78]	
	36-mies.	1,5	Lorber 2005	RCT	11,9	7,1	1,76 [0,83; 3,82]	
			Vitko 2004	RCT	7,2	10,7	0,65 [0,30; 1,39]	
			Wynik metaanalizy				1,07 [0,40; 2,85]	
		3,0	Lorber 2005	RCT	7,7	7,1	1,09 [0,47; 2,51]	
			Vitko 2004	RCT	16,7	10,7	1,67 [0,89; 3,16]	
			Wynik metaanalizy				1,42 [0,90; 2,26]	
Zgon	12-mies.	1,5	Lorber 2005	RCT	3,1	2,0	1,54 [0,36; 7,53]	
			Vitko 2004	RCT	5,2	2,6	2,08 [0,63; 7,88]	
			Wynik metaanalizy				1,84 [0,80; 4,21]	
		3,0	Lorber 2005	RCT	3,6	2,0	1,80 [0,45; 8,50]	
			Vitko 2004	RCT	4,0	2,6	1,61 [0,45; 6,36]	
			Wynik metaanalizy				1,69 [0,73; 3,91]	
	36-mies.	1,5	Lorber 2005	RCT	6,2	5,1	1,23 [0,47; 3,27]	
			Vitko 2004	RCT	7,7	8,2	0,94 [0,42; 2,11]	
			Wynik metaanalizy				1,06 [0,60; 1,84]	
		3,0	Lorber 2005	RCT	6,7	5,1	1,02 [0,06; 16,30]	
			Vitko 2004	RCT	9,1	8,2	0,37 [0,05; 2,64]	
			Wynik metaanalizy				0,52 [0,10; 2,58]	
Ostre odrzucenie przeszczepu leczone	12 mies.	1,5	Lorber 2005	RCT	7,8 ⁺	16,3 ⁺	0,43 [0,21; 0,86]	
			Vitko 2004	RCT	7,7	7,1	1,09 [0,47; 2,51]	

Punkt końcowy	Okres obserwacji	Dawka [mg/dzień]*	Publikacja	Rodzaj badania	Odsetek pacjentów [%]		OR [95%CI]
					EW	MMF	
					+CsA+GS		
przeciwciałami	36-mies.	3,0	Wynik metaanalizy				0,67 [0,27; 1,66]
			Lorber 2005	RCT	bd	16,3	bd
			Vitko 2004	RCT	6,6	7,1	0,91 [0,38; 2,16]
			Wynik metaanalizy				bd
	36-mies.	1,5	Lorber 2005	RCT	9,8 ⁺	18,4 ⁺	0,49 [0,25; 0,91]
			Vitko 2004	RCT	7,7	7,1	1,09 [0,47; 2,51]
		Wynik metaanalizy				0,70 [0,32; 1,55]	
		3,0	Lorber 2005	RCT	14,4 ⁺	18,4 ⁺	0,75 [0,42; 1,33]
			Vitko 2004	RCT	8,1	7,1	1,14 [0,51; 2,61]
		Wynik metaanalizy				0,87 [0,56; 1,34]	
Utrata pacjentów z okresu obserwacji	36-mies.	1,5	Lorber 2005	RCT	1,0	0,5	1,99 [0,21; 19,20]
			Vitko 2004	RCT	0,5	0,5	0,37 [0,05; 2,64]
	Wynik metaanalizy				0,76 [0,17; 3,36]		
	3,0	Lorber 2005	RCT	0,5	0,5	1,02 [0,06; 16,30]	
		Vitko 2004	RCT	0,5	1,5	0,37 [0,05; 2,64]	
	Wynik metaanalizy				0,52 [0,10; 2,58]		
Przewlekła nefropatia potwierdzona biopsją	12 mies.	1,5	Vitko 2004	RCT	10,8	7,7	1,46 [0,69; 3,16]
		3,0			8,6	7,7	1,13 [0,51; 2,52]
	36-mies.	1,5	Lorber 2005	RCT	11,4 ⁺	8,7 ⁺	1,35 [0,66; 2,82]
			Vitko 2004	RCT	13,4	10,2	1,36 [0,70; 2,68]
		Wynik metaanalizy				1,36 [0,86; 2,14]	
		3,0	Lorber 2005	RCT	14,9 ⁺	8,7 ⁺	1,85 [0,94; 3,73]
	Vitko 2004		RCT	11,1	10,2	1,10 [0,55; 2,21]	
	Wynik metaanalizy				1,43 [0,92; 2,25]		
Podwyższone stężenie kreatyniny w surowicy krwi	36-mies.	1,5	Lorber 2005	RCT	31,1	21,4	1,65 [1,02; 2,69]
			Vitko 2004	RCT	66,0	53,1	1,72 [1,12; 2,64]
		Wynik metaanalizy				1,69 [1,24; 2,29] RR= 1,3 [1,12; 1,55] RRI= 0,3 [0,12; 0,55] ARI=0,113[0,048;0,178] NNH= 9 [6; 21]	
		3,0	Lorber 2005	RCT	35,1	21,4	1,98 [1,23; 3,19]
			Vitko 2004	RCT	72,2	53,1	2,30 [1,48; 3,58]
		Wynik metaanalizy				OR= 2,14 [1,58; 2,92] RR= 1,44 [1,24; 1,67] RRI= 0,44 [0,24; 0,67] ARI= 0,16 [0,10; 0,23] NNH= 7 [5; 10]	

CsA – cyklosporyna; GS – glikokortykosteroidy; EW – ewerolimus; MMF – mykofenolan mofetylu; OR – (ang. *Odds Ratio*) iloraz szans; RR- (ang. *Relative risk*) ryzyko względne; RRI- (ang. *Relative Risk Increase*) względne zwiększenie ryzyka; ARI – (ang. *Absolute risk increase*) – bezwzględne zwiększenie ryzyka; NNH – (ang. *Numer needed to harm*) – liczba osób które należy leczyć, aby u jednego pacjenta w określonym okresie obserwacji uzyskać niekorzystny punkt końcowy; NNT – (ang. *Numer needed to treat*) – liczba osób które należy leczyć, aby u jednego pacjenta w określonym okresie obserwacji uniknąć niekorzystnego zdarzenia klinicznego;

*podawane dwa razy dziennie w równych dawkach; ¹BPAR – ostre odrzucenie przeszczepu potwierdzone biopsją; ⁺obliczenia własne autora analizy; ^awg. Tabel 13 – 32; str. 61 – 93.

Analiza efektywności klinicznej wykazała **istotne statystycznie większe ryzyko niepowodzenie terapii (definiowanej jako utrata przeszczepu, śmierć, utrata z okresu obserwacji – Vitko 2004)** u pacjentów leczonych ewerolimusem w dawce 3 mg/dzień niż u chorych stosujących mykofenolan mofetylu w 36

miesięcznym okresie obserwacji (OR= 1,73 [1,03; 2,95]). Nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupą przyjmującą ewerolimus w dawce 1,5 mg/dzień a grupą przyjmującą mykofenolan mofetylu dla tego punktu końcowego. Analiza wykazała również **istotne statystycznie większe ryzyko wystąpienia podwyższonego stężenia kreatyniny w surowicy krwi** u pacjentów przyjmujących ewerolimus w dawce 1,5mg (OR=1,69 [1,24; 2,29]) i 3 mg na dzień (OR= 2,14 [1,58; 2,92]) w porównaniu do chorych leczonych mykofenolanem mofetylu w 36 miesięcznym okresie obserwacji (*Lorber 2005 i Vitko 2004*).

W jednym z badań - *Lorber 2005* zaobserwowano istotne statystycznie większe ryzyko wystąpienia ostrego odrzucenia przeszczepu leczonego przeciwciałami w grupie ewerolimusu w dawce 1,5 mg/dzień (dla dawki 3 mg/dzień różnica nie była znamienne) w porównaniu do grupy leczonej mykofenolanem mofetylu w 12 i 36 miesięcznym okresie obserwacji. W badaniu *Vitko 2004* nie zaobserwowano znamienych różnic pomiędzy interwencjami w odniesieniu do tego punktu końcowego. Wynik metaanalizy również nie wykazał istotnych statystycznie różnic pomiędzy badanymi grupami.

Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy interwencjami EW 1,5 oraz EW 3,0 vs MMF w odniesieniu do następujących punktów końcowych: **niepowodzenie terapii** (definiowanej jako: BPAR1, utrata przeszczepu, śmierć, utrata z okresu obserwacji), **ostre odrzucenie przeszczepu potwierdzone biopsją, utrata przeszczepu, zgon, przewlekła nefropatia potwierdzona biopsją**, analizowanych w 12 miesięcznym i 36 miesięcznym okresie obserwacji. Nie zaobserwowano znamienych różnic pomiędzy interwencjami dla dawek EW 1,5 oraz EW 3,0 w odniesieniu do **ryzyka niepowodzenia terapii (definiowanej jako utrata przeszczepu, śmierć, utrata z okresu obserwacji)** analizowanego w 12 miesięcznym okresie obserwacji oraz dla **dawek 1,5 mg/dzień i 3,0 mg/dzień** w odniesieniu do **ryzyka utraty pacjentów z okresu obserwacji** w 36 miesięcznym okresie obserwacji.

Tabela 13. Analiza bezpieczeństwa dla porównania EW vs MMF u pacjentów po przeszczepie nerki – dane dotyczące funkcjonowania nerek (stężenie kreatyniny oraz klirens kreatyniny).

Punkt końcowy	Okres obserwacji	Dawka [mg/dzień]*	Publikacja	Stężenie kreatyniny w surowicy krwi [μmol/L] - mediana		p	MD [95%CI]	Klirens kreatyniny [mL/min] - mediana		p	WMD/ MD [95%CI]
				EW	MMF			EW	MMF		
Stężenie oraz klirens kreatyniny	12-mies.	1,5	<i>Lorber 2005¹</i>	150 (88-1028)	133 (70-1083)	-	-	58 (7-124)	69 (8-153)	-	-
			<i>Vitko 2004</i>	175* (82)	183* (171)	< 0,01	-8 [-36,50; 20,50]	52* (21)	54* (18)	< 0,01	WMD -2 [-6,1; 2,1]
		3,0	<i>Lorber 2005</i>	159 (35-972)	133 (70-1083)	< 0,01	-	52 (6-196)	69 (8-153)	< 0,01	-
			<i>Vitko 2004</i>	216* (191)	183* (171)	< 0,05	33 [-5,09; 71,09]	47* (19)	54* (18)	< 0,05	WMD -7 [-10,89; -3,11]
	36-mies.	1,5	<i>Lorber 2005¹</i>	150 (72-1034)	124 (53-1282)	< 0,01	-	57 (4-140)	70 (8-157)	< 0,01	-
			<i>Vitko 2004</i>	166* (86)	173* (145)	bd	-7 [-32,86; 18,86]	55* (23)	57* (21)	bd	MD -2 [-6,79; 2,79]
		3,0	<i>Lorber 2005</i>	162 (62-2581)	124 (53-1282)	< 0,01	-	-	-	< 0,01	-
			<i>Vitko 2004</i>	196* (137)	173* (145)	< 0,05	23 [-8,35; 54,35]	50* (21)	57* (21)	< 0,05	MD -7 [-11,66; -2,34]

*średnia (SD); EW – ewerolimus; MMF – mykofenolan mofetylu; bd – brak danych; MD – (ang. *means difference*) średnia różnica; WMD – (ang. *weighted means difference*) średnia ważona różnica; p - prawdopodobieństwo ¹ze względu na przedstawienie danych w postaci median badania *Lorber 2005* nie włączono do analizy statystycznej.

Analiza wykazała istotną statystycznie różnicę na korzyść mykofenolanu mofetylu w odniesieniu do średniej wartości **klirensu kreatyniny** po 12 miesięcznym okresie obserwacji (**WMD -7 [-10,89; -3,11]**) oraz po 36 miesięcznym okresie obserwacji (**MD -7 [-11,66; -2,34]**). Nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic w średnim klirensie kreatyniny oraz w średnich zmianach stężenia kreatyniny dla porównania ewerolimusu w dawce 1,5 mg/dzień po 12 miesięcznym i 36 miesięcznym okresie obserwacji.

Przeszczepienie serca
EWEROLIMUS VS AZATIOPRYNA

Tabela 14. Efektywność kliniczna ewerolimusu (EW) w skojarzeniu z cyklosporyną (CsA) i kortykosteroidami (GS) w porównaniu z azatiopryną (AZA) u pacjentów po przeszczepie serca (wg analizy klinicznej producenta^a).

Punkt końcowy	Okres obserwacji	Dawka [mg/dzień]*	Publikacja	Rodzaj badania	Odsetek pacjentów [%]		OR/RD [95%CI]	NNT/NNH [95%CI]
					EW	AZA		
					+ CsA + GS			
Niepowodzenie terapii	12-mies.	1,5	Eisen 2003	RCT	41,6	52,8	0,64 (0,43; 0,95) RR=0,79 (0,64; 0,97); RRR=0,21 (0,03; 0,36); ARR=0,11 (0,02; 0,21)	NNT=9 (5; 61)
		3			32,2	52,8	0,43 (0,28; 0,64) RR=0,61 (0,48; 0,77); RRR=0,39 (0,23; 0,52); ARR=0,21 (0,11; 0,30)	NNT=5 (4; 9)
Niepowodzenie terapii występujące w stopniu ≥ 3A w skali ISHLT		1,5			8,1	14,0	0,54 (0,27; 1,06)	
		3			6,6	14,0	0,44 (0,21; 0,88)	NNT=14 (8; 61)
Potwierdzone biopsją ostre odrzucenie przeszczepu (BPAR)		1,5			30,6	45,8	0,52 (0,34; 0,79) RR=0,66 (0,51; 0,85); RRR=0,34 (0,15; 0,49); ARR=0,15 (0,06; 0,24)	NNT=7 (5; 17)
		3			21,3	45,8	0,32 (0,20; 0,50) RR=0,47 (0,34; 0,62); RRR=0,53 (0,38; 0,66); ARR=0,24 (0,16; 0,33)	NNT=5 (4; 7)
Ostre odrzucenie przeszczepu z niestabilnością hemodynamiczną		1,5			8,1	10,7	0,74 (0,36; 1,49)	
		3			6,6	10,7	0,59 (0,27; 1,24)	
Ostre odrzucenie przeszczepu leczone przeciwciałami		1,5			7,2	7,0	1,03 (0,45; 2,32)	
		3			3,3	7,0	0,46 (0,15; 1,22)	
Utrata przeszczepu		1,5			3,3	4,7	0,71 (0,22; 2,11)	
		3			5,2	4,7	1,12 (0,42; 3,02)	
Zgony	1,5	9,1	8,4	1,09 (0,52; 2,27)				
	3	11,4	8,4	1,40 (0,70; 2,83)				
Niepowodzenie terapii	24-mies.	1,5			45,9	57,5	0,63 (0,42; 0,94) RR=0,80 (0,66; 0,96); RRR=0,20 (0,04; 0,34); ARR=0,12 (0,02; 0,21)	NNT=9 (5; 50)
		3			36,0	57,5	0,42 (0,28; 0,63) RR=0,63 (0,50; 0,77); RRR=0,37 (0,23; 0,50); ARR=0,21 (0,12; 0,31)	NNT=5 (4; 9)
Ostre odrzucenie przeszczepu z niestabilnością hemodynamiczną		1,5			9,1	13,1	0,66 (0,34; 1,28)	
		3			8,1	13,1	0,58 (0,29; 1,14)	
Utrata przeszczepu		1,5			4,8	6,1	0,78 (0,30; 1,97)	
		3			6,6	6,1	1,10 (0,47; 2,61)	
Zgony		1,5			10,0	11,25	0,88 (0,45; 1,72)	
		3			13,7	11,25	1,26 (0,68; 2,36)	
Utrata pacjentów z okresu obserwacji		1,5			0	0,9	0,14 (0,01; 2,21) [^]	
		3			0	0,9	0,14 (0,01; 2,20) [^]	

CsA – cyklosporyna; GS – glikokortykosteroidy; EW – ewerolimus; AZA – azatiopryna; OR – (ang. *Odds Ratio*) iloraz szans; RR- (ang. *Relative risk*) ryzyko względne; RRI- (ang. *Relative Risk Increase*) względne zwiększenie ryzyka; ARI – (ang. *Absolute risk increase*) – bezwzględne zwiększenie ryzyka; NNH – (ang. *Numer needed to harm*) – liczba osób które należy leczyć, aby u

jednego pacjenta w określonym okresie obserwacji uzuskać niekorzystny punkt końcowy; **NNT** – (ang. *Numer needed to treat*) – liczba osób które należy leczyć, aby u jednego pacjenta w określonym okresie obserwacji uniknąć niekorzystnego zdarzenia klinicznego;

^a wg Tabel 105- 122 (s.158-168); [^] iloraz szans obliczony metodą Peto;

W badaniu RCT *Eisen 2003* u pacjentów po przeszczepieniu serca przyjmujących **ewerolimus (EW)** w dawkach 1,5 mg i 3 mg/dzień w skojarzeniu z cyklosporyną i kortykosteroidami w porównaniu do grupy przyjmującej **azatioprynę (AZA)** zaobserwowano **statystycznie istotny niższy odsetek pacjentów**, u których wystąpiły następujące punkty końcowe: **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 oraz **potwierdzone biopsją ostre odrzucenie przeszczepu** w 12-miesięcznym okresie obserwacji dla obu dawek ewerolimusu i **niepowodzenie terapii występujące w stopniu $\geq 3A$ w skali ISHLT** w 12-miesięcznym okresie obserwacji dla porównania EW 3mg/dzień vs AZA.

Nie zaobserwowano statystycznie istotnych różnic pomiędzy interwencjami EW 1,5 oraz EW 3,0 vs AZA w przypadku punktów końcowych: ostre odrzucenie przeszczepu z niestabilnością hemodynamiczną, ostre odrzucenie przeszczepu leczone przeciwciałami, utrata przeszczepu, zgony, utrata pacjentów z okresu obserwacji dla obu okresów obserwacji.

6.1.3.1.2. Inne odnalezione informacje

Przeszczepienie nerki

Według pracy przeglądowej Cooper 2011 badania kliniczne dotyczące pacjentów po przeszczepieniu nerki wykazały u skuteczność kliniczną ewerolimusu w skojarzeniu ze zredukowaną dawką CsA lub TAC w zapobieganiu epizodom ostrego odrzucania przeszczepu i utraty przeszczepu przy równoczesnym zachowaniu prawidłowej funkcji nerek. W porównaniu do immunosupresji opartej na mykofenolanie mofetilu, stosowanie ewerolimusu pozwala na znaczną redukcję ekspozycji na CsA, co w dłuższej perspektywie czasu może się przekładać na poprawę wyników klinicznych transplantacji.

W publikacji Cibrik 2011 przeanalizowano dane pacjentów po transplantacji nerki leczonych ewerolimusem uzyskane z United Network for Organ Sharing/ Organ Procurement Transplant Network. W grupie pacjentów leczonych ewerolimusem 3 i 5-letnie przeżycie przeszczepu wyniosło odpowiednio 87,2% [95%CI: 82,5%-90,7%] i 77,4% [95%CI: 70,8%-82,7%], natomiast w grupie referencyjnej 3 i 5-letnie przeżycie przeszczepu wyniosło odpowiednio 82,7% [95%CI: 82,4%-82,9%] i 72,6% [95%CI: 72,2%-72,9%].

Według pracy przeglądowej Tedesco-Silva 2011 wiele danych wskazuje na to, że ewerolimus może być stosowany w skojarzeniu ze zredukowaną dawką inhibitorów kalcyneuryny u pacjentów po przeszczepieniu nerki de novo z niskim i średnim ryzykiem immunologicznym odrzucenia. Zestawienie wyników poszczególnych badań przedstawiono w Tabelach 15, 16, 17 (za Tedesco-Silva 2011)

Tabela 15. Efektywność kliniczna ewerolimusu w ciągu 12 miesięcy po przeszczepieniu nerki – zestawienie wyników badań klinicznych (wg Tedesco-Silva 2011)

Badanie	Publikacja	Grupy badane – schematy immunosupresji (n)			Odsetek pacjentów [%]								
					BPAR			Utrata przeszczepu			Zgon		
					Gr 1	Gr 2	Gr 3	Gr 1	Gr 2	Gr 3	Gr 1	Gr 2	Gr 3
B201	Vitko 2004	CsA _f + EVR 0,75 mg bid (n=194)	CsA _f + EVR 1,5 mg bid (n=198)	CsA _f + MMF 1 g bid (n=196)	23,2	19,7	24,0	4,6	10,6	9,2	5,2	4,0	2,6
B251	Lorber 2005	CsA _f + EVR 0,75 mg bid (n=193)	CsA _f + EVR 1,5 mg bid (n=194)	CsA _f + MMF 1 g bid (n=196)	19,2	22,2	24,0	8,8	4,1	5,1	3,1	3,6	2,0
B156	Nashan 2004	CsA _r + EVR 1,5 mg bid (bazyliksymab) (n=53)	CsA _r + EVR 1,5 mg bid (bazyliksymab) (n=58)	-	17	6,9*	-	5,7	1,7	-	3,8	0	-
A2306	Tedesco-Silva 2007	CsA _r + EVR 0,75 mg bid dostosowane do >3 ng/ml (n=112)	CsA _r + EVR 1,5 mg bid dostosowane do >3 ng/ml (n=125)	-	25,9	19,2	-	5,4	3,2	-	0,9	4,8	-
A2307	Tedesco-Silva 2007	CsA _r + EVR 0,75 mg bid dostosowane do >3 ng/ml (bazyliksymab) (n=117)	CsA _r + EVR 1,5 mg bid dostosowane do >3 ng/ml (bazyliksymab) (n=139)	-	13,7	15,8	-	1,7	5,0	-	0	1,4	-
B2309	Tedesco-Silva 2010	CsA _r + EVR 0,75 mg bid dostosowane do 3-8 ng/ml (bazyliksymab) (n=277)	CsA _r + EVR 1,5 mg bid dostosowane do 3-8 ng/ml (bazyliksymab) (n=279)	CsA _f + MPA 720 mg bid (bazyliksymab) (n=277)	16,2	13,3	17	4,3	4,7	3,2	2,5	3,2	2,2
EVLEC	Salvadori 2009	CsA _r + EVR _s (bazyliksymab) (n=143)	CsA _{vl} + EVR _h (bazyliksymab) (n=144)	-	14,7	11,9	-	9,9	2,1	-	1,4	1,4	-
A2420	Dantal 2010	CsA _r + EVR 0,75 mg bid dostosowane do 3-8 ng/ml (bazyliksymab) (n=65)	CsA _f + MPA → EVR 0,75 mg bid dostosowane do 3-8 ng/ml (bazyliksymab) (n=74)	-	20,0	20,3	-	9,2	6,8	-	7,7	2,7	-
CRADUS 09	Chan 2008	TAC _r + EVR 1,5 mg bid dostosowane do 3-12 ng/ml (bazyliksymab) (n=49)	TAC _f + EVR 1,5 mg bid dostosowane do 3-12 ng/ml (bazyliksymab) (n=43)	-	14	14	-	0	2,3	-	0	0	-
ASSET	Hene 2010	TAC _{r-vl} + EVR 1,5 mg bid dostosowane do 3-8 ng/ml (bazyliksymab) (n=107)	TAC _r + EVR 1,5 mg bid dostosowane do 3-8 ng/ml (bazyliksymab) (n=117)	-	18,7*	7,7	-	7,5	1,7	-	2,8	2,6	-

Uwagi: Wszyscy chorzy otrzymywali kortykosteroidy. * p<0,05 w porównaniu z grupą kontrolną;

BPAR - potwierdzone biopsyjnie ostre odrzucenie (*biopsy-proven acute rejection*); **CsAf** - pełna ekspozycja na cyklosporynę (*full cyclosporine exposure*); **CsAr** - obniżona ekspozycja na cyklosporynę (*reduced cyclosporine exposure*); **CsAvl** - bardzo niska ekspozycja na cyklosporynę (*very low cyclosporine exposure*); **EVRs** - standardowa ekspozycja na EVR (*standard EVR exposure*); **EVRh** - wysoka ekspozycja na EVR (*high EVR exposure*); **TACf** - pełna ekspozycja na takrolimus (*full tacrolimus exposure*); **TACr** - obniżona ekspozycja na takrolimus (*reduced tacrolimus exposure*); **TACr-vl** - obniżona do bardzo niskiej ekspozycja na takrolimus (*reduced to very low tacrolimus exposure*); **MPA** - kwas mykofenolowy (*mycophenolic acid*); **bid** - dwa razy na dobę.

Tabela 16. Funkcje nerek u pacjentów przyjmujących ewerolimus w ciągu 12 miesięcy po przeszczepieniu nerki – zestawienie wyników badań klinicznych (wg Tedesco-Silva 2011)

Badanie	Publikacja	Grupy badane – schematy immunosupresji (n)			CrCl (ml/min.) [#]		
					Gr 1	Gr 2	Gr 3
B201	Vitko 2004	CsA _f + EVR 0,75 mg bid (n=194)	CsA _f + EVR 1,5 mg bid (n=198)	CsA _f + MMF 1 g bid (n=196)	52,9 ± 20,89*	49,3 ± 16,95*	56,9 ± 14,75
B251	Lorber 2005	CsA _f + EVR 0,75 mg bid (n=193)	CsA _f + EVR 1,5 mg bid (n=194)	CsA _f + MMF 1 g bid (n=196)	58 (7–124)*	52 (6–196)*	69 (8–153)
B156	Nashan 2004	CsA _f + EVR 1,5 mg bid (bazyliksymab) (n=53)	CsA _r + EVR 1,5 mg bid (bazyliksymab) (n=58)	-	53,5 ± 12,1*	60,9 ± 11,3	-
A2306	Tedesco-Silva 2007	CsA _r + EVR 0,75 mg bid dostosowane do >3 ng/ml (n=112)	CsA _r + EVR 1,5 mg bid dostosowane do >3 ng/ml (n=125)	-	65 ± 24,5	64 ± 22,6	-
A2307	Tedesco-Silva 2007	CsA _r + EVR 0,75 mg bid dostosowane do >3 ng/ml (bazyliksymab) (n=117)	CsA _r + EVR 1,5 mg bid dostosowane do >3 ng/ml (bazyliksymab) (n=139)	-	67 ± 24,2	64 ± 19,6	-
B2309	Tedesco-Silva 2010	CsA _r + EVR 0,75 mg bid dostosowane do 3-8 ng/ml (bazyliksymab) (n=277)	CsA _r + EVR 1,5 mg bid dostosowane do 3-8 ng/ml (bazyliksymab) (n=279)	CsA _r + MPA 720 mg bid (bazyliksymab) (n=277)	68,8 ± 23,3	67,3 ± 23,7	67,9 ± 25,7
EVLEC	Salvadori 2009	CsA _r + EVR _s (bazyliksymab) (n=143)	CsA _{vl} + EVR _h (bazyliksymab) (n=144)	-	62,5 ± 20,7	61,3 ± 22,0	-
A2420	Dantal 2010	CsA _r + EVR 0,75 mg bid dostosowane do 3-8 ng/ml (bazyliksymab) (n=65)	CsA _f + MPA → EVR 0,75 mg bid dostosowane do 3-8 ng/ml (bazyliksymab) (n=74)	-	48,4 ± 21,3	49,0 ± 22,2	-
CRADUS09	Chan 2008	TAC _r + EVR 1,5 mg bid dostosowane do 3-12 ng/ml (bazyliksymab) (n=49)	TAC _r + EVR 1,5 mg bid dostosowane do 3-12 ng/ml (bazyliksymab) (n=43)	-	82,8 ± 26,8	77,2 ± 21,8	-
ASSET	Hene 2010	TAC _{r-vl} + EVR 1,5 mg bid dostosowane do 3-8 ng/ml (bazyliksymab) (n=107)	TAC _r + EVR 1,5 mg bid dostosowane do 3-8 ng/ml (bazyliksymab) (n=117)	-	67,1 ± 23,0	61,1 ± 19,7	-

Uwagi: #Wzór Cockcroft–Gaulta; p < 0,05 w porównaniu z grupą kontrolną;

CrCl - klirens kreatyniny; **CsAf** - pełna ekspozycja na cyklosporynę (full cyclosporine exposure); **CsAr** - obniżona ekspozycja na cyklosporynę (reduced cyclosporine exposure); **CsAvl** - bardzo niska ekspozycja na cyklosporynę (very low cyclosporine exposure); **EVRs** - standardowa ekspozycja na EVR (standard EVR exposure); **EVRh** - wysoka ekspozycja na EVR (high EVR exposure); **TACf** - pełna ekspozycja na takrolimus (full tacrolimus exposure); **TACr** - obniżona ekspozycja na takrolimus (reduced tacrolimus exposure); **TACr-vl** - obniżona do bardzo niskiej ekspozycja na takrolimus (reduced to very low tacrolimus exposure); **MPA** - kwas mykofenolowy (mycophenolic acid); **bid** - dwa razy na dobę.

Tabela 17. Efektywność kliniczna ewerolimusu w ciągu 36 miesięcy po przeszczepieniu nerki – zestawienie wyników badań klinicznych (wg Tedesco-Silva 2011)

Badanie	Publikacja	Grupy badane – schematy immunosupresji (n)			Odsetek pacjentów [%]									CrCl (ml/min)		
					BPAR			Utrata przeszczepu			Zgon					
					Gr 1	Gr 2	Gr 3	Gr 1	Gr 2	Gr 3	Gr 1	Gr 2	Gr 3	Gr 1	Gr 2	Gr 3
B201	Vitko 2004	CsA _r + EVR 0,75 mg bid (n=194)	CsA _r + EVR 1,5 mg bid (n=198)	CsA _r + MMF 1 g bid (n=196)	24,2	24,7	26,5	7,2	16,7 [#]	10,7	7,7	9,1	8,2	55 ± 23	50 ± 21*	57 ± 21*
B251	Lorber 2005	CsA _r + EVR 0,75 mg bid (n=193)	CsA _r + EVR 1,5 mg bid (n=194)	CsA _r + MMF 1 g bid (n=196)	25,4	25,8	26,5	11,9	7,7	7,1	6,2	6,7	6,1	57 (4–140)*	49 (3–113)*	70 (8–157)
B156	Nashan 2004	CsA _r + EVR 1,5 mg bid (bazyliksymab) (n=53)	CsA _r + EVR 1,5 mg bid (bazyliksymab) (n=58)	-	18,9	12,1	-	13,2*	3,4	-	9,4	3,4	-	51,7 ± 13,1	56,6 ± 20,0	-

Uwagi: #p<0,05 w porównaniu z EVR 0,75 mg bid; *p<0,05 w porównaniu z grupą kontrolną;

BPAR - potwierdzone biopsyjnie ostre odrzucenie (*biopsy-proven acute rejection*); **CrCl** - klirens kreatyniny; **EVR** - ewerolimus; **CsAf** - pełna ekspozycja na cyklosporynę (*full cyclosporine exposure*); **CsAr** - obniżona ekspozycja na cyklosporynę (*reduced cyclosporine exposure*); **MMF** - mykofenolan mofetylu (*mycophenolate mofetil*); **bid** - dwa razy na dobę.

Przeszczepienie serca

Według pracy przeglądowej Dandel 2010 u dorosłych pacjentów po przeszczepieniu serca przyjmujących schematy oparte na inhibitorach kalcyneuryny (CNI) w badaniach krótkoterminowych nie wykazano różnic między mykofenolanem mofetylu a ewerolimusem w częstości ostrego odrzucenia przeszczepu (Crespo-Leiro MG 2005, Ye F 2009), natomiast dane dotyczące przeżycia są niewystarczające.

Według pracy przeglądowej Denfield 2010 stosowanie ewerolimusu w populacji pediatrycznej po przeszczepieniu serca jest nadal w fazie badań.

6.1.3.2. Bezpieczeństwo

Tabela 18. Działania niepożądane wg ChPL.

Układ / narząd	Certican, 0,25 mg, tabl. (ChPL 25.07.2011)				Certican, 0,25 mg, tabl. do sporządzania zawiesiny doustnej (ChPL 07.08.2009)			
	Bardzo często (≥ 1/10)	Często (≥ 1/100 do < 1/10)	Niezbyt często (≥ 1/1000 do < 1/100)	Rzadko (≥ 1/10000 do < 1/1000)	Bardzo często (≥ 1/10)	Często (≥ 1/100 do < 1/10)	Niezbyt często (≥ 1/1000 do < 1/100)	Rzadko (≥ 1/10000 do < 1/1000)
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	-	Zakażenia wirusowe, bakteryjne i grzybicze, posocznica, zapalenie płuc, zakażenie układu moczowego	Zakażenia ran	-	-	Zakażenia wirusowe, bakteryjne i grzybicze, posocznica	Zakażenia ran	-
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Leukopenia ¹	Trombocytopenia ¹ , niedokrwistość ¹ , koagulopatia, zakrzepowa plamica małopłytkowa / zespół hemolityczno-mocznicowy	Hemoliza, pancytopenia ⁶	-	Leukopenia ¹	Trombocytopenia ¹ , niedokrwistość ¹ , koagulopatia, zakrzepowa plamica małopłytkowa / zespół hemolityczno-mocznicowy	Hemoliza	-
Zaburzenia endokrynologiczne	-	-	Niedoczynność gonad u mężczyzn (zmniejszenie stężenia testosteronu, zwiększenie stężenia FSH i LH)	-	-	-	Niedoczynność gonad u mężczyzn (zmniejszenie stężenia testosteronu, zwiększenie stężenia LH)	-
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Hipercholesterolemia, hiperlipidemia	Hipertrójglicerydemia, nowe przypadki cukrzycy	-	-	Hipercholesterolemia, hiperlipidemia	Hipertrójglicerydemia	-	-
Zaburzenia serca	Wysiłek osierdziowy ²	-	-	-	Wysiłek osierdziowy ²	-	-	-
Zaburzenia naczyniowe	-	Nadciśnienie, torbiel limfatyczna ³ , żylna choroba zakrzepowo-zatorowa, zakrzepica przeszczepu ³	-	Leukocytoklastyczne zapalenie naczyń ⁶	-	Nadciśnienie, torbiel limfatyczna ³ , zakrzepy żylnie z zatorami	-	-
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Wysiłek opłucnowy ²	-	Choroby śródmiąższowe płuc	Proteinoza pęcherzyków płucnych	Wysiłek opłucnowy ²	Zapalenie płuc	Choroba tkanki śródmiąższowej płuc	Proteinoza pęcherzyków płucnych

Układ / narząd	Certican, 0,25 mg, tabl. (ChPL 25.07.2011)				Certican, 0,25 mg, tabl. do sporządzania zawiesiny doustnej (ChPL 07.08.2009)			
	Bardzo często (≥ 1/10)	Często (≥ 1/100 do < 1/10)	Niezbyt często (≥ 1/1000 do < 1/100)	Rzadko (≥ 1/10000 do < 1/1000)	Bardzo często (≥ 1/10)	Często (≥ 1/100 do < 1/10)	Niezbyt często (≥ 1/1000 do < 1/100)	Rzadko (≥ 1/10000 do < 1/1000)
Zaburzenia żołądka i jelit	-	Ból brzucha, biegunka, nudności, zapalenie trzustki, wymioty, zapalenie jamy ustnej / owrzodzenia w jamie ustnej	-	-	-	Ból brzucha, biegunka, nudności, zapalenie trzustki, wymioty	-	-
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	-	-	Zapalenie wątroby, zaburzenia czynności wątroby, żółtaczka, nieprawidłowe wyniki prób czynnościowych wątroby ⁴	-	-	-	Zapalenie wątroby, zaburzenia wątrobowe, żółtaczka, nieprawidłowe wyniki prób czynnościowych wątroby ⁴	-
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	-	Obrzęk naczynioruchowy ⁵ , trądzik, powikłania ran chirurgicznych	Wysypka	-	-	Obrzęk naczynioruchowy ⁵ , trądzik, powikłania ran chirurgicznych	Wysypka	-
Zaburzenia mięśniowo- szkieletowe i tkanki łącznej	-	-	Bóle mięśni	-	-	-	Bóle mięśni	-
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	-	Białkomocz ³	Martwica kanalików nerkowych ³ , odmiedniczkowe zapalenie nerek	-	-	Zakażenia układu moczowego	Martwica kanalików nerkowych ³ , odmiedniczkowe zapalenie nerek	-
Zaburzenia układu rozdroczego i piersi	-	Zaburzenia erekcji	-	-	nd	nd	nd	nd
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	-	Obrzęk, ból, zaburzenia gojenia	-	-	-	Obrzęk, ból, zaburzenia gojenia	-	-

Źródło: załącznik AW-1

6.1.3.2.1. Informacje z raportu

Przeszczepienie nerki - EWEROLIMUS VS MYKOFENOLAN MOFETYLU

Tabela 19. Analiza bezpieczeństwa dla porównania EW vs MMF u pacjentów po przeszczepie nerki.

Punkt końcowy	Okres obserwacji	Dawka [mg/dzień]*	Publikacja	Rodzaj badania	Odsetek pacjentów [%]		OR [95%CI]	NNH	
					EW	MMF			
					+CsA+GS				
Rezygnacja z leczenia ogółem	12-mies.	1,5	Lorber 2005	RCT	29,0	25,5	1,19 [0,74; 1,91]	-	
			Vitko 2004	RCT	35,6	28,1	1,42 [0,90; 2,22]	-	
			Wynik metaanalizy				1,30 [0,96; 1,78]	-	
		3,0	Lorber 2005	RCT	42,3	25,5	2,14 [1,36; 3,37]	-	
			Vitko 2004	RCT	42,9	28,1	1,93 [1,24; 3,00]	-	
			Wynik metaanalizy				2,03 [1,50; 2,74]	7 [5; 12]	
	36-mies.	1,5	Lorber 2005	RCT	56,5	45,4	1,56 [1,03; 2,37]	-	
			Vitko 2004	RCT	50,51	41,3	1,45 [0,95; 2,21]	-	
			Wynik metaanalizy				1,50 [1,13; 2,00]	10 [6; 32]	
		3,0	Lorber 2005	RCT	64,9	45,4	2,23 [1,45; 3,42]	-	
			Vitko 2004	RCT	57,0	41,3	1,89 [1,24; 2,87]	-	
			Wynik metaanalizy				2,05 [1,54; 2,72]	6 [4; 10]	
Poważne infekcje wirusowe	12-mies.	1,5	Vitko 2004	RCT	1,0	8,0	0,12 [0,01; 0,51]	15 [9; 30]	
		3,0			4,0	8,0	0,47 [0,17; 1,21]	-	
Infekcja CMV	12-mies.	1,5	Vitko 2004	RCT	5,2	19,4	0,23 [0,10; 0,48]	8 [6; 20]	
		3,0			7,6	19,4	0,34 [0,17; 0,66]	9 [6; 20]	
	36-mies.	1,5	Lorber 2005	RCT	5,2	6,1	0,84 [0,32; 2,18]	-	
			Vitko 2004	RCT	5,7	20,4	0,23 [0,11; 0,49]	-	
			Wynik metaanalizy				0,43 [0,12; 1,51]	-	
		3,0	Lorber 2005	RCT	4,1	6,1	0,66 [0,23; 1,80]	-	
			Vitko 2004	RCT	8,1	20,4	0,34 [0,17; 0,66]	-	
			Wynik metaanalizy				0,42 [0,25; 0,69]	15 [6; 25]	
	Infekcje wirusowe	36-mies.	1,5	Vitko 2004	RCT	13,4	29,1	0,38 [0,22; 0,65]	7 [5; 14]
			3,0			19,2	29,1	0,58 [0,35; 0,95]	11 [6; 70]
Infekcje bakteryjne	36-mies.	1,5	Vitko 2004	RCT	49,5	40,8	1,42 [0,93; 2,16]		
		3,0			44,9	40,8	1,18 [0,78; 1,80]		
Infekcje grzybicze	36-mies.	1,5	Vitko 2004	RCT	9,3	7,7	1,23 [0,57; 2,72]		
		3,0			12,6	7,7	1,74 [0,85; 3,68]		
Obrzęki	36-mies.	1,5	Lorber 2005	RCT	33,7	31,6	1,10 [0,70; 1,72]		
			Vitko 2004		19,6	17,3	1,16 [0,67; 2,01]		
		Wynik metaanalizy				1,12 [0,81; 1,56]			
		3,0	Lorber 2005	RCT	30,4	31,6	0,94 [0,60; 1,48]		
Vitko 2004	22,2		17,3		1,36 [0,80; 2,32]				
Wynik metaanalizy				1,10 [0,80; 1,53]					
Obrzęki obwodowe	36-mies.	1,5	Lorber 2005	RCT	52,3	41,8	1,53 [1,00; 2,32]		
			Vitko 2004		22,2	13,3	1,86 [1,06; 3,31]		
			Wynik metaanalizy				1,64 [1,19; 2,26]	11 [7; 29]	
	3,0	Lorber 2005	RCT	47,4	41,8	1,25 [0,82; 1,91]			
		Vitko 2004		18,7	13,3	1,50 [0,84; 2,71]			
Wynik metaanalizy				1,34 [0,97; 1,84]					

Punkt końcowy	Okres obserwacji	Dawka [mg/dzień]*	Publikacja	Rodzaj badania	Odsetek pacjentów [%]		OR [95%CI]	NNH		
					EW	MMF				
					+CsA+GS					
Infekcje grzybicze (Candida)	12-mies.	1,5	Vitko 2004	RCT	7,2	6,6	1,09 [0,46; 2,61]	-		
		3,0			8,6	6,6	1,32 [0,58; 3,05]	-		
1,5		1,0			0,5	2,03 [0,10; 120,44]	-			
3,0		1,0			0,5	1,93 [0,20; 18,71]	-			
Infekcje grzybicze (Pneumocystis carinii)										
Infekcje górnych dróg oddechowych	36 –mies.	1,5	Lorber 2005	RCT	22,3	15,8	1,53 [0,89; 2,64]	-		
		3,0			19,1	15,8	1,25 [0,72; 2,20]	-		
1,5		Lorber 2005	22,3		24,5	0,88 [0,54; 1,45]				
3,0		Vitko 2004	18,0		24,0	1,47 [0,87; 2,49]				
Wynik metaanalizy							1,13 [0,80; 1,58]			
Infekcje dróg moczowych	3,0		Lorber 2005	RCT	18,6	24,5	0,70 [0,42; 1,18]			
			Vitko 2004	RCT	25,0	18,0	1,55 [0,93; 2,61]			
		Wynik metaanalizy							1,04 [0,48; 2,28]	
Nadciśnienie	12-mies.	1,5	Vitko 2004	RCT	30,4	31,1	0,97 [0,61; 1,52]	-		
		3,0			32,8	31,1	1,08 [0,69; 1,70]	-		
Zaparcia	12-mies.	1,5	Vitko 2004	RCT	26,3	26,0	1,01 [0,63; 1,63]	-		
					3,0	25,3	26,0	0,96 [0,60; 1,55]	-	
Anemia	12-mies.	1,5	Vitko 2004	RCT	29,4	32,1	0,88 [0,56; 1,38]	-		
					3,0	25,3	32,1	0,71 [0,45; 1,13]	-	
	1,5	Lorber 2005	32,1		21,4	1,74 [1,07; 2,82]				
		Vitko 2004	27,8		30,1	0,90 [0,56; 1,42]				
	Wynik metaanalizy							1,24 [0,65; 2,38]	-	
	3,0	Lorber 2005	RCT		39,2	21,4	2,36 [1,48; 3,79]			
Vitko 2004		RCT	35,9	30,1	1,30 [0,83; 2,02]					
Wynik metaanalizy							1,74 [0,97; 3,13]			
Rezygnacja z leczenia z powodu działań niepożądanych	36-mies.	1,5	Vitko 2004	RCT	25,3	25,0	1,01 [0,62; 1,64]	-		
		3,0			35,4	25,0	1,64 [1,04; 2,60]	10 [6; 79]		
1,5		Vitko 2004	3,6		0,5	7,30 [0,92; 330,63]	-			
3,0			3,5		0,5	7,15 [0,90; 323,71]	-			
Rezygnacja z leczenia z powodu odchyień w wynikach laboratoryjnych	1,5		Vitko 2004	RCT	11,9	4,6	2,79 [1,20; 7,04]	14 [8; 53]		
				RCT	7,1	4,6	1,58 [0,62; 4,25]	-		
Poważne działania niepożądane nieprowadzące do zgonu	1,5		Vitko 2004	RCT	71	62	1,49 [0,96; 2,34]	-		
				RCT	75	62	1,84 [1,17; 2,92]	8 [5; 26]		
Działania niepożądane mające prawdopodobny związek z leczeniem	36-mies.	1,5	Lorber 2005		75,6	73,5	1,12 [0,69; 1,82]	-		
		3,0			78,4	73,5	1,31 [0,80; 2,14]	-		
Nowotwory	1,5		Lorber 2005		4,7	6,1	0,75 [0,27; 1,99]			
					5,2	4,6	1,13 [0,40; 3,22]			

Punkt końcowy	Okres obserwacji	Dawka [mg/dzień]*	Publikacja	Rodzaj badania	Odsetek pacjentów [%]		OR [95%CI]	NNH
					EW	MMF		
					+CsA+GS			
			Wynik metaanalizy				0,91 [0,48; 1,72]	
		1,5	Lorber 2005		5,2	6,1	0,83 [0,31; 2,16]	-
		3,0	Vitko 2004		4,5	4,6	0,99 [0,34; 2,88]	-
			Wynik metaanalizy				0,90 [0,48; 1,70]	-
Zespół limfoproliferacyjny	1,5	Lorber 2005	RCT	1,0	0,0	7,54 [0,47; 121,05]	-	
		Vitko 2004	RCT	2,0	0,0	7,58 [1,06; 54,25]	-	
		Wynik metaanalizy				7,57 [1,52; 37,69]	-	
	3,0	Lorber 2005	RCT	1,0	0,0	7,54 [0,47; 121,05]	-	
		Vitko 2004	RCT	0,0	0,0	-	-	
		Wynik metaanalizy				-	-	
Zespół hemolityczno-mocznicowy	1,5	Lorber 2005	RCT	2,6	0,5	5,19 [0,57; 246,52]	-	
	3,0			1,5	0,5	3,06 [0,24; 161,6]	-	
Torbiel chłonna	1,5	Lorber 2005	RCT	16,1	12,2	1,37 [0,74; 2,55]		
		Vitko 2004	RCT	9,0	4,0	2,26 [0,89; 6,19]		
		Wynik metaanalizy				1,61 [1,00; 2,59]		
	3,0	Lorber 2005	RCT	18,6	12,2	1,63 [0,90; 2,99]		
		Vitko 2004	RCT	12,0	4,0	3,24 [1,36; 8,55]		
		Wynik metaanalizy				2,06 [1,30; 3,26]	14 [9;37]	
Biegunka	1,5	Lorber 2005	RCT	31,6	30,6	1,05 [0,67; 1,65]		
		Vitko 2004	RCT	24,7	16,3	1,68 [0,99; 2,88]		
		Wynik metaanalizy				1,28 [0,93; 1,78]		
	3,0	Lorber 2005	RCT	35,6	30,6	1,25 [0,80; 1,95]		
		Vitko 2004	RCT	20,7	16,3	1,34 [0,78; 2,31]		
		Wynik metaanalizy				1,29 [0,93; 1,78]		
Gorączka	1,5	Lorber 2005	RCT	31,1	21,9	1,60 [0,99; 2,60]		
	3,0			31,4	21,9	1,63 [1,01; 2,64]	11 [6; 140]	
Hiperkalemia	1,5			17,1	26,5	0,57 [0,34; 0,96]	11 [6; 82]	
	3,0			18,0	26,5	0,61 [0,36; 1,02]	-	

EW – ewerolimus; MMF – mykofenolan mofetylu; OR – (ang. *Odds Ratio*) iloraz szans; NNH – (ang. *Numer needed to harm*) – liczba osób które należy leczyć, aby u jednego pacjenta w określonym okresie obserwacji uzyskać niekorzystny punkt końcowy; CsA – cyklosporyna; GS - glikokortykosteroidy

U pacjentów po przeszczepieniu nerki przyjmujących schematy oparte na CsA(+GS), dla porównania EW vs MMF wyniki metaanalizy badań RCT *Lorber 2005* i *Vitko 2004* wykazały następujące istotne statystycznie różnice w przypadku poszczególnych punktów końcowych:

rezygnacja z leczenia ogółem: w grupie EW **wyższy odsetek** pacjentów w rocznym (EW dawka 3,0 mg/dzień) i 3-letnim (EW dawki 1,5 i 3,0 mg/dzień) okresie obserwacji.

Infekcja CMV: w grupie EW **niższy odsetek** pacjentów w 3-letnim (EW dawka 3,0 mg/dzień) okresie obserwacji.

Zespół limfoproliferacyjny: w grupie EW **wyższy odsetek** pacjentów w 3-letnim (EW dawka 1,5 mg/dzień) okresie obserwacji.

Torbiel chłonna: w grupie EW **wyższy odsetek** pacjentów w 3-letnim (EW dawka 3,0 mg/dzień) okresie obserwacji.

Obrzęki obwodowe: w grupie EW **wyższy odsetek** pacjentów w 3-letnim (EW dawka 3,0 mg/dzień) okresie obserwacji.

Wyniki metaanalizy nie wykazały istotnych statystycznie różnic pomiędzy interwencjami w odniesieniu do następujących punktów końcowych: rezygnacja z leczenia ogółem (EW 1,5) w rocznym okresie obserwacji, infekcje CMV (EW 1,5), obrzęki (EW 1,5 i 3,0), obrzęki obwodowe (EW 3,0), infekcje dróg moczowych (EW 1,5 i 3,0), anemia (1,5 i 3,0), nowotwory (1,5 i 3,0), torbiel chłonna (EW 1,5), biegunka (EW 1,5 i 3,0) w 3 letnim okresie obserwacji.

Ponadto w badaniu *Vitko 2004* odnotowano w grupie ewerolimusu istotny statystycznie : niższy odsetek poważnych infekcji wirusowych (EW 1,5) i niższy odsetek infekcji CMV (EW 1,5 i EW 3,0) w rocznym okresie obserwacji, niższy odsetek infekcji wirusowych (EW 1,5 i EW 3,0), wyższy odsetek przypadków rezygnacji z leczenia z powodu działań niepożądanych (EW 3,0) oraz braku skuteczności (EW 1,5) wyższy odsetek poważnych działań niepożądanych nieprowadzących do zgonu (EW 3,0) w 3 letnim okresie obserwacji. Nie odnotowano znamienych różnic pomiędzy interwencjami w odniesieniu do ryzyka wystąpienia: poważnych infekcji wirusowych (EW 3,0), infekcji *Candida* (EW 1,5 i EW 3,0), infekcji *Pneumocystis carini* (EW 1,5 i EW 3,0), nadciśnienia (EW 1,5 i EW 3,0), zaparcia (EW 1,5 i EW 3,0) w rocznym okresie obserwacji oraz infekcji bakteryjnych (EW 1,5 i EW 3,0), infekcji grzybiczych (EW 1,5 i EW 3,0), rezygnacji z leczenia z powodu działań niepożądanych (EW 1,5) lub braku skuteczności (EW 3,0), rezygnacji z leczenia z powodu odchyłeń w wynikach laboratoryjnych (EW 1,5 i 3,0), poważnych działań niepożądanych nieprowadzących do zgonu (EW 1,5) w 3 letnim okresie obserwacji.

Wyniki badania *Lorber 2005* wykazały w grupie ewerolimusu istotne statystycznie: większe ryzyko występowania gorączki (EW 3,0) i mniejsze ryzyko hipokalemii (EW 1,5). Nie odnotowano znamienych różnic pomiędzy interwencjami w odniesieniu do ryzyka wystąpienia: hiperkalemii (EW 3,0), gorączki (EW 1,5), zespołu hemolityczno-mocznicowego (EW 1,5 i EW 3,0), działań niepożądanych mających prawdopodobny związek z leczeniem (EW 1,5 i EW 3,0) w 3 letnim okresie obserwacji. Podczas 36 – miesięcznego okresu obserwacji wśród uczestników badania *Lorber 2005* odnotowano dodatkowo (wyników nie zamieszczono w tabeli z uwagi na obszerność danych) następujące działania niepożądane: ból brzucha, zaparcia, nudności, wymioty, zmęczenie, ból pooperacyjny, hipokalemia, hipofosfatemia, bóle stawów, ból pleców, ból w kończynach, ból głowy, dreszcze, bezsenność, duszność, trądzik, owrzodzenie jamy ustnej, wzrost masy ciała, nadciśnienie jednocześnie nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy badanymi grupami w odniesieniu do tych punktów końcowych dla dawek EW 1,5 i 3,0 mg/dzień.

Tabela 20. Ocena bezpieczeństwa (odchylenia w wynikach laboratoryjnych) dla porównania ewerolimus (EW) vs mykofenolan mofetylu (MMF) u pacjentów po przeszczepie nerki (wg analizy klinicznej producenta^a).

Punkt końcowy	Okres obserwacji	Dawka [mg/ dzień]*	Publikacja	Rodzaj badania	Odsetek pacjentów [%]		OR [95%CI]	NNT/ NNH [95%CI]
					EW	MMF		
					+CsA+GS			
Proteinuria > 300 mg/dzień	36-mies.	1,5	Lorber 2005	RCT	17,6	6,6	3,01 [1,48; 6,43]	10 [6; 22]
		3,0			16,0	6,6	2,68 [1,30; 5,76]	11 [7; 32]
Proteinuria > 500 mg/dzień		1,5			10,4	5,1	2,15 [0,93; 5,29]	-
		3,0			9,8	5,1	2,02 [0,86; 5,00]	-
Proteinuria > 1000 mg/dzień		1,5			5,2	1,0	5,30 [1,10; 50,22]	25 [12;118]
		3,0			4,6	1,0	4,72[0,96;45,30]	-
Poziom białych ciałek krwi – obniżony poziom leukocytów		1,5	Lorber 2005		2,1	7,3	0,28 [0,06; 0,90]	-
			Vitko 2004		10,3	15,3	0,64 [0,33; 1,21]	-
		Wynik metaanalizy			0,51 [0,30; 0,87]	20 [12;91]		
		3,0	Lorber 2005		bd	7,3	-	-
Poziom białych ciałek krwi –podwyższony poziom leukocytów			Vitko 2004		12,1	15,3	0,76 [0,41; 1,41]	-
		1,5	Lorber 2005		19,9	30,2	0,57 [0,35; 0,93]	10 [6; 55]
3,0	18,4	30,2		0,53 [0,32; 0,87]	9 [6; 33]			
Trombocytopenia	1,5	Vitko 2004	10,3	5,6	1,93 [0,85; 4,60]	-		
	3,0		11,6	5,6	2,21 [0,10; 5,17]	-		
Poziom cholesterolu ≥ 9,1 mmol/l	1,5	Vitko 2004**	23,2	6,6	4,25 [2,15; 8,89]	7 [5; 11]		
	3,0		28,8	6,6	5,69 [2,92;11,75]	5 [4; 7]		
Hipercholesterolemia	12-mies.	Vitko 2004*	29,9	17,9	1,96 [1,19; 3,27]	9 [5; 28]		
			30,8	17,9	2,05 [1,24; 3,40]	8 [5; 23]		
	36-mies.	Lorber 2005	30,6	22,4	1,52 [0,94; 2,46]	-		
			27,3	22,4	1,30 [0,80; 2,12]	-		
Hiperlipidemia	12-mies.	Vitko 2004	26,3	12,0	2,56 [1,46; 4,56]	8 [5; 16]		
			24,7	12,0	2,36 [1,34; 4,21]	8 [5; 21]		
	36-mies.	Vitko 2004	27,5	22,4	1,31 [0,80; 2,13]	-		
			30,4	22,4	1,51 [0,94; 2,44]	-		
Poziom trójglicerydów ≥ 8,5 mmol/L	12-mies.	Vitko 2004	10,1	6,6	1,62 [0,74; 3,65]	-		
			12,1	6,6	1,94 [0,91; 4,29]	-		
	36-mies.	Vitko 2004***	5,6	1,5	3,87 [0,997; 21,86]	-		
			6,6	1,5	4,52 [1,21;25,04]	20 [11;78]		

EW – ewerolimus; MMF – mykofenolan mofetylu; OR – (ang. Odds Ratio) iloraz szans; NNH – (ang. Numer needed to harm) – liczba osób które należy leczyć, aby u jednego pacjenta w określonym okresie obserwacji uzyskać niekorzystny punkt końcowy; NNT – (ang. Numer needed to treat) – liczba osób które należy leczyć, aby u jednego pacjenta w określonym okresie obserwacji uniknąć niekorzystnego zdarzenia klinicznego; CsA – cyklosporyna; GS - glikokortykosteroidy

*dodatkowo przedstawiono dane dot. średniego stężenia cholesterolu, które było istotnie statystycznie wyższe wśród pacjentów leczonych ewerolimusem niż mykofenolanem mofetylu (6,4 mmol/L oraz 6,7 mmol/L vs 5,9 mmol/L). Obliczone różnice średnich stężeń końcowych cholesterolu między ewerolimusem w dawce 1,5 oraz 3 mg/dzień a mykofenolanem mofetylu wyniosły odpowiednio 0,5 (95% CI: 0,08; 0,92) oraz 0,8 (95% CI: 0,30; 1,30).

**dodatkowo przedstawiono dane dot. średniego stężenia cholesterolu po zakończeniu leczenia, które było istotnie statystycznie wyższe wśród pacjentów leczonych ewerolimusem niż mykofenolanem mofetylu i wyniosły odpowiednio 0,30 (95% CI: 0,02; 0,58) dla dawki EW 1,5 oraz 0,50 (95% CI: 0,17; 0,83) dla EW 3,0.

*** dodatkowo przedstawiono dane dot. średniego stężenia trójglicerydów po zakończeniu leczenia (WMD), które było istotnie statystycznie wyższe wśród pacjentów leczonych ewerolimusem niż mykofenolanem mofetylu i wyniosły odpowiednio 0,6 (0,19; 1,01) dla EW 1,5 oraz 0,8 (0,37; 1,23) dla EW 3,0.

^aTabele 43-49 str. 104-107; Tabele 81-99 str. 141- 151.

Wśród działań niepożądanych związanych z odchyleniami w wynikach laboratoryjnych w czasie **rocznego okresu obserwacji** analiza bezpieczeństwa wykazała **istotne statystycznie większe ryzyko hipercholesterolemii** oraz ryzyko **hiperlipidemii w grupie leczonej ewerolimusem w dawce 1,5 mg/dzień i 3,0 mg/dzień** w porównaniu do grupy przyjmującej mykofenolan mofetylu.

Nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy ewerolimusem w dawce **1,5 mg/dzień i 3,0 mg/dzień** i mykofenolanem mofetylu w odniesieniu do **ryzyka wzrostu poziomu trójglicerydów \geq 8,5 mmol/L**.

Dla **3 letniego okresu obserwacji** analiza bezpieczeństwa wykazała istotne statystycznie większe ryzyko **proteinurii $>$ 300 mg/dzień, wzrostu poziomu cholesterolu \geq 9,1 mmol/l oraz istotnie statystycznie mniejsze ryzyko wystąpienia podwyższonego poziomu leukocytów** w grupie leczonej ewerolimusem w dawce 1,5 mg/dzień i 3,0 mg/dzień w porównaniu do grupy przyjmującej mykofenolan mofetylu.

Dla **3 letniego okresu obserwacji** analiza bezpieczeństwa wykazała istotne statystycznie większe ryzyko **proteinurii $>$ 1000 mg/dzień, istotnie statystycznie mniejsze ryzyko wystąpienia obniżonego poziomu leukocytów dla dawki ewerolimusu 1,5 mg/dzień oraz znamienne większe ryzyko wzrostu poziomu trójglicerydów \geq 8,5 mmol/L dla dawki 3,0 mg/dzień**.

Dla **3 letniego okresu obserwacji** nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy ewerolimusem i mykofenolanem mofetylu w odniesieniu do: ryzyka wystąpienia **proteinurii $>$ 500 mg/dzień, trombocytopenii, hipercholesterolemii, hiperlipidemii dla dawki 1,5 mg/dzień i 3,0 mg/dzień ewerolimusu, ryzyka wzrostu poziom trójglicerydów \geq 8,5 mmol/L dla dawki 1,5 mg/dzień ewerolimusu oraz ryzyka wystąpienia proteinurii $>$ 1000 mg/dzień i obniżonego poziomu leukocytów dla dawki 3,0 mg/dzień ewerolimusu**.

Przeszczepienie serca
EWEROLIMUS VS AZATIOPRYNA

Analizy bezpieczeństwa dokonano dla 12- i 24-miesięcznego okresu obserwacji. Analiza obejmowała następujące parametry: **rezygnację pacjentów z leczenia, działania niepożądane oraz odchylenia w wynikach laboratoryjnych.**

Tabela 21. Ocena bezpieczeństwa (rezygnacja pacjentów z leczenia, działania niepożądane) dla porównania ewerolimus (EW) w skojarzeniu z cyklosporyną (CsA) i kortykosteroidami (GS) vs azatiopryna (AZA) u pacjentów po przeszczepieniu serca (wg analizy klinicznej producenta^a).

Punkt końcowy	Okres obserwacji	Dawka [mg/dzień]*	Publikacja	Rodzaj badania	Odsetek pacjentów [%]		OR/RD [95%CI]	NNT/NNH [95%CI]		
					EW	AZA				
					+ CsA + GS					
Rezygnacja z przyjmowania leku	12-mies.	3	Eisen 2003	RCT	39,8	28,5	1,66 (1,08; 2,54)	9 (5; 44)		
Rezygnacja z powodu działań niepożądanych		3			21,8	13,1	1,85 (1,08; 3,22)	12 (7; 66)		
Rezygnacja z powodu braku skuteczności		3			0,9	7,0	0,13 (0,01; 0,56)	17 (10; 38)		
Poważne działania niepożądane nieprowadzące do zgonu		3			70,6	60,3	1,58 (1,04; 2,42)	10 (6; 78)		
Infekcje bakteryjne		3			37,9	24,8	1,86 (1,20; 2,88)	8 (5; 24)		
Infekcje wirusowe		1,5			14,8	31,3	0,38 (0,23; 0,63)	7 (5; 12)		
		3			17,1	31,3	0,45 (0,28; 0,73)	8 (5; 17)		
Infekcje wirusem CMV		1,5			7,7	21,5	0,30 (0,15; 0,57)	8 (5; 14)		
	3	7,6			21,5	0,30 (0,15; 0,56)	8 (5; 14)			
Rezygnacja z przyjmowania leku	24 mies.	3			Eisen 2003	RCT	49,3	38,8	1,53 (1,02; 2,30)	10 (6; 95)
Rezygnacja z powodu działań niepożądanych		3					27,5	18,7	1,65 (1,02; 2,68)	12 (6; 128)
Rezygnacja z powodu braku skuteczności		3					1,4	8,4	0,16 (0,03; 0,55)	15 (9; 32)
Poważne działania niepożądane nieprowadzące do zgonu		3					76,8	65,4	1,75 (1,12; 2,74)	9 (6; 37)
Działania niepożądane związane z zastosowanym lekiem		3					73,0	63,0	1,58 (1,03; 2,44)	11 (6; 98)
Zapalenie płuc		1,5					13,9	2,8	5,59 (2,20;16,77)	10 (6; 17)
		3					9,5	2,8	3,63 (1,37;11,25)	15 (9; 45)
Infekcje wirusem CMV		1,5	7,2	21,0			0,29 (0,15; 0,56)	8 (5; 14)		
	3	7,1	21,0	0,29 (0,14; 0,55)			8 (5; 14)			

EW – ewerolimus; AZA – azatiopryna; OR – (ang. *Odds Ratio*) iloraz szans; NNH – (ang. *Numer needed to harm*) – liczba osób które należy leczyć, aby u jednego pacjenta w określonym okresie obserwacji uzyskać niekorzystny punkt końcowy; NNT – (ang. *Numer needed to treat*) – liczba osób które należy leczyć, aby u jednego pacjenta w określonym okresie obserwacji uniknąć niekorzystnego zdarzenia klinicznego; CsA – cyklosporyna; GS – glikokortykosteroidy;

^a wg Tabel 123-143 (s.169-179), 157-177 (s.186-196);

Dla 12 miesięcznego okresu obserwacji analiza bezpieczeństwa wykazała istotnie statystycznie większe ryzyko wystąpienia w grupie leczonej ewerolimusem: rezygnacji z przyjmowania leku, rezygnacji z powodu działań niepożądanych, poważnych działań niepożądanych nieprowadzące do zgonu, infekcji

bakteryjnych dla dawki 3,0 mg/dzień ewerolimus, istotnie statystycznie mniejsze ryzyko rezygnacji z powodu braku skuteczności w grupie leczonej dawką 3,0 mg/dzień a także istotnie statystycznie mniejsze ryzyko infekcji wirusowych oraz infekcji wirusem CMV w tej grupie dla dawek 1,5 mg/dzień i 3,0 mg/dzień ewerolimus.

Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy interwencjami w 12 miesięcznym okresie obserwacji w odniesieniu do następujących punktów końcowych: rezygnacja z przyjmowania leku, rezygnacja z powodu działań niepożądanych, rezygnacja z powodu braku skuteczności, poważne działania niepożądane nieprowadzące do zgonu oraz infekcje bakteryjne dla porównania EW 1,5 mg/dzień vs AZA, a także dla punktów końcowych: rezygnacja z powodu odchyień w wynikach laboratoryjnych, utrata pacjentów z okresów obserwacji, infekcje ogółem, infekcje grzybicze, aspergilloza, kandydoza i nowotwory dla obu dawek ewerolimus w porównaniu z azatiopryną.

Dla 24 miesięcznego okresu obserwacji analiza bezpieczeństwa wykazała istotnie statystycznie większe ryzyko: rezygnacji z przyjmowania leku, rezygnacji z powodu działań niepożądanych, poważnych działań niepożądanych nieprowadzące do zgonu, działań niepożądanych związanych z zastosowanym lekiem dla dawki 3,0 mg/dzień ewerolimus i znamienne większe ryzyko zapalenia płuc dla dawki 1,5 mg/dzień i 3,0 mg/dzień ewerolimus.

W tym okresie zaobserwowano również istotnie statystycznie mniejsze ryzyko wystąpienia infekcji wirusem CMV w grupie ewerolimus dawkach 1,5 mg/dzień i 3,0 mg/dzień oraz znamienne mniejsze ryzyko rezygnacji z powodu braku skuteczności w grupie leczonej ewerolimusem w dawce 3,0 mg/dzień.

Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy interwencjami w 24 miesięcznym okresie obserwacji w odniesieniu do następujących punktów końcowych: rezygnacja z przyjmowania leku, rezygnacja z powodu działań niepożądanych, rezygnacja z powodu braku skuteczności, poważne działania niepożądane nieprowadzące do zgonu oraz działania niepożądane związane z zastosowanym lekiem dla porównania EW 1,5 mg/dzień vs AZA, a także dla punktów końcowych: rezygnacja z badania ogółem, rezygnacja z powodu odchyień w wynikach laboratoryjnych, utrata pacjentów z okresu obserwacji, infekcje ogółem, infekcje górnych dróg oddechowych, infekcje układu moczowego oraz infekcje wirusem Herpes simplex dla obu dawek ewerolimus w porównaniu z azatiopryną.

Tabela 22. Ocena bezpieczeństwa (odchylenia w wynikach laboratoryjnych) dla porównania ewerolimus (EW) w skojarzeniu z cyklosporyną (CsA) i kortykosteroidami (GS) vs azatiopryna (AZA) u pacjentów po przeszczepieniu serca (wg analizy klinicznej producenta^a).

Punkt końcowy	Okres obserwacji	Dawka [mg/dzień]*	Publika cja	Rodzaj badania	Odsetek pacjentów [%]		OR/RD [95%CI]	NNT/NNH [95%CI]
					EW	AZA		
					+ CsA + GS			
Poziom trójglicerydów ≥ 4,5 mmol/l	12-mies.	1,5	Eisen 2003	RCT	26,6	14,5	2,16 (1,29; 3,65)	9 (6; 22)
		3			32,7	14,5	2,87 (1,74; 4,79)	6 (4; 10)
1,5		62,8			45,8	1,99 (1,32; 2,99)	6 (4; 14)	
3		66,8			45,8	2,38 (1,58; 3,60)	5 (4; 9)	
Poziom cholesterolu LDL ≥ 4,1mmol/l		1,5			35,3	27,1	1,47 (0,95; 2,28)	-
		3			34,6	27,1	1,42 (0,92; 2,20)	-
Hipertrójglicydemia	24-mies.	1,5	4,0	1,0	4,22 (0,83; 41,13)	-		
		3	5,0	1,0	5,83 (1,25; 54,59)	24 (13; 86)		
1,5		13,0	4,0	3,38 (1,49; 8,37)	12 (7; 29)			
3		14,0	4,0	3,78 (1,69; 9,26)	10 (7; 22)			

EW – ewerolimus; AZA – azatiopryna; OR – (ang. *Odds Ratio*) iloraz szans; NNH – (ang. *Numer needed to harm*) – liczba osób które należy leczyć, aby u jednego pacjenta w określonym okresie obserwacji uzyskać niekorzystny punkt końcowy; NNT – (ang. *Numer needed to treat*) – liczba osób które należy leczyć, aby u jednego pacjenta w określonym okresie obserwacji uniknąć niekorzystnego zdarzenia klinicznego; CsA – cyklosporyna; GS - glikokortykosteroidy

^a wg Tabel 145-146 (s. 180-181), 148-149 (s.182), 151 (s.183), 178-181 (s.197-198);

Ocena bezpieczeństwa dotycząca **odchylenia w wynikach laboratoryjnych** w **12-miesięcznym** okresie obserwacji wykazała statystycznie istotne większe ryzyko wystąpienia w grupie leczonej EW: **poziomu trójglicerydów $\geq 4,5$ mmol/l** oraz **poziomu cholesterolu $\geq 6,2$ mmol/l** dla obu dawek EW. W **24-miesięcznym** okresie obserwacji wykazano statystycznie istotne większe ryzyko wystąpienia w grupie leczonej EW: **hipertrójglicydemii** dla EW w dawce 1,5mg/dzień oraz **hipercholesterolemii** dla obu dawek EW.

Dodatkowo, autorzy badania *Eisen 2003* dokonali **oceny waskulopatii naczyń wieńcowych przeszczepionego serca** po 12 i 24 miesiącach obserwacji. Wykazano znaczącą różnicę w zwiększaniu się MIT pomiędzy osobami przyjmującymi EW a chorymi otrzymującymi AZA zarówno po 12 jak i 24 msc. okresie obserwacji. Odnotowano większy odsetek pacjentów u których wystąpiły incydenty waskulopatii po przeszczepie serca grupie leczonej AZA w porównaniu do grupy otrzymującej EW 1,5 mg i 3 mg/dzień dla obydwu okresów obserwacji.

W ramach **dodatkowej analizy bezpieczeństwa** dokonano analizy wyników badania *Tedesco-Silva 2007*, w którym ewerolimus stosowano w skojarzeniu z cyklosporyną i kortykosteroidami w leczeniu immunosupresyjnym po przeszczepieniu nerki.

Tabela 24. Częstość występowania działań niepożądanych w 12- i 26-miesięcznym okresie obserwacji (wg analizy klinicznej producenta^a).

Badanie	Publikacja	Punkt końcowy	Okres obserwacji	Odsetek pacjentów [%]	
				EW 1,5 mg N=112	EW 3 mg N=125
				+CsA+GS	
Tedesco-Silva 2007	Tedesco-Silva 2007 Vitko 2004 Kovarik 2004 CRAD001A2306E1*	Infekcje	12 m-cy	64,3	64,8
		Infekcje odnotowane jako poważne działania niepożądane		16,1	14,4
		Nowotwory		1,8	1,6
		Torbiel limfatyczna		15,2	8,0
		Poziom cholesterolu $\geq 9,1$ mmol/l (351 mg/dl)		22,3	26,4
		Poziom trój glicerydów $\geq 8,5$ mmol/l (752 mg/dl)		3,6	8,8
		Stężenie glukozy we krwi $>13,9$ mmol/l (250 mg/dl)		10,7	10,4
		Anemia	36 m-cy	21,4	35,2
		Zaparcia		25,9	27,2
		Biegunki		26,8	17,6
		Mdłości		25,9	20,8
		Wymioty		22,3	16,0
		Obrzęki obwodowe		33,0	44,0
		Gorączka		21,4	21,6
		Infekcje ogółem		70,4	79,2
		Infekcje dróg moczowych		34,8	39,2
		Ból związany ze stosowaniem procedur medycznych		21,4	24,0
		Bóle stawów		21,4	12,0
		Hiperlipidemia		30,4	33,6
		Ból głowy		27,7	26,4
Nadciśnienie	22,3	28,8			

*materiały niepublikowane; dotyczy rozszerzenia okresu obserwacji do 36 miesięcy;

^awg Tabel 193(s.212), 195 (s.213);

W badaniu Tedesco-Silva 2007 w ciągu 12 miesięcy obserwacji najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi związanymi ze stosowaniem ewerolimusu były: **infekcje** (u 64,3% pacjentów stosujących ewerolimus w dawce 1,5 mg/dzień i 64,8% pacjentów leczonych ewerolimusem w dawce 3 mg/dzień), **poziom cholesterolu $\geq 9,1$ mmol/l** (22,3% w grupie EW 1,5 oraz 26,4% w grupie EW 3) oraz **torbiel limfatyczna** (15,2% w grupie EW 1,5 vs 8,0% w grupie EW 3). W ciągu 36 miesięcy obserwacji najczęstszymi działaniami niepożądanymi były **infekcje ogółem** (70,5% w grupie EW 1,5 i 79,2% w grupie EW 3) oraz **infekcje dróg moczowych** (34,8% w grupie EW 3 i 39,2% w grupie EW 3), **obrzęki obwodowe** (33,0% w grupie EW 3 i 44% w grupie EW 3) i **hiperlipidemia** (30,4% w grupie EW 3 i 33,6% w grupie EW 3).

6.1.3.2.1. Inne odnalezione informacje

Przeszczepienie nerki

Przerwanie leczenia

Według pracy przeglądowej Tedesco-Silva 2011 przerwanie leczenia może być traktowane jako bezpośredni wskaźnik bezpieczeństwa i tolerancji schematu leczenia, gdyż u pacjentów po przeszczepieniu nerki głównym powodem przerwania leczenia jest występowanie działań niepożądanych. W głównych prospektywnych badaniach klinicznych częstość przerwania leczenia w grupie przyjmującej ewerolimus była większa niż w grupach przyjmujących aktywny komparator. Jednakże należy wziąć pod uwagę pewne czynniki zakłócające, które mogły wpłynąć na taki rezultat. Częstość przerwania leczenia w poszczególnych badaniach przedstawiono w Tabeli 23 (za Tedesco-Silva 2011).

Nowotwory i infekcje wirusowe

Stosowanie inhibitorów kalcineuryny (CNI) oraz azatiopryny związane jest z większym ryzykiem rozwoju nowotworów skóry. Przeciwnie, coraz więcej prób klinicznych wskazuje na antyproliferacyjne działanie inhibitorów mTOR (m.in. ewerolimus). W badaniu Signorell 2010 opisano przypadek pacjenta po przeszczepieniu serca, u którego obserwowano znaczne zahamowanie rozwoju i zmniejszenie częstości nawrotów nieczerniakowego raka skóry po zmianie terapii z takrolimusu i azatiopryny na immunosupresję opartą o ewerolimus.

Według pracy przeglądowej Cooper 2011 badania kliniczne dotyczące pacjentów po przeszczepieniu nerki wskazują, że stosowanie ewerolimusu może ograniczać częstość infekcji wirusowych (m.in. CMV) i nowotworów, co wymaga jednak dalszych badań. Potencjalne korzyści z tego płynące muszą być jednak rozważone w kontekście licznych potencjalnych działań niepożądanych związanych ze stosowaniem ewerolimusu. Częstość występowania w poszczególnych badaniach zakażenia CMV przedstawiono w Tabeli 24, nowotworów - w Tabeli 23 (za Tedesco-Silva 2011).

Gojenie się ran

Według pracy przeglądowej Tedesco-Silva 2011 zarówno w przypadku ewerolimusu jak i syrolimusu dane literaturowe wskazują na możliwość wystąpienia komplikacji przy gojeniu się ran. Dane na ten temat są jednak niejednoznaczne, co może wynikać z czynników ryzyka związanych z biorcą lub dawcą przeszczepu i różnych stężeń leku we krwi. Częstość występowania w poszczególnych badaniach komplikacji w gojeniu się ran przedstawiono w Tabeli 23 (za Tedesco-Silva 2011).

Proteinuria

Według pracy przeglądowej Tedesco-Silva 2011 inhibitory mTOR mogą zwiększać ryzyko proteinurii u pacjentów po przeszczepieniu nerki. Częstość występowania w poszczególnych badaniach proteinurii przedstawiono w Tabeli 24 (za Tedesco-Silva 2011).

Dyslipidemia

Według pracy przeglądowej Tedesco-Silva 2011 w większości badań u pacjentów po przeszczepieniu nerki w grupie przyjmującej ewerolimus w porównaniu do grupy przyjmującej mykofenolan mofetilu lub mykofenolan sodu obserwowano wyższe stężenie we krwi cholesterolu i trójglicerydów. Jednakże ze względu na stosunkowo niewielką liczbę pacjentów przyjmujących ewerolimu i krótki czas obserwacji, trudno jest określić wpływ dyslipidemii na ryzyko sercowo-naczyniowe u pacjentów po przeszczepieniu nerki otrzymujących ewerolimus. Częstość występowania w poszczególnych badaniach hipercholesterolemii, hipertrójglicydemii i stosowania środków obniżających stężenie lipidów przedstawiono w Tabeli 25 (za Tedesco-Silva 2011).

Cukrzyca (NODAT)

Stosowanie inhibitorów mTOR u pacjentów po przeszczepieniu nerki zwiększa ryzyko rozwoju de-novo cukrzycy po transplantacji - NODAT (Guitard 2011). W badaniu Tedesco-Silva 2010 cukrzyca wystąpiła u następującego odsetka pacjentów: EW: 0,75 mg 2x/dobę: 9,1%, EW: 1,5 mg 2x/dobę: 12,2%, MMF: 6,6% (Tedesco-Silva 2011). Częstość występowania NODAT w poszczególnych badaniach przedstawiono w Tabeli 24 (za Tedesco-Silva 2011).

Mikroangiopatia zakrzepowa

Mikroangiopatia zakrzepowa (TMA) u pacjentów po przeszczepieniu nerki ogólnie rozwija się w czasie leczenia inhibitorami kalcyneuryny. W badaniu Yilmaz 2011 opisano przypadek pacjenta po przeszczepieniu nerki, u którego mikroangiopatia zakrzepowa rozwinęła się w trakcie immunosupresji opartej o ewerolimus.

Według pracy przeglądowej Tedesco-Silva 2011 u pacjentów po przeszczepieniu nerki stosowanie inhibitorów mTOR (w tym ewerolimus) wiąże się z występowaniem mikroangiopatii zakrzepowej, niezależnie czy inhibitory mTOR SA stosowane w skojarzeniu z inhibitorami kalcyneuryny czy bez.

Hematologiczne działania niepożądane

Według pracy przeglądowej Tedesco-Silva 2011 najczęstszym hematologicznym działaniem niepożądanym u pacjentów stosujących ewerolimus była anemia. Leukopenia w badaniu Tedesco-Silva 2010 wystąpiła u następującego odsetka pacjentów: EW: 0,75 mg 2x/dobę: 2,9% EW: 1,5 mg 2x/dobę: 2,2%, MMF: 12,1% (Tedesco-Silva 2011). Częstość występowania anemii i leukopenii w poszczególnych badaniach przedstawiono w Tabeli 25 (za Tedesco-Silva 2011).

Choroby układu krążenia

Choroby układu krążenia są główną przyczyną zachorowalności i śmiertelności u pacjentów po przeszczepieniu nerki. W przypadku pacjentów po przeszczepieniu serca wykazano, że terapia immunosupresyjna oparta o ewerolimus zmniejsza częstość występowania poważnych zdarzeń wieńcowych w czteroletnim okresie obserwacji w porównaniu z azatiopryną. W badaniu Farsetti 2010 porównano skuteczność terapii immunosupresyjnej z zastosowaniem ewerolimusu (n=31) z terapią opartą o cyklosporynę, sterydy i mykofenolan (n=101). Poziom homocysteiny (Hcy) był istotnie niższy w grupie stosującej ewerolimus: $16,5 \pm 5 \mu\text{mol/L}$ vs $21,2 \pm \mu\text{mol/L}$; $P < 0,005$. Wstępne wyniki badań wskazują na korzystny wpływ ewerolimusu na marker miażdżycy, wiążący się z gorszym rokowaniem naczyniowych. Ochronna rola inhibitorów mTOR, zwłaszcza ewerolimusu, w procesach, które prowadzących do miażdżycy i incydentów sercowo-naczyniowych wydaje się być potwierdzona wstępnymi wynikami badania Farsetti

2010. Poziom Hcy, który stanowi niezależny czynnik ryzyka sercowo-naczyniowego, jest znacznie zmniejszony u pacjentów po przeszczepie leczonych ewerolimusem w porównaniu z pacjentami leczonymi z zastosowaniem innych schematów leczenia immunosupresyjnego.

Zmiany skórne

W badaniu Zuckermann 2011 obserwowano częstsze występowanie poważnych powikłań pooperacyjnych w grupie pacjentów stosujących immunosupresję opartą o ewerolimus (EW) (6,9%) w porównaniu z azatiopryną (AZA) (4,2%, p 0,197) lub mykofenolan mofetylu (MMF) (1,2%, p 0,051). Częstość występowania powikłań pooperacyjnych po zastosowaniu EW była ogólnie niska, jednak liczbowo wyższa w porównaniu z MMF lub AZA. Analizy nie dostarczyły żadnych dowodów wskazujących, że EW jest niezależnym czynnikiem ryzyka dla powikłań pooperacyjnych. Po transplantacji serca de novo, pacjenci z wysokim BMI są w grupie większego ryzyka występowania powikłania w postaci opóźnienia w gojeniu się ran. W przeprowadzonej w ramach badania analizie wieloczynnikowej potwierdzono, że ryzyko powikłań pooperacyjnych po transplantacji serca jest istotnie związane z BMI. EW nie powinien być stosowany w bezpośrednim okresie pooperacyjnym u pacjentów ze zwiększonym ryzykiem zakażenia ran, szczególnie otyłych chorych, w celu uniknięcia zwiększenia ryzyka powikłań.

Everolimus podobnie jak syrolimus, mykofenolan mofetylu i takrolimus często powoduje powstawanie zmian **trądzikopodobnych** (Prescrire - maj 2009).

Zaburzenia układu oddechowego

Toksyczność płucna jest znanym powikłaniem powodowanym przez inhibitory sygnału proliferacji (PSI) i syrolimus. Składa się z różnych jednostek, takich jak śródmiąższowe zapalenie płuc, limfocytarne zapalenie pęcherzyków płucnych, zarostowe zapalenie oskrzelików z zapaleniem płuc i rozlane krwawienie pęcherzykowe. Kilka przypadków śródmiąższowego zapalenia płuc odnotowano również wśród pacjentów leczonych ewerolimusem (PSI) (Vandewiele 2010) m.in po przeszczepie nerek jakkolwiek większość z 13 przypadków odnotowano w grupie po przeszczepie serca (I. Kurnatowska 2010). W jednym z raportów opisano przypadek 62 letniej kobiety z rozlanym krwawieniem pęcherzykowym w wyniku leczenia ewerolimusem, który zastąpił cyklosporynę w schemacie z MMF (B. Vandewiele 2010). Stosowanie ewerolimusu zwiększa także ryzyko (potencjalnie śmiertelnego) zapalenia płuc (Errasti P.) Odnotowano 8 przypadków zapalenia płuc wywołanego prawdopodobnie stosowaniem inhibitorów mTOR (syrolimus i everolimus) w okresie 2000-2009 r u pacjentów po przeszczepie nerki.

Tabela 23. Bezpieczeństwo i tolerancja schematów zawierających ewerolimus u pacjentów po przeszczepieniu nerki – zestawienie wyników badań 1 (wg Tedesco-Silva 2011)

Badanie	Publikacja	Grupy badane – schematy immunosupresji (n)			Odsetek pacjentów [%]																	
					Rezygnacja z leczenia ogółem			Rezygnacja z leczenia z powodu AE			SAE			DGF			Zaburzenia gojenia ran			Choroby nowotworowe		
					Gr 1	Gr 2	Gr 3	Gr 1	Gr 2	Gr 3	Gr 1	Gr 2	Gr 3	Gr 1	Gr 2	Gr 3	Gr 1	Gr 2	Gr 3	Gr 1	Gr 2	Gr 3
B201	Vitko 2004	CsA _r + EVR 0,75 mg bid (n=194)	CsA _r + EVR 1,5 mg bid (n=198)	CsA _r + MMF 1 g bid (n=196)	50,5	57,1	41,3	31,0	28,0	39,0	71,0	75,0	62,0	23,0	21,0	20,0	9,0	12,0	4,0	5,2	4,5	4,6
B251	Lorber 2005	CsA _r + EVR 0,75 mg bid (n=193)	CsA _r + EVR 1,5 mg bid (n=194)	CsA _r + MMF 1 g bid (n=196)	56,5	64,9	45,4	na	na	na	na	na	na	na	na	na	16,1	18,6	12,2	4,7	5,2	6,1
B156	Nashan 2004	CsA _r + EVR 1,5 mg bid (bazyliksymab) (n=53)	CsA _r + EVR 1,5 mg bid (bazyliksymab) (n=58)	-	54,7	32,8	-	39,6	17,2	-	84,9	77,6	-	na	na	-	na	na	-	3,8	5,1	-
A2306	Tedesco-Silva 2007	CsA _r + EVR 0,75 mg bid dostosowane do >3 ng/ml (n=112)	CsA _r + EVR 1,5 mg bid dostosowane do >3ng/ml(n=125)	-	26,8 [#]	20,0	-	18,8 [#]	10,4	-	na	na	-	14,0	16,8	-	15,2	8,0	-	1,8	1,6	-
A2307	Tedesco-Silva 2007	CsA _r + EVR 0,75 mg bid dostosowane do >3 ng/ml (bazyliksymab) (n=117)	CsA _r + EVR 1,5 mg bid dostosowane do >3 ng/ml (bazyliksymab) (n=139)	-	18,8 [#]	15,8	-	12,0 [#]	9,4	-	na	na	-	19,7	20,1	-	10,3	7,2	-	2,6	2,2	-
B2309	Tedesco-Silva 2010	CsA _r + EVR 0,75 mg bid dostosowane do 3-8 ng/ml (bazyliksymab) (n=277)	CsA _r + EVR 1,5 mg bid dostosowane do 3-8 ng/ml (bazyliksymab) (n=279)	CsA _r + MPA 720 mg bid (bazyliksymab) (n=277)	30,0	34,9	21,7	23,4	28,4	15,8	56,6	60,4	53,8	10,2	10,4	9,2	35,0	38,8	25,6	3,3	2,9	5,9
EVLEC	Salvadori 2009	CsA _r + EVR _s (bazyliksymab) (n=143)	CsA _{vi} + EVR _h (bazyliksymab) (n=144)	-	21,8	21,0	-	17,5	23,5	-	52,5	50,1	-	30,8	23,2	-	15,4	21,1	-	1,4	1,4	-
A2420	Dantal 2010	CsA _r + EVR 0,75 mg bid dostosowane do 3-8 ng/ml	CsA _r + MPA → EVR 0,75 mg bid dostosowane do 3-8 ng/ml	-	32,3	48,6	-	26,2	35,1	-	69,2	77,0	-	24,6	24,3	-	40,0	37,8	-	1,5	5,4	-

Badanie	Publikacja	Grupy badane – schematy immunosupresji (n)			Odsetek pacjentów [%]																	
					Rezygnacja z leczenia ogółem			Rezygnacja z leczenia z powodu AE			SAE			DGF			Zaburzenia gojenia ran			Choroby nowotworowe		
					Gr 1	Gr 2	Gr 3	Gr 1	Gr 2	Gr 3	Gr 1	Gr 2	Gr 3	Gr 1	Gr 2	Gr 3	Gr 1	Gr 2	Gr 3	Gr 1	Gr 2	Gr 3
		(bazyliksymab) (n=65)	(bazyliksymab) (n=74)																			
CRAD US09	Chan 2008	TAC _r + EVR 1,5 mg bid dostosowane do 3-12 ng/ml (bazyliksymab) (n=49)	TAC _f + EVR 1,5 mg bid dostosowane do 3-12 ng/ml (bazyliksymab) (n=43)	-	12,2	25,6	-	10,2	9,0	-	22,0	33,0	-	8,2	9,3	-	10,0	9,3	-	0,0	2,3	-
ASSET	Hene 2010	TAC _{r-vl} + EVR 1,5 mg bid dostosowane do 3-8 ng/ml (bazyliksymab) (n=107)	TAC _r + EVR 1,5 mg bid dostosowane do 3-8 ng/ml (bazyliksymab) (n=117)	-	23,4	19,8	-	11,9	6,7	-	58,7	51,3	-	na	na	-	17,4	21,0	-	0,0	0,9	-

Uwagi: Definicje i kryteria tych zdarzeń różnią się między badaniami. B201, B251 i B156: częstości występowania po 3 latach; w innych badaniach częstości występowania określono po roku. #Częstości występowania po 6 miesiącach;

EVR - ewerolimus; **CsAf** - pełna ekspozycja na cyklosporynę (*full cyclosporine exposure*); **CsAr** - obniżona ekspozycja na cyklosporynę (*reduced cyclosporine exposure*); **CsAvl** - bardzo niska ekspozycja na cyklosporynę (*very low cyclosporine exposure*); **EVRs** - standardowa ekspozycja na EVR (*standard EVR exposure*); **EVRh** - wysoka ekspozycja na EVR (*high EVR exposure*); **TACf** - pełna ekspozycja na takrolimus (*full tacrolimus exposure*); **TACr** - obniżona ekspozycja na takrolimus (*reduced tacrolimus exposure*); **TACr-vl** - obniżona do bardzo niskiej ekspozycja na takrolimus (*reduced to very low tacrolimus exposure*); **MPA** - kwas mykofenolowy (*mycophenolic acid*); **MMF** - mykofenolan mofetylu (*mycophenolate mofetil*); **MPA** - kwas mykofenolanowy (*mycophenolate acid*); **AE** - działanie niepożądane (*adverse event*); **SAE** - ciężkie działanie niepożądane (*serious adverse event*); **DGF** - opóźnione podjęcie funkcji przez przeszczep (*delayed graft function*); **na** - niedostępne (*not available*); **bid** - dwa razy na dobę.

Tabela 24. Bezpieczeństwo i tolerancja schematów zawierających ewerolimus u pacjentów po przeszczepieniu nerki – zestawienie wyników badań 2 (wg Tedesco-Silva 2011)

Badanie	Publikacja	Grupy badane – schematy immunosupresji (n)			Odsetek pacjentów [%]														
					CMV			NODAT			Białkomocz			Obrzęki obwod.			Biegunka		
					Gr 1	Gr 2	Gr 3	Gr 1	Gr 2	Gr 3	Gr 1	Gr 2	Gr 3	Gr 1	Gr 2	Gr 3	Gr 1	Gr 2	Gr 3
B201	Vitko 2004	CsA _r + EVR 0,75 mg bid (n=194)	CsA _r + EVR 1,5 mg bid (n=198)	CsA _r + MMF 1 g bid (n=196)	5,7	8,1	19,9	6,7	12,6	6,6	na	na	na	19,6	22,2	17,3	24,7	20,7	16,3
B251	Lorber 2005	CsA _r + EVR 0,75 mg bid (n=193)	CsA _r + EVR 1,5 mg bid (n=194)	CsA _r + MMF 1 g bid (n=196)	5,2	4,1	6,1	na	na	na	39,5	39,2	14,9	52,3	47,4	41,8	31,6	35,6	30,6
B156	Nashan 2004	CsA _r + EVR 1,5 mg bid (bazyliksymab) (n=53)	CsA _r + EVR 1,5 mg bid (bazyliksymab) (n=58)	-	11,3	3,4	-	na	na	-	9,4	22,4	-	na	na	-	32,1	19,0	-
A2306	Tedesco-Silva 2007	CsA _r + EVR 0,75 mg bid dostosowane do >3 ng/ml (n=112)	CsA _r + EVR 1,5 mg bid dostosowane do >3 ng/ml (n=125)	-	0,9 [#]	3,2	-	10,7	10,4	-	na	na	-	na	na	-	16,1 [#]	8,0	-
A2307	Tedesco-Silva 2007	CsA _r + EVR 0,75 mg bid dostosowane do >3 ng/ml (bazyliksymab) (n=117)	CsA _r + EVR 1,5 mg bid dostosowane do >3 ng/ml (bazyliksymab) (n=139)	-	2,6 [#]	2,2	-	8,6	8,6	-	na	na	-	na	na	-	12,8 [#]	12,9	-
B2309	Tedesco-Silva 2010	CsA _r + EVR 0,75 mg bid dostosowane do 3-8 ng/ml (bazyliksymab) (n=277)	CsA _r + EVR 1,5 mg bid dostosowane do 3-8 ng/ml (bazyliksymab) (n=279)	CsA _r + MPA 720 mg bid (bazyliksymab) (n=277)	2,9	2,1	12,5	5,1	7,9	7,0	9,1	12,9	7,3	44,9	43,2	39,6	na	na	na
EVLEC	Salvadori 2009	CsA _r + EVR _s (bazyliksymab) (n=143)	CsA _{vl} + EVR _h (bazyliksymab) (n=144)	-	na	na	-	2,1	4,9	-	na	na	-	na	na	-	11,2	9,9	-
A2420	Dantal 2010	CsA _r + EVR 0,75 mg bid dostosowane do 3-8 ng/ml (bazyliksymab) (n=65)	CsA _r + MPA → EVR 0,75 mg bid dostosowane do 3-8 ng/ml (bazyliksymab) (n=74)	-	1,5	6,8	-	na	na	-	12,3	9,5	-	40,0	56,8	-	na	na	-
CRAD US09	Chan 2008	TAC _r + EVR 1,5 mg bid dostosowane do 3-12 ng/ml (bazyliksymab) (n=49)	TAC _r + EVR 1,5 mg bid dostosow. do 3-12 ng/ml (bazyliksymab) (n=43)	-	na	na	-	38	24	-	0,0	2,3	-	47,0	20,9	-	36,7	30,2	-
ASSET	Hene 2010	TAC _{r-vl} + EVR 1,5 mg bid dostosowane do 3-8 ng/ml (bazyliksymab) (n=107)	TAC _r + EVR 1,5 mg bid dostosowane do 3-8 ng/ml (bazyliksymab) (n=117)	-	1,8	2,8	-	17,8	20,5	-	11,0	7,6	-	23,9	23,5	-	15,6	16,0	-

Uwagi: #Częstości występowania po 6 miesiącach. Definicje i kryteria tych zdarzeń różnią się między badaniami. B201, B251 i B156: częstości występowania po 3 latach; w innych badaniach częstości występowania określono po roku. *p<0,05 w porównaniu z EVR 0,75 bid.

CMV - cytomegalowirus (*cytomegalovirus*); **NODAT** - nowo rozpoznana cukrzyca po przeszczepieniu (*new-onset diabetes after transplantation*); **EVR** - ewerolimus; **CsAf** - pełna ekspozycja na cyklosporynę (*full cyclosporine exposure*); **CsAr** - obniżona ekspozycja na cyklosporynę (*reduced cyclosporine exposure*); **CsAvl** - bardzo niska ekspozycja na cyklosporynę (*very low cyclosporine exposure*); **EVRs** - standardowa ekspozycja na EVR (*standard EVR exposure*); **EVRh** - wysoka ekspozycja na EVR (*high EVR exposure*); **TACf** - pełna ekspozycja na takrolimus (*full tacrolimus exposure*); **TACr** - obniżona ekspozycja na takrolimus (*reduced tacrolimus exposure*); **TACr-vl** - obniżona do bardzo niskiej ekspozycja na takrolimus (*reduced to very low tacrolimus exposure*); **MPA** - kwas mykofenolowy (*mycophenolic acid*); **MMF** - mykofenolan mofetylu (*mycophenolate mofetil*); **MPA** - kwas mykofenolanowy (*mycophenolate acid*); **bid** - dwa razy na dobę.

Tabela 25. Bezpieczeństwo i tolerancja schematów zawierających ewerolimus u pacjentów po przeszczepieniu nerki – zestawienie wyników badań 2 (wg Tedesco-Silva 2011)

Badanie	Publikacja	Grupy badane – schematy immunosupresji (n)			Odsetek pacjentów [%]																	
					Niedokrwistość			Leukopenia			Małopłytkowość			Hipercholesterolemia			Hipertroglucydemia			Leki obniżające stężenie lipidów		
					Gr 1	Gr 2	Gr 3	Gr 1	Gr 2	Gr 3	Gr 1	Gr 2	Gr 3	Gr 1	Gr 2	Gr 3	Gr 1	Gr 2	Gr 3	Gr 1	Gr 2	Gr 3
B201	Vitko 2004	CsA _f + EVR 0,75 mg bid (n=194)	CsA _f + EVR 1,5 mg bid (n=198)	CsA _f + MMF 1 g bid (n=196)	27,8	35,9	30,1	10,3	12,1	15,3	10,3	11,6	5,6	23,1	28,8	6,6	5,6	6,6	1,5	64,9	57,6	43,9
B251	Lorber 2005	CsA _f + EVR 0,75 mg bid (n=193)	CsA _f + EVR 1,5 mg bid (n=194)	CsA _f + MMF 1 g bid (n=196)	32,4	39,2	21,4	2,1	na	7,3	na	na	na	30,6	27,3	22,4	72,6	76,4	60,6	72,5	69,1	61,2
B156	Nashan 2004	CsA _f + EVR 1,5 mg bid (bazyliksymab) (n=53)	CsA _f + EVR 1,5 mg bid (bazyliksymab) (n=58)	-	na	na	-	na	na	-	9,4	3,4	-	56,6	32,6	-	11,3	15,5	-	100	83,0	-
A2306	Tedesco-Silva 2007	CsA _r + EVR 0,75 mg bid dostosowane do >3 ng/ml (n=112)	CsA _r + EVR 1,5 mg bid dostosowane do >3 ng/ml (n=125)	-	18,8 [#]	22,4	-	4,5 [#]	4,0	-	3,6 [#]	8,0	-	22,3 [#]	24,8	-	3,6 [#]	8,0	-	58,9 [#]	66,4	-
A2307	Tedesco-Silva 2007	CsA _r + EVR 0,75 mg bid dostosowane do >3 ng/ml (bazyliksymab) (n=117)	CsA _r + EVR 1,5 mg bid dostosowane do >3 ng/ml (bazyliksymab) (n=139)	-	23,9 [#]	29,5	-	3,4 [#]	10,1	-	3,4 [#]	5,8	-	19,0 [#]	20,9	-	5,2 [#]	7,9	-	66,7 [#]	72,7	-
B2309	Tedesco-Silva 2010	CsA _r + EVR 0,75 mg bid dostosowane do 3-8 ng/ml (bazyliksymab) (n=277)	CsA _r + EVR 1,5 mg bid dostosowane do 3-8 ng/ml (bazyliksymab) (n=279)	CsA _f + MPA 720 mg bid (bazyliksymab) (n=277)	25,5	30,9	24,9	1,1	2,5	3,7	0,0	1,1	0,4	15,7	16,5	6,3	4,4	6,1	2,6	64,3	72,3	57,5
EVLEC	Salvadori 2009	CsA _r + EVR _s (bazyliksymab) (n=143)	CsA _{vi} + EVR _h (bazyliksymab) (n=144)	-	48,3	56,3	-	na	na	-	na	na	-	na	na	-	na	na	-	45,1	60,6	-

Badanie	Publikacja	Grupy badane – schematy immunosupresji (n)		Odsetek pacjentów [%]																		
				Niedokrwistość			Leukopenia			Małopłytkowość			Hipercholesterolemia			Hipertrójglicerydemia			Leki obniżające stężenie lipidów			
				Gr 1	Gr 2	Gr 3	Gr 1	Gr 2	Gr 3	Gr 1	Gr 2	Gr 3	Gr 1	Gr 2	Gr 3	Gr 1	Gr 2	Gr 3	Gr 1	Gr 2	Gr 3	
A2420	Dantal 2010	CsA _r + EVR 0,75 mg bid dostosowane do 3-8 ng/ml (bazyliksymab) (n=65)	CsA _f + MPA → EVR 0,75 mg bid dostosowane do 3-8 ng/ml (bazyliksymab) (n=74)	-	43,1	45,9	-	na	na	-	na	na	-	na	na	-	na	na	-	52,3	50,0	-
CRADUS 09	Chan 2008	TAC _r + EVR 1,5 mg bid dostosowane do 3-12 ng/ml (bazyliksymab) (n=49)	TAC _f + EVR 1,5 mg bid dostosowane do 3-12 ng/ml (bazyliksymab) (n=43)	-	10,2	23,3	-	8,2	4,7	-	4,1	9,3	-	10,2	9,3	-	2,0	7,0	-	na	na	-
ASSET	Hene 2010	TAC _{r-vl} + EVR 1,5 mg bid dostosowane do 3-8 ng/ml (bazyliksymab) (n=107)	TAC _r + EVR 1,5 mg bid dostosowane do 3-8 ng/ml (bazyliksymab) (n=117)	-	27,5	23,5	-	na	na	-	na	na	-	21,1	26,1	-	na	na	-	16,5	17,6	-

Uwagi: #p<0,05 w porównaniu z EVR 0,75 bid; #Częstości występowania po 6 m-cach. B201, B251 i B156: częstości występowania po 3 latach; w innych badaniach częstości występowania określono po roku. Definicje i kryteria tych zdarzeń różnią się między badaniami.

EVR - ewerolimus; **CsAf** - pełna ekspozycja na cyklosporynę (*full cyclosporine exposure*); **CsAr** - obniżona ekspozycja na cyklosporynę (*reduced cyclosporine exposure*); **CsAvl** - bardzo niska ekspozycja na cyklosporynę (*very low cyclosporine exposure*); **EVRs** - standardowa ekspozycja na EVR (*standard EVR exposure*); **EVRh** - wysoka ekspozycja na EVR (*high EVR exposure*); **TACf** - pełna ekspozycja na takrolimus (*full tacrolimus exposure*); **TACr** - obniżona ekspozycja na takrolimus (*reduced tacrolimus exposure*); **TACr-vl** - obniżona do bardzo niskiej ekspozycja na takrolimus (*reduced to very low tacrolimus exposure*); **MMF** - mykofenolan mofetylu (*mycophenolate mofetil*); **MPA** - kwas mykofenolanowy (*mycophenolate acid*); **bid** - dwa razy na dobę.

Przeszczepienie serca

Tabela 26. Porównanie bezpieczeństwa schematów opartych na CNI u pacjentów po przeszczepieniu serca na podstawie głównych wyników badań klinicznych: MMF vs EW (wg Dandel 2010)

Punkty końcowe	MMF vs EW (badania krótkoterminowe)
Waskulopatia naczyń wieńcowych w przeszczepionym sercu (CAV)	Obydwa leki efektywne w prewencji CAV [Hunt SA 2008, Lubitz SA 2006, Kaczmarek I. 2006, Hamour IM 2007, Keogh A 2005, Dandel M 2009, Mamelok L 2005, Kobashigawa J 2006, Ye F 2009, Zuckermann AO 2009]
Nowotwory	Brak danych
Niewydolność nerki	Obydwa leki pozwalają na redukcję dawki CsA [Kaczmarek I. 2006, Hosenpud JD 2001, Ye F 2009, Flechner SM 2008, Valantine H 2007, Lyster H 2007, Bestetti R 2006, Zuckermann A 2008, Abdel-Fattah G 2003, Kobashigawa JA 2006, Aliabadi AZ 2007, Roche SL 2008, Aleksic I 2000, Tedoriya T 2002] Ewerolimus może wzmocnić nefrotoksyczność CsA bez redukcji dawki CsA [Mamelok L 2005, Lyster H 2004, Baryalei M 2003]
Infekcje	Mniej wirusowych infekcji ale więcej bakteryjnych i grzybiczych w grupie ewerolimusu [Mamelok L 2005, Kobashigawa J 2006]

Tabela 27. Przegląd głównych nieimmunologicznych działań niepożądanych związanych z długoterminową immunosupresją podtrzymującą u pacjentów po przeszczepieniu serca (wg Dandel 2010)

Nieimmunologiczne działania niepożądane	CsA	TAC	AZA	MMF	EW	SRL	GS
Nefrotoksyczność	Tak	Tak	Nie	Nie (nefroprotekcyjny w schematach zawierających CNI)	Nie (wzmacnia nefrotoksyczne działanie CsA)	Nie (wzmacnia nefrotoksyczne działanie CsA)	Nie
Neurotoksyczność	Tak	Tak	Nieistotne	Nieistotne	Nieistotne	Ni istotne	Labilność emocjonalna
Diabetogenność	Tak (mniej niż TAC)	Tak	Nie	Nie	Możliwe w wyższych dawkach	Możliwe w wyższych dawkach	Tak
Hiperlipidemia	Tak	Tak (mniej niż CsA)	Nie	Nie	Tak	Tak (poważne)	Tak
Nadciśnienie	Tak	Tak (mniej niż CsA)	Nie	Nie	Tak	Tak	Tak
Inne istotne działania niepożądane	Cholestaza Hipertrichoza Hiperkaliemia Rozrost dziąseł	Hiperkaliemia Łysienie	Mielosupresja Hepatotoksyczny	Mielosupresja (mniej niż AZA) Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	Gorsze gojenie ran Anemia, obrzęk Trombocytopenia,	Gorsze gojenie ran Proteinuria Anemia, obrzęk, lung toxicity	Gorsze gojenie ran Retencja wody/soli Osteopenia, zaćma, miopatia proksymalna, niewydolność kory nadnercza, cosmetic effects, upośledzenie, upośledzenie wzrostu

7. Podsumowanie

7.1. Przesłanki finansowania podane w stanowiskach eksperckich

Według stanowiska [REDAKTOWANE] ewerolimus powinien być finansowany ze środków publicznych ponieważ stanowi element podstawowych schematów immunosupresji stosowanych u biorców nerki lub serca. „U części chorych lek może stanowić alternatywę w stosunku do mykofenolanów i jest podstawą leczenia immunosupresyjnego w połączeniu z inhibitorami kalcyneuryny. Posiada też unikalne dodatkowe właściwości - korzystny wpływ na naczynia krwionośne, na nowotworzenie i infekcje niektórymi wirusami, które to kwestie są istotnym problemem w populacji pacjentów po transplantacji. (...) Mając do dyspozycji dwa leki w grupie inhibitorów mTOR (ewerolimus i sirolimus) należy wziąć pod uwagę doniesienia świadczące o możliwej lepszej tolerancji ewerolimusu a także lepszą kontrolę ekspozycji na lek w przypadku ewerolimusu, dzięki krótszemu okresowi półtrwania.” Pan Profesor nie widzi argumentów za niefinansowaniem preparatu.

Według stanowiska [REDAKTOWANE] ewerolimus powinien być finansowany ze środków publicznych. „Lek ten należy do podstawowych leków immunosupresyjnych stosowanych u biorców nerki i serca w zapobieganiu procesowi odrzucania. Obok efektu immunosupresyjnego wykazuje także działanie przeciwnowotworowe, dlatego jest wskazany u biorców z przebyłym lub aktualnym nowotworem.” W stanowisku własnym [REDAKTOWANE] popiera finansowanie wnioskowanej technologii i nie widzi argumentów za niefinansowaniem preparatu.

Według stanowiska [REDAKTOWANE] ewerolimus powinien być dostępny dla biorców przeszczepu nerki i serca. „Przeszczepienie nerki jest zabiegiem przedłużającym życie chorych na schyłkową niewydolność nerek i poprawiającym jego jakość w stosunku do alternatywnej dializoterapii. Ponadto od drugiego roku po zabiegu koszt przeszczepienia jest niższy od kosztów leczenia w programach dializ. Przeszczep serca jest zabiegiem ratującym życie i jego utrata powoduje śmierć pacjenta. Ewerolimus stosowany jest w programach trójlekowej immunosupresji u biorców przeszczepu nerki i serca w połączeniu z inhibitorem kalcyneuryny (cyklosporyna lub tacrolimus) i prednizonem. Podawany jest również w skojarzeniu z mykofenolanami i prednizonem w przypadkach, w których główną przyczyną pogorszenia czynności przeszczepionej nerki jest nefrotoksyczność inhibitora kalcyneuryny. Dalszym zastosowaniem są choroba limfoproliferacyjna, mięsak Kaposiego i inne procesy nowotworowe u biorców przeszczepu nerki, kiedy to ogranicza się leczenie immunosupresyjne do inhibitora mTOR i małej dawki prednizonu.”

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 odrzucenia narządu u dorosłych biorców allogenicznych przeszczepów nerek lub serca, u których istnieje małe lub umiarkowane ryzyko immunologiczne odrzucenia przy wykorzystaniu produktów leczniczych zawierających substancję czynną ewerolimus (m.in. Certican®) – na podstawie art. 31e ust. 1, art.31f ust. 5 oraz art.31h ustawy o świadczeniach zdrowotnych finansowanych ze środków publicznych.

W piśmie z dnia 12.09.2011 r. (wpłynęło do agencji 15.09.2011) znak MZ-PLA-460-12508-5/GB/11 Minister Zdrowia przesunął wskazany termin realizacji zlecenia na 2 miesiące od momentu otrzymania

analiz. Pismem z dnia 23.09.2011 (wpłynęło do Agencji 27.09.2011) znak MZ-PLA-460-12508-6/GB/11 Minister Zdrowia wyraził zgodę na ograniczenie zakresu analiz do skróconej analizy efektywności klinicznej i bezpieczeństwa m.in. dla preparatu Certican® ze względu na niedostarczenie aktualnych analiz przez podmiot odpowiedzialny.

Według Charakterystyki Produktu Leczniczego Certican jest stosowany „w profilaktyce odrzucenia narządu u dorosłych biorców allogenicznych przeszczepów nerek lub serca, u których istnieje małe lub umiarkowane ryzyko immunologiczne odrzucenia.”

Rekomendacje

Odnaleziono 8 rekomendacji klinicznych: polską PTT, wytyczne amerykańskie KDIGO oraz ISHLT, rekomendacje brytyjskie University of Birmingham (2008, 2010), wytyczne European Association of Urology, a także rekomendację kanadyjską (CCS) i francuską (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. Zdaniem [REDAKTOWANE] natomiast inhibitory mTOR są lekami immunosupresyjnymi stosowanymi najrzadziej. Jedną z rekomendacji klinicznych była negatywna. W rekomendacji tej zwrócono 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. Odnaleziona rekomendacja finansową (francuska HAS) była pozytywna i odnosi się do stosowania Certicanu w skojarzeniu z cyklosporyną w mikroemulsji i kortykosteroidami w profilaktyce odrzucania przeszczepu u dorosłych biorców allogenicznych przeszczepów nerek lub serca, u których istnieje małe lub umiarkowane ryzyko immunologiczne odrzucania.

Analiza efektywności klinicznej

Analiza porównawcza efektywności klinicznej ewerolimusu w skojarzeniu z cyklosporyną i kortykosteroidami z mykofenolanem mofetylu w leczeniu pacjentów po transplantacji nerek wykazała:

- **istotne statystycznie większe ryzyko niepowodzenia terapii** (definiowanej jako utrata przeszczepu, śmierć, utrata z okresu obserwacji – *Vitko 2004*) u pacjentów leczonych ewerolimusem w dawce 3 mg/dzień niż u chorych stosujących mykofenolan mofetylu w 36 miesięcznym okresie obserwacji (OR= 1,73 [1,03; 2,95]).
- **istotne statystycznie większe ryzyko wystąpienia podwyższonego stężenia kreatyniny w surowicy krwi** u pacjentów przyjmujących ewerolimus w dawce 1,5mg (OR=1,69 [1,24; 2,29]) i 3 mg na dzień (OR= 2,14 [1,58; 2,92]) w porównaniu do chorych leczonych mykofenolanem mofetylu w 36 miesięcznym okresie obserwacji (*Lorber 2005 i Vitko 2004*).
- **istotną statystycznie różnicę na korzyść mykofenolanu mofetylu** w odniesieniu do **średniej wartości klirensu kreatyniny** po 12 miesięcznym okresie obserwacji (WMD -7 [-10,89;-3,11]) oraz po 36 miesięcznym okresie obserwacji (MD -7 [-11,66; -2,34]).

Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy interwencjami EW 1,5 oraz EW 3,0 vs MMF w odniesieniu do następujących punktów końcowych: **niepowodzenie terapii** (definiowanej jako: BPAR1, utrata przeszczepu, śmierć, utrata z okresu obserwacji), **ostre odrzucenie przeszczepu potwierdzone biopsją, utrata przeszczepu, zgon, przewlekła nefropatia potwierdzona biopsją, ostre odrzucenie przeszczepu leczone przeciwciałami** (w badaniu *Lorber 2005* zaobserwowano istotne statystycznie większe ryzyko wystąpienia tego punktu końcowego w grupie ewerolimusu w dawce 1,5 mg/dzień dla 12 i 36 miesięcznego okresu obserwacji jednak wynik metaanalizy nie wykazał istotnych statystycznie różnic pomiędzy badanymi grupami).

Nie zaobserwowano znamienych różnic pomiędzy interwencjami dla dawek EW 1,5 oraz EW 3,0 w odniesieniu do **ryzyka niepowodzenia terapii (definiowanej jako utrata przeszczepu, śmierć, utrata z okresu obserwacji)** analizowanego w 12 miesięcznym okresie obserwacji.

Nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupą przyjmującą ewerolimus w dawce **1,5 mg/dzień** a grupą przyjmującą mykofenolan mofetylu w odniesieniu do ryzyka **niepowodzenie terapii** (definiowanej jako utrata przeszczepu, śmierć, utrata z okresu obserwacji – *Vitko 2004*) oraz dla **dawek 1,5 mg/dzień i 3,0 mg/dzień** w odniesieniu do ryzyka **utrata pacjentów z okresu obserwacji** w 36 miesięcznym okresie obserwacji.

Nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic w średnim klirensie kreatyniny oraz w średnich zmianach stężenia kreatyniny dla porównania ewerolimusu w dawce 1,5 mg/dzień po 12 miesięcznym i 36 miesięcznym okresie obserwacji.

Do analizy efektywności klinicznej ewerolimusu (EW) w skojarzeniu z cyklosporyną i kortykosteroidami w porównaniu z azatiopryną (AZA) w leczeniu pacjentów po transplantacji serca włączono pierwotne, randomizowane, wielośrodkowe badanie kliniczne *Eisen 2003* z 2 letnim okresem obserwacji.

Analiza efektywności klinicznej 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 EW;
- **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 EW 3mg/dzień vs AZA.

Nie zaobserwowano statystycznie istotnych różnic pomiędzy interwencjami EW 1,5 oraz EW 3,0 vs AZA w przypadku punktów końcowych: ostre odrzucenie przeszczepu z niestabilnością hemodynamiczną, ostre odrzucenie przeszczepu leczone przeciwciałami, utrata przeszczepu, zgonu, utrata pacjentów z okresu obserwacji dla 12- i 24-miesięcznych okresów obserwacji.

Bezpieczeństwo

U pacjentów po przeszczepieniu nerki przyjmujących schematy oparte na CsA(+GS), dla porównania EW vs MMF wyniki metaanalizy badań RCT *Lorber 2005* i *Vitko 2004* wykazały następujące istotne statystycznie różnice w przypadku poszczególnych punktów końcowych:

- **rezygnacja z leczenia ogółem:** w grupie EW **wyższy odsetek** pacjentów w rocznym (EW dawka 3,0 mg/dzień) i 3-letnim (EW dawki 1,5 i 3,0 mg/dzień) okresie obserwacji.
- **infekcja CMV:** w grupie EW **niższy odsetek** pacjentów w 3-letnim (EW dawka 3,0 mg/dzień) okresie obserwacji.
- **zespół limfoproliferacyjny:** w grupie EW **wyższy odsetek** pacjentów w 3-letnim (EW dawka 1,5 mg/dzień) okresie obserwacji.
- **torbiel chłonna:** w grupie EW **wyższy odsetek** pacjentów w 3-letnim (EW dawka 3,0 mg/dzień) okresie obserwacji.
- **obrzęki obwodowe:** w grupie EW **wyższy odsetek** pacjentów w 3-letnim (EW dawka 3,0 mg/dzień) okresie obserwacji.

Wyniki metaanalizy nie wykazały istotnych statystycznie różnic pomiędzy interwencjami w odniesieniu do następujących punktów końcowych: rezygnacja z leczenia ogółem (EW 1,5) w rocznym okresie obserwacji, infekcje CMV (EW 1,5), obrzęki (EW 1,5 i 3,0), obrzęki obwodowe (EW 3,0), infekcje dróg moczowych (EW 1,5 i 3,0), anemia (1,5 i 3,0), nowotwory (1,5 i 3,0), torbiel chłonna (EW 1,5), biegunka (EW 1,5 i 3,0) w 3 letnim okresie obserwacji.

Ponadto w badaniu *Vitko 2004* odnotowano w grupie ewerolimusu istotny statystycznie : niższy odsetek poważnych infekcji wirusowych (EW 1,5) i niższy odsetek infekcji CMV (EW 1,5 i EW 3,0) w rocznym okresie obserwacji, niższy odsetek infekcji wirusowych (EW 1,5 i EW 3,0), wyższy odsetek przypadków

rezygnacji z leczenia z powodu działań niepożądanych (EW 3,0) oraz braku skuteczności (EW 1,5) wyższy odsetek poważnych działań niepożądanych nieprowadzących do zgonu (EW 3,0) w 3 letnim okresie obserwacji. Nie odnotowano znamienych różnic pomiędzy interwencjami w odniesieniu do ryzyka wystąpienia: poważnych infekcji wirusowych (EW 3,0), infekcji Candida (EW 1,5 i EW 3,0), infekcji *Pneumocystis carini* (EW 1,5 i EW 3,0), nadciśnienia (EW 1,5 i EW 3,0), zaparcia (EW 1,5 i EW 3,0) w rocznym okresie obserwacji oraz infekcji bakteryjnych (EW 1,5 i EW 3,0), infekcji grzybiczych (EW 1,5 i EW 3,0), rezygnacji z leczenia z powodu działań niepożądanych (EW 1,5) lub braku skuteczności (EW 3,0), rezygnacji z leczenia z powodu odchyłań w wynikach laboratoryjnych (EW 1,5 i 3,0), poważnych działań niepożądanych nieprowadzących do zgonu (EW 1,5) w 3 letnim okresie obserwacji.

Wyniki badania *Lorber 2005* wykazały w grupie ewerolimusu istotne statystycznie: większe ryzyko występowania gorączki (EW 3,0) i mniejsze ryzyko hipokalemii (EW 1,5). Nie odnotowano znamienych różnic pomiędzy interwencjami w odniesieniu do ryzyka wystąpienia: hiperkalemii (EW 3,0), gorączki (EW 1,5), zespołu hemolityczno-mocznicowego (EW 1,5 i EW 3,0), działań niepożądanych mających prawdopodobny związek z leczeniem (EW 1,5 i EW 3,0) w 3 letnim okresie obserwacji.

Wśród działań niepożądanych związanych z **odchyleniami w wynikach laboratoryjnych** analiza bezpieczeństwa wykazała w **grupie leczonej ewerolimusem** w porównaniu do grupy przyjmującej mykofenolan mofetylu **istotne statystycznie**:

- **większe ryzyko hipercholesterolemii** (EW 1,5 i EW 3,0) w rocznym okresie obserwacji
- **większe ryzyko hiperlipidemii** (EW 1,5 i EW 3,0) w rocznym okresie obserwacji
- **większe ryzyko proteinurii > 300 mg/dzień** (EW 1,5 i EW 3,0) w 3 letnim okresie obserwacji
- **większe ryzyko proteinurii > 1000 mg/dzień** (EW 1,5) w 3 letnim okresie obserwacji
- **większe ryzyko wzrostu poziomu cholesterolu $\geq 9,1$ mmol/l** (EW 1,5 i EW 3,0) w 3 letnim okresie obserwacji
- **mniejsze ryzyko wystąpienia podwyższonego poziomu leukocytów** (EW 1,5 i EW 3,0) w 3 letnim okresie obserwacji
- **mniejsze ryzyko wystąpienia obniżonego poziomu leukocytów (EW 1,5)** w 3 letnim okresie obserwacji
- **większe ryzyko wzrostu poziomu trójglicerydów $\geq 8,5$ mmol/L (EW 3,0)** w 3 letnim okresie obserwacji.

Nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy ewerolimusem w dawce 1,5 mg/dzień i 3,0 mg/dzień i mykofenolanem mofetylu w odniesieniu do ryzyka wzrostu poziomu trójglicerydów $\geq 8,5$ mmol/L w rocznym okresie obserwacji.

Dla 3 letniego okresu obserwacji nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy ewerolimusem i mykofenolanem mofetylu w odniesieniu do: ryzyka wystąpienia proteinurii > 500 mg/dzień, trombocytopenii, hipercholesterolemii, hiperlipidemii dla dawki 1,5 mg/dzień i 3,0 mg/dzień ewerolimusu, ryzyka wzrostu poziom trójglicerydów $\geq 8,5$ mmol/L dla dawki 1,5 mg/dzień ewerolimusu oraz ryzyka wystąpienia proteinurii > 1000 mg/dzień i obniżonego poziomu leukocytów dla dawki 3,0 mg/dzień ewerolimusu.

Analizę bezpieczeństwa ewerolimusu (EW) w skojarzeniu z cyklosporyną i kortykosteroidami w porównaniu z azatiopryną (AZA) przeprowadzono na podstawie badania *Eisen 2003* pod kątem rezygnacji z leczenia, wystąpienia działań niepożądanych oraz odchyłań w wynikach laboratoryjnych.

Analiza bezpieczeństwa dla 12 miesięcznego okresu obserwacji wykazała:

- **istotne statystycznie mniejsze ryzyko rezygnacji z powodu braku skuteczności** w grupie pacjentów stosujących EW w dawce 3mg/dzień;
- **istotne statystycznie większe ryzyko rezygnacji z przyjmowania leku** w grupie leczonej EW w dawce 3mg/dzień,
- **istotne statystycznie większe ryzyko rezygnacji z powodu działań niepożądanych** w grupie leczonej EW w dawce 3mg/dzień,

- **istotne statystycznie większe ryzyko** wystąpienia **poważnych działań niepożądanych nieprowadzące do zgonu** w grupie leczonej EW w dawce 3mg/dzień,
- **istotne statystycznie większe ryzyko** wystąpienia **infekcji bakteryjnych** w grupie leczonej EW dla dawkach 1,5 i 3,0 mg/dzień;
- **istotne statystycznie mniejsze ryzyko** wystąpienia **infekcji wirusowych** oraz **infekcji wirusem CMV** w tej grupie dla dawek 1,5 mg/dzień i 3,0 mg/dzień EW.

Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy interwencjami w odniesieniu do następujących punktów końcowych: rezygnacja z przyjmowania leku, rezygnacja z powodu działań niepożądanych, rezygnacja z powodu braku skuteczności, poważne działania niepożądane nieprowadzące do zgonu oraz infekcje bakteryjne dla porównania EW 1,5 mg/dzień vs AZA, a także dla punktów końcowych: rezygnacja z powodu odchyień w wynikach laboratoryjnych, utrata pacjentów z okresów obserwacji, infekcje ogółem, infekcje grzybicze, aspergilloza, kandydoza i nowotwory dla obu dawek ewerolimusu w porównaniu z azatiopryną.

Analiza bezpieczeństwa dla 24 miesięcznego okresu obserwacji wykazała:

- **istotne statystycznie większe ryzyko rezygnacji z przyjmowania leku** w grupie leczonej EW w dawce 3mg/dzień;
- **istotne statystycznie większe ryzyko rezygnacji z powodu działań niepożądanych** w grupie leczonej EW w dawce 3mg/dzień;
- **istotne statystycznie większe ryzyko** wystąpienia **poważnych działań niepożądanych nieprowadzących do zgonu** w grupie leczonej EW w dawce 3mg/dzień;
- **istotne statystycznie większe ryzyko** wystąpienia **działań niepożądanych związanych z zastosowanym lekiem** dla dawki 3,0 mg/dzień EW;
- **istotne statystycznie większe ryzyko** wystąpienia **zapalenia płuc** dla dawek EW 1,5 i 3,0 mg/dzień;
- **istotne statystycznie mniejsze ryzyko** wystąpienia **infekcji wirusem CMV** dla dawek EW 1,5 i 3,0 mg/dzień;
- **istotne statystycznie mniejsze ryzyko rezygnacji z powodu braku skuteczności** w grupie leczonej EW w dawce 3,0 mg/dzień.

Dodatkowo, autorzy badania *Eisen 2003* dokonali oceny waskulopatii naczyń wieńcowych przeszczepionego serca po 12 i 24 miesiącach obserwacji. Wykazano znaczącą różnicę w zwiększaniu się MIT pomiędzy osobami przyjmującymi EW a chorymi otrzymującymi AZA zarówno po 12 jak i 24 miesiącach obserwacji. Odnotowano większy odsetek pacjentów u których wystąpiły incydenty waskulopatii po przeszczepie serca grupie leczonej AZA w porównaniu do grupy otrzymującej EW 1,5 mg i 3 mg/dzień dla obydwu okresów obserwacji.

Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy interwencjami w odniesieniu do następujących punktów końcowych: rezygnacja z przyjmowania leku, rezygnacja z powodu działań niepożądanych, rezygnacja z powodu braku skuteczności, poważne działania niepożądane nieprowadzące do zgonu oraz działania niepożądane związane z zastosowanym lekiem dla porównania EW 1,5 mg/dzień vs AZA, a także dla punktów końcowych: rezygnacja z badania ogółem, rezygnacja z powodu odchyień w wynikach laboratoryjnych, utrata pacjentów z okresu obserwacji, infekcje ogółem, infekcje górnych dróg oddechowych, infekcje układu moczowego oraz infekcje wirusem Herpes simplex dla obu dawek EW w porównaniu z AZA.

Ocena bezpieczeństwa dotycząca **odchylenia w wynikach laboratoryjnych w 12-miesięcznym okresie obserwacji** wykazała statystycznie istotne większe ryzyko wystąpienia w grupie leczonej EW: **poziomu trójglicerydów $\geq 4,5$ mmol/l** oraz **poziomu cholesterolu $\geq 6,2$ mmol/l** dla obu dawek EW. W 24-miesięcznym okresie obserwacji wykazano statystycznie istotne większe ryzyko wystąpienia w grupie leczonej EW: **hipertrójglicyrydemii** dla EW w dawce 1,5mg/dzień oraz **hipercholesterolemii** dla obu dawek EW

8. Piśmiennictwo

1. Cibrik, D., Arcona, S., Vasquez, E., Baillie, G.M., and Irish, W. (2011): Long-term experience with everolimus in kidney transplantation in the United States. *Transplant Proc.*, 43:2562-2567.
2. Cooper JE, Christians U, Wiseman AC: Everolimus in kidney transplantation. *Transplant Research and Risk Management* 2011;3 97–112.
3. Dandel M, Lehmkuhl HB, Knosalla Ch, Hetzer R: Impact of different long-term maintenance immunosuppressive therapy strategies on patients' outcome after heart transplantation *Transplant Immunology* 23 (2010) 93–103.
4. Denfield SW: Strategies to Prevent Cellular Rejection in Pediatric Heart Transplant Recipients. *Pediatr Drugs* 2010; 12 (6): 391-403.
5. Eisen H Long-term cardiovascular risk in transplantation insights from the use of everolimus in heart transplantation. *Nephrol Dial Transplant*. 2006 Jul; 21 Suppl 3: 9–13.
6. 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.
7. Errasti P., et al. Pneumonitis Associated With Mammalian Target of Rapamycin Inhibitors in Renal Transplant Recipients: A Single-Center Experience. *Elsevier Transplantation Proceedings*, 42, 3053–3054 (2010)
8. European Association of Urology (EAU). Guidelines on Renal Transplantation. Marzec 2009. http://www.uroweb.org/fileadmin/tx_eauguidelines/2009/Full/Renal_Transplant.pdf
9. Farsetti S, Zanazzi (2010): Lower Homocysteine Levels in Renal Transplant Recipients Treated With Everolimus: A Possible Link With A Decreased Cardiovascular Risk? *Transplantation Proceedings*, 42:1381-1382.
10. Haddad H, Isaac D, Legare JF, Pflugfelder P, Hendry P, Chan M, Cantin B, Giannetti N, Zieroth S, White M: Canadian Cardiovascular Society Consensus, Conference update on cardiac transplantation 2008: Executive Summary. *Can J Cardiol* Vol 25 No 4 April 2009. http://www.ccs.ca/download/consensus_conference/consensus_conference_archives/2009_CardiacTransplantationUpdate.pdf
11. Haute Autorité de Santé (HAS). Examen du dossier des spécialités inscrites pour une durée de 5 ans à compter du 3 octobre 2005 (JO du 13 octobre 2005). 21 lipiec 2010. http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2010-08/certican_-_ct-8150.pdf
12. ██████████ Profilaktyka ostrego odrzucenia przeszczepu u dorosłych pacjentów, którzy otrzymali allogeniczny przeszczep nerki przy wykorzystaniu produktu leczniczego acidum mycophenolicum (Myfortic®). Analiza efektywności klinicznej i bezpieczeństwa. Raport AOTM-OT-0352. Warszawa, grudzień 2011
13. ██████████ Profilaktyka odrzucenia przeszczepu u dorosłych biorców allogenicznych przeszczepów nerek, obarczonych małym lub umiarkowanym ryzykiem immunologicznym odrzucenia przy wykorzystaniu produktów leczniczych zawierających substancje czynną sirolimus (Rapamune®). Raport AOTM-OT-0355. Warszawa, listopad 2011
14. ██████████ Profilaktyka ostrego odrzucenia przeszczepu u pacjentów, którzy otrzymali allogeniczny przeszczep nerki, serca lub wątroby przy wykorzystaniu produktów leczniczych zawierających mykofenolan mofetilu (CellCept®). Skrócona analiza efektywności klinicznej i bezpieczeństwa. raport AOTM-OT-0353. Warszawa, listopad 2011
15. Kurnatowska I., et al. Everolimus-related pulmonary toxicity in a kidney transplant recipient—diagnosis and management. *Nephrology Dialysis Transplantation Plus* 2010 3: 181-184.
16. 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.
17. National Horizon Scanning Centre (NHSC), University of Birmingham. Everolimus (Certican) for adult patients receiving an allogeneic liver transplant – first line. 1 wrzesień 2010. <http://www.nhsc-healthhorizons.org.uk/topics/everolimus-certican-for-prevention-of-organ-reject/>
18. National Horizon Scanning Centre (NHSC), University of Birmingham. Everolimus (Certican) for renal and cardiac transplantation - prophylaxis of rejection. 1 sierpień 2008. <http://www.nhsc-healthhorizons.org.uk/topics/everolimus-certican-for-renal-and-cardiac-transpla/>
19. Polskie Towarzystwo Transplantacyjne (PTT). ZALECENIA DOTYCZĄCE LECZENIA IMMUNOSUPRESYJNEGO PO PRZESZCZEPNIENIU NARZĄDÓW UNACZYNIONYCH. Grudzień 2010. www.p-t-t.org/pdf/zalecenia/zalecenia_immunosupresja_2010.pdf
20. Prescrire. évérolimus (Certican°) GREFFES : PAS MIEUX QUE LE SIROLIMUS (LA REVUE PRESCRIRE MAI 2005/TOME 25 N° 261). 2005.

- <http://www.prescrire.org/Fr/Login.aspx?ReturnUrl=/Fr/78AB91AB8540F6A3F4281FF1DBFBD647/Download.aspx>
21. Prescrire. ÉVÉROLIMUS: EN VILLE ET REMBOURSABLE (LA REVUE PRESCRIRE FÉVRIER 2006/TOME 26 N° 269). 2006.
<http://www.prescrire.org/Fr/Login.aspx?ReturnUrl=/Fr/DB2D56837BD9CE81272469F3E6759767/Download.aspx>
 22. Signorell, J., Hunziker, T., Martinelli, M., Koestner, S.C., and Mohacsi, P.J. (2010): Recurrent non-melanoma skin cancer: remission of field cancerization after conversion from calcineurin inhibitor- to proliferation signal inhibitor-based immunosuppression in a cardiac transplant recipient. *Transplant.Proc.*, 42:3871-3875.
 23. Taylor D et al. Task Force 2: Immunosuppression and Rejection (Nov. 8, 2010). Guidelines for the care of heart transplant recipients. The International Society for Heart & Lung Transplantation (ISHLT).
http://www.isHLT.org/ContentDocuments/ISHLT_GL_TaskForce2_110810.pdf
 24. Tedesco-Silva H, Felipe CR, de Sandes TV, Cristeli FMP, Rodrigues CA, Osmar JOO Pestana: Impact of everolimus: update on immunosuppressive therapy strategies and patient outcomes after renal transplantation *Transplant Research and Risk Management* 2011:3 9–29.
 25. Valantine H. Zuckermann A. From clinical trials to clinical practice: an overview of Certican (everolimus) in heart transplantation *J Heart Lung Transplant*. 2005 Apr; 24 (4 Suppl): S185-90; discussion S210–1.
 26. Vandewiele B., et al. Diffuse Alveolar Hemorrhage Induced by Everolimus. *Official journal of the American College of Chest Physicians*. *Chest* 2010;137:456-459.
 27. Vigano M, Tuzcu M, Benza R i wsp. Prevention of acute rejection and allograft vasculopathy by everolimus in cardiac transplants recipients: a 24-month analysis. *J Heart Lung Transplant*. 2007 Jun; 26 (6): 584–92.
 28. 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.
 29. Vitko S, Margreiter R, Weimar W i wsp. Three-year efficacy and safety results from a study of everolimus versus mycophenolate mofetil in de novo renal transplant patients. *Am J Transplant*. 2005 Oct; 5 (10): 2521–30.
 30. Yilmaz, V.T., Kocak, H., Avci, A.B., Salim, O., Ersoy, F.F., and Suleymanlar, G. (2011): Thrombotic thrombocytopenic purpura associated with everolimus use in a renal transplant patient. *Int.Urol.Nephrol.*, 43:581-584.
 31. Zuckermann, A., Arizon, J.M., Dong, G., Eisen, H.J., Kobashigawa, J., Lehmkuhl, H., Ross, H., Pelligrini, C., Wang, S.S., and Barten, M.J. (2011): Impact of de novo everolimus-based immunosuppression on incisional complications in heart transplantation. *Transplantation*, 92:594-600

9. Załączniki

- AW-1. Charakterystyka Produktu Leczniczego Certican® (tabletki)
- AW-2. Charakterystyka Produktu Leczniczego Certican® (zawiesina)
- AW-3. Korespondencja z MZ
- AW-4. Stanowisko eksperckie ██████████ – 15.10.2011
- AW-5. Stanowisko eksperckie ██████████ – 17.11.2011
- AW-6. Stanowisko eksperckie ██████████ – 20.11.2011
- AW-7. Korespondencja z firmą Novartis
- AW-8. Rekomendacja kliniczna Polska PTT 2010
- AW-9. Rekomendacja kliniczna Medycyna Praktyczna 2010
- AW-10. Rekomendacja kliniczna EAU 2009
- AW-11. Rekomendacja kliniczna NHSC 2010
- AW-12. Rekomendacja kliniczna NHSC 2008
- AW-13. Rekomendacja kliniczna Francja Prescrire 2005
- AW-14. Rekomendacja kliniczna ISHLT 2010
- AW-15. Rekomendacja kliniczna KDIGO 2009
- AW-16. Rekomendacja kliniczna CCS 2008
- AW-17. Rekomendacja finansowa Francja HAS 2010
- AW-18. Przegląd Tedesco-Silva 2011
- AW-19. Przegląd Cooper 2011
- AW-20. Przegląd Denfield 2010
- AW-21. Przegląd Dandel 2010
- AW-22. Analiza kliniczna Producenta
- AW-23. Publikacje włączone do analizy klinicznej producenta