



Agencja Oceny Technologii Medycznych
Wydział Oceny Technologii Medycznych

**Profilaktyka odrzucenia przeszczepu u biorców
allogenicznych przeszczepów nerek lub wątroby
oraz leczenie w przypadkach odrzucenia
przeszczepu allogenicznego opornego na terapie
innymi immunosupresyjnymi produktami
leczniczymi u dorosłych pacjentów przy
wykorzystaniu produktu leczniczego
takrolimus (Advagraf®)**

ocena efektywności klinicznej i bezpieczeństwa

Raport Nr: AOTM-OT-0356

Warszawa, styczeń 2012

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

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

W toku prac występowało o opinię do następujących ekspertów klinicznych:

[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]

Otrzymano opinie od ekspertów, których nazwiska są pogrubione.

Następujący eksperci zadeklarowali brak konfliktu interesów.

[REDAKTOWANE]

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

[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]

Zastosowane skróty:

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

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

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

AZA – azatiopryna

CNI – inhibitory kalcyneuryny

CsA – cyklosporyna

CsA ME – cyklosporyna w postaci mikroemulsji

CsA nME – postać standardowa cyklosporyny

EVERL – everolimus

GS – glikokortykosteroidy

MMF – mykofenolan mofetylu

MP – metylprednizolon

MPS – mykofenolan sodu

SRL – sirolimus

TAC – takrolimus

TAC BID – takrolimus o standardowym uwalnianiu (podawany 2x dziennie), Prograf®

TAC QD – takrolimus o przedłużonym uwalnianiu (podawany raz dziennie), Advagraf®

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.....	8
2.2. Opis świadczenia opieki zdrowotnej	9
2.2.1. Wpływ świadczenia na stan zdrowia obywateli	9
2.2.2. Opis świadczeń alternatywnych.....	9
2.2.3. Liczebność populacji wnioskowanej	12
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 wnioszek.....	15
2.3.1.4. Wskazania, w których stosowanie technologii jest akceptowalne klinicznie	15
2.3.1.5. Dotychczasowe postępowanie administracyjne w Polsce z technologią wnioskowaną	16
2.3.2. Komparatory	16
2.3.2.1. Interwencje stosowane obecnie w Polsce w danej chorobie, stanie zdrowia lub wskazaniu	16
2.3.2.2. Interwencje, które zgodnie z aktualną wiedzą medyczną mogą zastąpić wnioskowaną interwencję	17
2.3.2.3. Najtańsza interwencja stosowana w danej chorobie, stanie zdrowia lub wskazaniu w Polsce	18
2.3.2.4. Najskuteczniejsza interwencja stosowana w danej chorobie, stanie zdrowia lub wskazaniu w Polsce.....	18
2.3.2.5. Interwencja rekomendowana w wytycznych postępowania klinicznego w danej chorobie, stanie zdrowia lub wskazaniu w Polsce	19
2.3.2.6. Interwencje podlegające wcześniej ocenie w Agencji, które wiążą się merytorycznie z dokonywaną oceną.....	19
3. Opinie ekspertów	21
4. Rekomendacje dotyczące technologii wnioskowanej.....	23
4.1. Rekomendacje kliniczne	24
4.2. Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych	25
5. Finansowanie ze środków publicznych	27
5.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce	27
5.2. Stan finansowania technologii wnioskowanej ze środków publicznych w innych krajach	32
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.....	34
6.1.3. Wyniki analizy klinicznej	35
6.1.3.1. Skuteczność (efektywność) kliniczna	35
6.1.3.1.1. Informacje z raportu	35
6.1.3.1.2. Inne odnalezione informacje.....	37

6.1.3.2.	Bezpieczeństwo	37
6.1.3.2.1.	Informacje z raportu	40
6.1.3.2.1.	Inne odnalezione informacje.....	44
7.	Podsumowanie.....	45
7.1.	Przesłanki finansowania podane w stanowiskach eksperckich.....	45
7.2.	Kluczowe informacje i wnioski z raportu	46
8.	Piśmiennictwo	49
9.	Załączniki	50

1. Podstawowe informacje o wniosku

Data wpłynięcia zlecenia do AOTM (RR-MM-DD) i znak pisma zlecającego 10-04-02 MZ-PL-460-8365-232/GB/10

Termin wydania rekomendacji na zlecenie Ministra Zdrowia (RR-MM-DD) 01.02.2012 r. (2 miesiące od otrzymania analiz tj. od 01.12.2011 r.)

Pełna nazwa świadczenia opieki zdrowotnej (z pisma zlecającego)

profilaktyka odrzucenia przeszczepu u biorców allogenicznych przeszczepów nerek lub wątroby oraz leczenie w przypadkach odrzucenia przeszczepu allogenicznego opornego na terapię innymi immunosupresyjnymi produktami leczniczymi u dorosłych pacjentów przy wykorzystaniu produktu leczniczego takrolimus (Advagraf®)

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
- 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)

-

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

-

Data sporządzenia wniosku

-

Wykaz załączonych do wniosku dokumentów potwierdzających zasadność wniosku

-

Wnioskowana technologia medyczna:

takrolimus (Advagraf®)

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

Profilaktyka odrzucenia przeszczepu u biorców allogenicznym przeszczepów nerek lub wątroby oraz leczenie w przypadkach odrzucenia przeszczepu allogenicznego opornego na terapię innymi immunosupresyjnymi produktami leczniczymi u dorosłych pacjentów przy wykorzystaniu produktu leczniczego takrolimus (Advagraf®)

Wnioskodawca (pierwotny):

Minister Zdrowia

Podmiot odpowiedzialny dla wnioskowanej technologii:

Astellas Pharma Sp. z o.o.

ul. Poleczki 21

02-822 Warszawa

Podmioty odpowiedzialne dla komparatorów:

1. Takrolimus o standardowym uwalnianiu:
PROGRAF - ASTELLAS PHARMA SP. Z O.O., POLSKA
2. Cyklosporyna:
EQUORAL - TEVA PHARMACEUTICALS POLSKA SP. Z O. O., POLSKA
SANDIMMUN NEORAL - NOVARTIS PHARMA GMBH, NIEMCY

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

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

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

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

Źródło: Myśliwiec M., Rutkowski B., Wańkiewicz Z., Durlik M. *Niewydolność nerek w: Choroby wewnętrzne, Tom II Szczeklik A. (red.), Wyd. Medycyna Praktyczna, Kraków 2006, str. 1277-1280.*

Przeszczepienie wątroby

Przeszczepienie wątroby stało się obecnie standardową metodą leczenia zarówno niewydolności tego narządu, spowodowanej przewlekłymi jej schorzeniami, jak i niektórych wrodzonych wad metabolicznych, pierwotnego raka wątroby oraz ostrej niewydolności wątroby. Dzięki udoskonaleniu metod chirurgicznych oraz leczenia immunosupresyjnego roczne przeżycie biorcy wątroby przeszczepionej od dawcy zmarłego wynosi – według danych amerykańskiego Naukowego Rejestru Biorców Narządów (SRTR) z 2004 roku – 87%, a pięcioletnie 73%. Przeszczepienie części wątroby od dawcy żywego może się wiązać nawet z nieco lepszym przeżyciem odległym biorcy.

Wątroba – w porównaniu z innymi narządami unaczynionym: nerką, sercem, płucem lub jelitem – jest uważana za narząd uprzywilejowany immunologicznie. Biorca wątroby wymaga generalnie nieco mniej agresywnego leczenia immunosupresyjnego i łatwiej dochodzi u niego do stanu tolerancji przeszczepu.

Źródło: Nowacka-Cieciura E, Durlik M. *Zasady leczenia immunosupresyjnego po przeszczepieniu wątroby. Medical Science Review - Hepatologia 2007; 7: 9-17*

2.1.1. Skutki następstw choroby lub stanu zdrowia

Stanowiska eksperckie:

[Redacted content]

Według wszystkich ekspertów zastosowanie wnioskowanej technologii we wskazaniu podanym na początku formularza, jest związane z priorytetem zdrowotnym **opieka długoterminowa**.

Uzasadnienie:

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

Przeszczepianie narządów jest zabiegiem ratującym życie w przypadku serca i wątroby, a w odniesieniu do nerek wydłuża przeżycie i poprawia jakość życia w stosunku do alternatywnej dializoterapii.

Wszyscy eksperci jako istotność następstw choroby lub stanu zdrowotnego określonego na początku formularza wskazali **przedwczesny zgon**.

Uzasadnienie:

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

Źródło: załączniki

2.2. Opis świadczenia opieki zdrowotnej

2.2.1. Wpływ świadczenia na stan zdrowia obywateli

Według Stanowisk eksperckich:

Wszyscy eksperci jako istotność wnioskowanej technologii medycznej wskazali - ratująca życie i prowadząca do poprawy stanu zdrowia

Uzasadnienie:

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. Takrolimus jest lekiem stosowanym w podstawowych schematach immunosupresji zapobiegających procesowi odrzucania przeszczepu. Może być kojarzony z każdą grupą leków immunosupresyjnych: glikokortykosteroidami, MPA, inhibitorami sygnału proliferacji (inhibitory mTOR).

2.2.2. Opis świadczeń alternatywnych

IMMUNOSUPRESJA U DOROSŁYCH

Przeszczepienie nerki

Standardowy schemat to schemat trójlekowy:

inhibitor kalcyneuryny + lek antyproliferacyjny + GS (1B)

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 **takrolimu** 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 (przeciwciała monoklonalne) oraz skojarzone podawanie trzech leków:

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

lub rzadziej

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

Inne protokoły immunosupresji:

Neoral (CsA) + AZA + GS

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

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

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

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

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

Protokoły uzupełniające:

Leczenie ze stosowaniem inhibitorów kalcyneuryny

Protokoły z bardzo szybkim lub szybkim odstawianiem steroidów **Advagraf (TAC)/Prograf (TAC)/Neoral (CsA) + CellCept (MMF)** 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 (MMF)/Myforticu (MPS), AZA ani też Rapamune (SRL)/Certicanu (EVERL) z powodu mielotoksyczności, należy do indukcji użyć basiliximab. Stosuje się wówczas Simulect + Neoral (CsA)/Prograf (TAC)/**Advagraf (TAC)** + 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 jednolekowa (monoterapia) Neoral (CsA) lub Advagraf (TAC)/Prograf (TAC)

U osób z dobrą czynnością przeszczepionej nerki, które nigdy nie miały procesu odrzucania, 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 (MMF) oraz GS. W przypadku rozwoju mikroangiopatii po transplantacji należy zredukować lub odstawić leki potencjalnie mogące wywołać TMA. Bezpieczne są GS i CellCept (MMF), Myfortic (MPS) 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 (MMF)/Myfortic (MPS) lub Rapamune (SRL)/Certican (EVERL) ewentualnie skojarzenie CellCept (MMF)/Myfortic (MPS) + Rapamune (SRL)/ Certican (EVERL).

- **Pogorszenie czynności nerki z powodu przewlekłego odrzucania**

W przewlekłym humoralnym odrzucaniu należy intensyfikować immunosupresję, dobre efekty opisano po konwersji leczenia na Prograf (TAC) + 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, sirolimus 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 (CsA) /**Advagrafu (TAC)** /Prografu (TAC) na sirolimus/everolimus lub sirolimus/everolimus i CellCept (MMF) /Myfortic (MPS).

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 wątroby

Inhibitory kalcyneuryny są nadal podstawowymi lekami, na których opiera się większość schematów leczenia immunosupresyjnego po transplantacji wątroby.

Schemat podstawowy

Prograf (takrolimus) + Prednison

- schemat podstawowy obecnie powszechnie zalecany
- także w przypadku pozapalnej marskości wątroby typu C lub B

Ponadto, choć nie we wszystkich ośrodkach, stosowane są modyfikacje schematu z udziałem leków z grupy hamujących podziały komórkowe: azatiopryna lub mykofenolanu mofetylu z uwagi na potencjalny wpływ antywirusowy wobec HCV (badania *in vitro* i jedno *in vivo* dotyczące Aza).

Schemat II

Cyklosporyna/**Takrolimus** + Azatiopryna/CellCept + Prednison

Wskazania:

- pierwotna marskość żółciowa (PBC)
- pierwotne stwardniające zapalenie dróg żółciowych (PSC)
- autoimmunologiczne zapalenie wątroby (AIH)

Schemat po transplantacji wątroby ze wskazań onkologicznych

Schemat podstawowej immunosupresji powinien uwzględniać leki immunosupresyjne o potencjale antyproliferacyjnym jak np. CellCept lub onkostatycznym jak sirolimus lub everolimus.

Leczenie immunosupresyjne w szczególnych sytuacjach klinicznych:

- **Niewydolność nerek**

U biorców z niewydolnością nerek zalecane są schematy leczenia immunosupresyjnego z zastosowaniem przeciwciał antytymocytarnych i antylimfocytarnych podawanych w okresie indukcji immunosupresji, umożliwiające odroczenie rozpoczęcia leczenia inhibitorami kalcyneuryny lub odroczenie i redukcje dawki inhibitora kalcyneuryny

- **Choroby układu krążenia:**

Wybór schematu leczenia w oparciu o Prograf (TAC), stosowanie schematów opartych na mykofenolanie mofetilu lub azatioprynie oraz możliwie niskich dawkach lub szybko odstawianych glikokortykosteroidach

- **Zaburzenia metaboliczne**

zaburzenia lipidowe – zalecane są leki o obojętnym profilu metabolicznym np. azatiopryna, mykofenolan mofetilu, redukcja dawki lub **odstawienie stosowanych inhibitorów kalcyneuryny** oraz glikokortykoidów, o ile to możliwe

zaburzenia węglowodanowe – zalecane schematy leczenia o najmniejszym wpływie diabetogennym np. z ograniczeniem lub unikaniem skojarzenia glikokortykosteroidów i **takrolimusu**. Do rozważenia też skojarzenie leków cyklosporyna i mykofenolan mofetylu lub **takrolimus** i mykofenolan mofetylu

osteoporoza – redukcja lub odstawienie glikokortykosteroidów, modyfikacja dawki inhibitorów kalcyneuryny (...). Preferowane powinny być leki pozbawione negatywnego wpływu na metabolizm tkanki kostnej: azatiopryna, mykofenolan mofetilu, rapamycyna.

SKUTECZNOŚĆ LEKÓW IMMUNOSUPRESYJNYCH

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

Przeszczepienie nerki

Skuteczność leków immunosupresyjnych stosowanych w połączeniu z GS w zapobieganiu ostrego odrzucania (terapia dwulekowa) w czasie pierwszych 6 miesięcy można przedstawić następująco:

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

Nie dotyczy to innych możliwych skojarzeń tych leków ze sobą

Źródło: Polskie Towarzystwo Transplantacyjne. Durlik M, Rowiński W (red.): Zalecenia dotyczące leczenia immunosupresyjnego po przeszczepieniu narządów unaczynionych. 2010 - załącznik AW-8

2.2.3. Liczebność populacji wnioskowanej

Według stanowisk eksperckich:

Stanowisko

Wskazania do stosowania Advagrafu są takie same jak do Prografu (oba są takrolimusem). W Polsce około 20%-50% (w zależności od ośrodka transplantacyjnego) otrzymuje advagraf.

W Polsce wykonano w 2010 roku 999 transplantacji nerek, 217 transplantacji wątroby, 79 transplantacji serca a przez 11 miesięcy 2011 roku – 895 nerek, 249 wątrób i 68 serc (Poltransplant). Roczna utrata przeszczepu wynosi 3%-5%. Czyli co roku będzie przybywało około 1300-1500 nowych biorców przeszczepów, z których około 80% otrzyma de novo takrolimus. Szacuje się, że w Polsce żyje z czynnym przeszczepem około 12 000 biorców nerki, wątroby, serca. Szacuję, że ponad 60% leczonych jest takrolimusem (dane Poradni Transplantacyjnej Instytutu Transplantologii WUM, pod opieką której jest ponad 3000 biorców nerki i wątroby). Populacja biorców aktualnie leczona de novo w większym odsetku otrzymuje Takrolimus niż populacja, u której wykonano transplantacje przed 10-20 laty (wówczas

stosowano cyklosporynę). Takrolimus jest wskazany w podstawowych schematach immunosupresji u biorców nerki, wątroby, serca (około 1000 nowych biorców w danym roku kalendarzowym).

Stanowisko

Według danych Poltransplantu w Polsce przeprowadzono w ubiegłym roku (2010) 999 przeszczepów nerek, 217 przeszczepów wątroby i 79 przeszczepów serca. Szacuje się, że w naszym Kraju żyje z przeszczepionym narządem ponad 12 tysięcy osób i liczba ta będzie wzrastała rocznie o 1300 – 1500 chorych.

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>

Według wytycznych PTT 2010:

Wg danych USRDS 2009 w USA **takrolimus** otrzymuje 85% biorców **nerki**, cyklosporynę 10%, MMF - 75%, MPS - 16%. Schemat **takrolimus**+MPA+GS stosowany jest u 51,4% biorców, **takrolimus**+MMF/MPS (bez GS) u 27,6% pacjentów.

2.3. Interwencje wnioskowane i komparatory

2.3.1. Interwencje

Advagraf®

- **Substancja chemiczna:** takrolimus
- **Postać farmaceutyczna:** kapsułki o przedłużonym uwalnianiu, twarde
- **Zarejestrowane dawki:** 0,5 mg, 1 mg, 3 mg, 5 mg
- **Grupa farmakoterapeutyczna:** inhibitory kalcyneuryny, kod ATC: L04AD02

Mechanizm działania

Wydaje się, że na poziomie molekularnym w działaniu takrolimusu pośredniczy wiązanie z białkiem cytozolu (FKBP12), odpowiedzialne za wewnątrzkomórkową kumulację leku. Kompleks FKBP12-takrolimus swoiście i kompetycyjnie wiąże się z kalcyneuryną i ją hamuje, co prowadzi do zależnego od wapnia zahamowania dróg przesyłania sygnału dla komórek T, zapobiegając w ten sposób transkrypcji i aktywacji genów cytokin. Takrolimus jest silnie działającym środkiem immunosupresyjnym (...).

W szczególności takrolimus hamuje tworzenie się cytotoksycznych limfocytów, które są głównie odpowiedzialne za odrzucanie przeszczepu. Takrolimus hamuje aktywację komórek T i proliferację komórek B zależną od wspomagających komórek T, a także tworzenie się limfokin (takich jak interleukiny-2, -3 oraz γ -interferon) oraz ekspresję receptora interleukiny-2.

Właściwości farmakokinetyczne

U ludzi wykazano, że takrolimus wchłaniany jest przez przewód pokarmowy. Dostępny takrolimus ulega szybkiemu wchłanianiu. Advagraf w postaci o przedłużonym uwalnianiu takrolimusu ma przedłużony profil wchłaniania i maksymalne stężenie (C_{max}) takrolimusu we krwi występuje średnio po około 2 godzinach (t_{max}).

Dawkowanie

Advagraf jest doustną postacią farmaceutyczną takrolimusu do stosowania raz na dobę. Leczenie produktem Advagraf wymaga starannego monitorowania przez odpowiednio wyszkolony i wyposażony personel. (...)

Nieumyślna, niezamierzona lub nienadzorowana przez lekarza zamiana produktu leczniczego zawierającego takrolimus o szybkim lub przedłużonym uwalnianiu na jakikolwiek inny produkt leczniczy zawierający takrolimus jest niebezpieczna. (...) Podczas zamiany na jakikolwiek inny produkt zawierający takrolimus konieczne jest monitorowanie stężenia leku we krwi i dostosowanie dawki, aby mieć pewność, że ogólnoustrojowa ekspozycja na takrolimus pozostała niezmieniona.

Przedstawione poniżej zalecenia dotyczące dawek początkowych należy traktować wyłącznie jako wskazówkę. W początkowym okresie pooperacyjnym Advagraf podaje się rutynowo jednocześnie z innymi lekami immunosupresyjnymi. Można podawać różne dawki w zależności od stosowanego schematu leczenia immunosupresyjnego. Dawkowanie produktu Advagraf należy ustalać indywidualnie na podstawie klinicznej oceny odrzucania i tolerowania przeszczepu oraz monitorowania stężenia leku we krwi.

Profilaktyka odrzucania przeszczepu nerki lub wątroby:

Leczenie produktem Advagraf należy rozpocząć od dawki: przeszczepienie nerki - 0,20 mg/kg mc./dobę do 0,30 mg/kg mc./dobę, przeszczepienie wątroby - od dawki 0,10 mg/kg mc./dobę do 0,20 mg/kg mc./dobę, podawanej raz na dobę, rano. Podawanie należy rozpocząć: przeszczepienie nerki - w ciągu 24 godzin,

przeszczepienie wątroby od ok. 12 do 18 godzin, od zakończenia zabiegu chirurgicznego. Zazwyczaj dawki produktu Advagraf zmniejsza się w okresie po przeszczepieniu.

Leczenie w odrzucaniu przeszczepu alogenicznego:

W epizodach odrzucania stosowano zwiększone dawki takrolimusu, uzupełniające leczenie kortykosteroidami oraz wprowadzono krótkotrwale podawanie przeciwciał mono-/poliklonalnych. W razie stwierdzenia objawów działania toksycznego, takich jak ciężkie działania niepożądane może być konieczne zmniejszenie dawki produktu Advagraf.

Źródło: ChPL

2.3.1.1. Zagadnienia rejestracyjne

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 23/04/2007

Źródło: ChPL

2.3.1.2. Wskazania zarejestrowane

Profilaktyka odrzucania przeszczepu u dorosłych biorców alogenicznych przeszczepów nerki lub wątroby.

Leczenie w przypadkach odrzucenia przeszczepu alogenicznego opornego na terapię innymi immunosupresyjnymi produktami leczniczymi u dorosłych pacjentów.

Źródło: ChPL

2.3.1.3. Wskazania, których dotyczy wniosek

Profilaktyka odrzucenia przeszczepu u biorców allogenicznych przeszczepów nerek lub wątroby oraz leczenie w przypadkach odrzucenia przeszczepu allogenicznego opornego na terapię innymi immunosupresyjnymi produktami leczniczymi u dorosłych pacjentów przy wykorzystaniu produktu leczniczego **takrolimus (Advagraf®)**

2.3.1.4. Wskazania, w których stosowanie technologii jest akceptowalne klinicznie

Stanowisko

Wskazania do stosowania Advagrafu są takie same jak do Prografu (oba są takrolimusem). W Polsce około 20%-50% (w zależności od ośrodka transplantacyjnego) otrzymuje advagraf.

(...) Takrolimus jest wskazany w podstawowych schematach immunosupresji u biorców nerki, wątroby, serca (około 1000 nowych biorców w danym roku kalendarzowym). Jest również wskazany w sytuacjach konieczności intensyfikacji leczenia immunosupresyjnego, sytuacjach ostrego odrzucania przeszczepu lub przewlekłego odrzucania przeszczepu (zwłaszcza humoralnego). Stosowany jest w schematach z ograniczaniem glikokortykosteroidów (ze względu na działania niepożądane tych leków).

Stanowisko

Patrz – opinia na temat Prografu:

Według danych Poltransplantu w Polsce przeprowadzono w ubiegłym roku (2010) 999 przeszczepów nerek, 217 przeszczepów wątroby i 79 przeszczepów serca. Szacuje się, że w naszym Kraju żyje z przeszczepionym narządem ponad 12 tysięcy osób i liczba ta będzie wzrastała rocznie o 1300 – 1500 chorych.

Stanowisko

Przeszczepianie narządów jamy brzusznej i klatki piersiowej.

2.3.1.5. Dotychczasowe postępowanie administracyjne w Polsce z technologią wnioskowaną

Preparat Advagraf® (takrolimus) jest finansowany ze środków publicznych w Polsce dla we wskazaniu stan po przeszczepie narządów unaczynionych bądź szpiku w ramach grupy limitowej: 139.0, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - leki immunosupresyjne - inhibitory kalcyneuryny – takrolimus, poziom odpłatności ryczałt

Źródło: Załączniki do Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 29 grudnia 2011 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 stycznia 2012 r. <http://www.mz.gov.pl/wwwmz/index?mi=q491&ms=383&ml=pl&mi=383&mx=0&mt=&my=419&ma=19077>

2.3.2. Komparatory

Leki immunosupresyjne dostępne w Polsce

1. Leki hamujące produkcję cytokin biorących udział w aktywacji komórek i ich klonalnej ekspansji.

- inhibitory kalcyneuryny (CNI): cyklosporyna (CsA) – Neoral, takrolimus (TAC) – Prograf, **takrolimus o przedłużonym uwalnianiu – Advagraf**;
- wczesne inhibitory sygnału proliferacji PSIs (inhibitory mTOR): sirolimus (SRL) - Rapamune, everolimus (EVERL) – Certican;
- glikokortykosteroidy (GS): prednizon – Encorton, prednizolon – Fenicort, Solupred, metylprednizolon (MP) – Solumedrol, Medrol, Metypred;

2. Leki hamujące podziały komórkowe.

- nieselektywne – azatiopryna (AZA) – Imuran;
- selektywne – mykofenolan mofetylu (MMF) – CellCept, mykofenolan sodu (MPS) – Myfortic;

3. Preparaty biologiczne.

Powodujące deplecję limfocytów

- Przeciwciała poliklonalne – globuliny antytymocytarne lub antylimfocytarne - ATG Fresenius S, Thymoglobulin - Genzyme;
- Przeciwciała monoklonalne
 - ✓ anty-CD3 – OKT3 (mysie) /tylko w imporcie docelowym/
 - ✓ anty-CD52 (IL-2R) skierowane przeciwko łańcuchowi alfa receptora dla interleukiny-2

Nie powodujące deplecji limfocytów

- anty-CD25 (IL-2RA) skierowane przeciwko łańcuchowi alfa receptora dla interleukiny-2: basiliximab – Simulect;
- antyCD20: rituximab - Rituxan, MabThera (niezarejestrowany w Polsce do stosowania w transplantologii);

4. Leki i procedury ponadstandardowe.

- ludzkie globuliny poliwalentne;
- plazmafereza, immunoadsorpcja;

Źródło: *Polskie Towarzystwo Transplantacyjne. Durlik M, Rowiński W (red.): Zalecenia dotyczące leczenia immunosupresyjnego po przeszczepieniu narządów unaczynionych. 2010 - załącznik AW-8*

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

Stanowisko

Standardowy schemat immunosupresji po przeszczepieniu nerki, wątroby i serca obejmuje 3 leki immunosupresyjne (o różnym przypadkach stosuje się monoterapię takrolimusem (raczej u biorców wątroby, która jest mniej immunogenna niż serce czy nerka mechanizm 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.

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

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

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

Stanowisko

Wymienione przy ocenie Tacrolimusu:

Schematy leczenia immunosupresyjnego u chorych po przeszczepieniu narządu obejmują stosowanie łącznie leków z inhibitorów kalcyneuryny, inhibitorów TOR, mykofenolanów i steroidów

Stanowisko

Patrz – opinia na temat Prografu:

Tacrolimus w bieżącej praktyce transplantacyjnej zastąpił u 80% biorców przeszczepów narządowych cyklosporynę.

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

Stanowisko

W chwili obecnej nie ma dostępnej technologii medycznej, którą można zastąpić Advagraf. Alternatywnym lekiem jest Prograf, w praktyce i Prograf i Advagraf są takrolimusem, czyli mają taki sam mechanizm działania.

Cyklosporyna w rzeczywistej praktyce medycznej nie może zastąpić takrolimusa.

Po 10 latach przerwy został zarejestrowany w 2011 roku nowy lek immunosupresyjny, o odmiennym mechanizmie działania immunosupresyjnego, który ma być alternatywą dla nefrotoksycznych inhibitorów kalcyneuryny – inhibitor ko stymulacji- belatacept (Nulojix, BMS). Nie jest on jeszcze w Polsce dostępny a jego rozpowszechnienie w transplantologii jest jeszcze kwestią przeszłości.

Stanowisko

Stosowanie Advagrafu stanowi alternatywę stosowania Prografu. Korzyścią jest niższa ekspozycja w pierwszych trzech dobach co w połączeniu z indukcją może zmniejszać nefrotoksyczność takrolimusu. Stosowanie leku raz na dobę teoretycznie powinno poprawić „compliance” czyli współpracę pacjenta z lekarzem. Według danych z piśmiennictwa około 20% chorych po przeszczepieniu narządu w jakimś okresie po przeszczepieniu przestaje brać leki ze względu na dobre poczucie. Kończy się to odrzuceniem przeszczepu

Stanowisko

Patrz – opinia na temat Prografu:

Tacrolimus w bieżącej praktyce transplantacyjnej zastąpił u 80% biorców przeszczepów narządowych cyklosporynę.

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

Stanowisko [REDACTED]

Lekiem tańszym jest cyklosporyna A, starszy inhibitor kalcyneuryny. Częstość procesu ostrego odrzucania jest wyższa przy stosowaniu CsA. Proces ostrego odrzucania, jeśli wystąpi jest czynnikiem ryzyka późnej utraty przeszczepu. CsA może być stosowana u chorych niskiego ryzyka immunologicznego, jednak u chorych podwyższonego i dużego ryzyka wskazany jest takrolimus.

Stanowisko [REDACTED]

Patrz ocena takrolimusu:

Koszt leczenia nie może stanowić żadnego argumentu w przypadku leczenia chorych po przeszczepieniu narządu

Stanowisko [REDACTED]

Patrz – opinia na temat Prografu:

Jak podano u 80% biorców przeszczepów narządowych Tacrolimus zastąpił w programach immunosupresji cyklosporynę

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

Stanowisko [REDACTED]

Najskuteczniejszą technologią jest schemat : takrolimus+ MMF/MPS+ glikokortykosteroidy+ indukcja.

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

Stanowisko [REDACTED]

Patrz ocena takrolimusu:

Skuteczność stosowanego schematu zależy od sytuacji klinicznej Nie ma jednej, najskuteczniejszej technologii w przypadku leczenia immunosupresyjnego po przeszczepieniu narządów

Stanowisko [REDACTED]

Tacrolimus jest podstawowym lekiem immunosupresyjnym najskuteczniejszych programów immunosupresji. Zastosowanie Advagrafu w miejsce Prografu poprzez lepszą adherencję do leczenia może poprawić długookresowe wyniki przeszczepiania narządów.

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

Stanowisko

Zalecany schemat to: inhibitor kalcyneuryny (takrolimus ewentualnie cyklosporyna A) + MPA (MMF/MPS)+ glikokortkosteroidy+ indukcja (bazyliksymab lub Thymoglobulin lub ATG).

1. KDIGO Clinical Practice Guideline for Care of Kidney Transplant Recipients. Am J Transplant 2009, 9, supplement 3.
2. Zalecenia dotyczące leczenia immunosupresyjnego po przeszczepieniu narządów unaczynionych. Opracowane przez: Polskie towarzystwo Transplantacyjne, Krajowa Rada transplantacyjną i Konsultanta Krajowego w dziedzinie transplantologii klinicznej. Redakcja: M.Durlik i W. Rowiński. Warszawa 2010.
3. Costanzo MR, et al.; International Society of Heart and Lung Transplantation Guidelines. The International Society of Heart and Lung Transplantation Guidelines for the care of heart transplant recipients. J Heart Lung Transplant. 2010 Aug;29(8):914-56

Stanowisko

Patrz ocena takrolimusu:
Rekomendacje PTT i KDIGO poddane zostały przy ocenie mykofenolanów

Stanowisko

Tacrolimus jest podstawowym lekiem immunosupresyjnym najskuteczniejszych programów immunosupresji. Zastosowanie Advagrafu w miejsce Prografu poprzez lepszą adherencję do leczenia może poprawić długookresowe wyniki przeszczepiania narządów

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	Preparat	Wskazanie	Rekomendacja
Stanowisko Rady Konsultacyjnej nr 105/2011 z dnia 5 grudnia 2011 r.	ewerolimus (Certican®)	Profilaktyka odrzucenia narządu u dorosłych biorców allogenicznych przeszczepów nerek lub serca, u których istnieje małe lub umiarkowane ryzyko immunologiczne odrzucenia	Rada Konsultacyjna uważa za zasadne pozostawienie dotychczasowego sposobu finansowania świadczenia gwarantowanego „Profilaktyka odrzucenia narządu u dorosłych biorców alogenicznych przeszczepów nerek lub serca, u których istnieje małe lub umiarkowane ryzyko immunologiczne odrzucenia, przy wykorzystaniu produktów leczniczych zawierających substancje czynną ewerolimus (Certican®)” oraz utworzenie wspólnej grupy limitowej dla inhibitorów mTOR.

Data i nr stanowiska	Preparat	Wskazanie	Rekomendacja
Stanowisko Rady Konsultacyjnej nr 104/2011 z dnia 5 grudnia 2011 r.	mykofenolan sodu (Myfortic®)	Profilaktyka ostrego odrzucenia przeszczepu u dorosłych pacjentów, którzy otrzymali allogeniczny przeszczep nerki	Rada Konsultacyjna uważa za zasadne pozostawienie dotychczasowego sposobu finansowania świadczenia gwarantowanego „Profilaktyka ostrego odrzucenia przeszczepu u dorosłych pacjentów, którzy otrzymali allogeniczny przeszczep nerki przy wykorzystaniu produktu leczniczego acidum mycophenolicum (Myfortic®)” oraz utworzenie wspólnej grupy limitowej dla mykofenolanów.
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.
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.

<http://www.aotm.gov.pl/index.php?id=141>

3. Opinie ekspertów

Stanowisko

- **Technologia powinna być finansowana ze środków publicznych:**

Advagraf jest postacią takrolimusu o przedłużonym działaniu, podawanym raz na dobę. Został zarejestrowany w 2008 roku. Nieregularne przyjmowanie leków immunosupresyjnych jest jedną z przyczyn utraty przeszczepu (zwłaszcza w młodszej populacji). Wprowadzenie podstawowego leku immunosupresyjnego, jakim jest takrolimus, podawanego raz na dobę rano, ma poprawić dostosowanie się pacjenta do zaleceń lekarza prowadzącego. Podawanie postaci farmaceutycznej o przedłużonym uwalnianiu prowadzi do obniżenia stężenia maksymalnego bezpośrednio związanego z nefro i neurotoksycznością takrolimusa. Teoretycznie powinno to poprawiać profil bezpieczeństwa terapii. Substancją czynną preparatu advagraf jest takrolimus, stąd mechanizm działania, objawy niepożądane oraz wskazania dla advagrafu są takie same jak dla prografu. Skuteczność i bezpieczeństwo advagrafu w badaniach klinicznych były porównywalne tylko z prografem. Advagraf i Prograf zostały uznane przez EMA i FDA za biorównoważne.

Takrolimus jest podstawowym lekiem stosowanych w schematach leczenia immunosupresyjnego u biorców nerki, wątroby, serca. Jest inhibitorem kalcyneuryny wprowadzonym do transplantologii w połowie lat 90-tych (1994). W ciągu kilkunastu lat takrolimus stopniowo zastąpił starszy lek z tej samej grupy- cyklosporynę i stał się najczęściej stosowanym lekiem immunosupresyjnym u biorców nerki, wątroby i serca. Obecnie około 80%- 85% biorców de novo otrzymuje takrolimus w skojarzeniu z MMF/MPS z lub bez steroidów. Takrolimus można także kojarzyć z inhibitorami kinazy mTOR (zamiast MPA). W wytycznych KDIGO 2009 (Kidney Disease Improving Global Outcomes) zaleca się aby lekiem pierwszego wyboru u biorców nerki był takrolimus, gdyż zmniejsza on częstość występowania procesu ostrego odrzucania przeszczepu w pierwszym roku po transplantacji. Jest również lekiem z wyboru u większości biorców wątroby i serca. Jako silny lek immunosupresyjny zalecany jest u biorców podwyższonego ryzyka immunologicznego (kolejne transplantacje, chorzy wysokoimmunizowani). W skojarzeniu z MMF jest zalecany w zapobieganiu i leczeniu procesu odrzucania zależnego od przeciwciał (humoralnego). W poprzedniej dekadzie stał się podstawowym lekiem stosowanym w schematach z ograniczaniem glikokortykosteroidów (w skojarzeniu z leczeniem indukcyjnym). Badania kliniczne wykazały także, że w skojarzeniu z MMF, steroidami i leczeniem indukcyjnym można stosować zredukowane dawki takrolimusa (mniejsza nefrotoksyczność i mniej innych działań niepożądanych) z zachowaniem skuteczności (niska częstość procesu odrzucania i GFR lepszy w porównaniu z leczonymi cyklosporyną).

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 odrzucania u biorców serca lub wątroby często oznacza zgon a u biorców nerki powrót do leczenia dializami. Osoby oczekujące na kolejną transplantację zwiększają zapotrzebowanie na narządy.

- **Technologia nie powinna być finansowana ze środków publicznych:**

Advagraf i prograf są biorównoważne, advagraf ma poprawić dostosowanie się pacjentów do zaleceń regularnego przyjmowania leków immunosupresyjnych, na razie nie ma wyników badań wykazujących, że stosowanie advagrafu poprawia „compliance”. Zamiana prografu na advagraf (w stosunku 1:1) w wielu badaniach klinicznych wykazała nie tylko zmniejszone stężenie maksymalne ale również minimalne oraz niższą ekspozycję na lek (pole pod krzywą- AUC) zwłaszcza we wczesnym okresie po transplantacji. Zmniejszona ekspozycja na advagraf wymagała podwyższenia dawki leku w celu osiągnięcia poziomu terapeutycznego takiego samego jak przy stosowaniu prografu. Advagraf we wczesnym okresie po transplantacji wymaga wyższego dawkowania niż prograf.

- **Stanowisko własne:**

Uważam, że Advagraf powinien być finansowany ze środków publicznych, takrolimus jest podstawowym lekiem immunosupresyjnym, o sprawdzonej skuteczności i bezpieczeństwie. U części pacjentów łatwiejsze dawkowanie Advagrafu raz na dobę rano, może poprawić dostosowanie się pacjentów do zaleceń regularnego przyjmowania leków. Największą korzyść odniosą pacjenci otrzymujący monoterapię takrolimusem lub schemat dwulekowy (glikokortykosteroidy+ takrolimus). Jest to najczęściej populacja biorców wątroby.

Stanowisko

- **Technologia powinna być finansowana ze środków publicznych:**

Advagraf jest doustną postacią farmaceutyczną takrolimusu do stosowania raz na dobę. Tacrolimus, należący do grupy inhibitorów calcyneuryny, jest jednym z dwu podstawowych leków o działaniu immunosupresyjnym, który stosowany jest po przeszczepieniu narządów jamy brzusznej (wątroby, nerek, trzustki, jelit) oraz klatki piersiowej (serca, płuca). w skojarzeniu z preparatami mykofenolanów i steroidami. Drugim preparatem tej grupy jest cyklosporyna. Ze względu na konieczność indywidualizacji immunosupresji nie mogą one znajdować się w tej samej grupie limitowej mimo analogicznego mechanizmu działania. Wynika to z odmiennych działań ubocznych (wpływ na układ krążenia, gospodarkę węglowodanową i przemianę tłuszczową)

W randomizowanych badaniach skuteczność advagrafu jest porównywalna do prografu (1A). Podawanie tej postaci farmaceutycznej o przedłużonym uwalnianiu nie zmienia zasad monitorowania stężenia takrolimusu we krwi, prowadzi natomiast do obniżenia stężenia maksymalnego po podaniu leku. Teoretycznie poprawia się profil bezpieczeństwa terapii (zmniejszenie nefrotoksyczności i neurotoksyczności). Advagraf pozwala także na ograniczenie wpływu zmienności międzyosobniczej na wynik leczenia. W praktyce oznacza to bardziej przewidywalny poziom leku po podaniu jednakowej dawki na kg/mc u statystycznego pacjenta. Eliminacja wpływu wieczornego posiłku i perystaltyki na biodostępność podanej drugiej dawki takrolimusu pozwala na uzyskanie bardziej stabilnego poziomu leku w czasie trwania leczenia (obniżenie zmienności wewnątrzosobniczej).

W przypadku stosowania Advagrafu de novo w połączeniu z indukcją, jego niższa biodostępność w pierwszych 3 dobach umożliwia ponadto naturalne obniżenie ekspozycji na CNI w początkowym okresie leczenia. W założeniach stosowanie leku raz na dobę (rano) powinno wpłynąć korzystnie na adherencję pacjentów do zaleceń lekarza prowadzącego.

- **Technologia nie powinna być finansowana ze środków publicznych:**

[brak argumentó, ekspert przekreślił powyższy podpunkt stanowiska – przyp. analityka]

- **Stanowisko własne:**

Uważam, że advagraf powinien być umieszczony na liście leków refundowanych

Stanowisko

- **Technologia powinna być finansowana ze środków publicznych:**

Advagraf jest zarejestrowanym w 2008 r. preparatem tacrolimusu o przedłużonym działaniu pozwalającym na przyjmowanie leku w jednorazowej dawce porannej. Jest ona biorównoważna w stosunku do dawkowania krótkodziałającego tacrolimusu 2 x dziennie. Mechanizm działania Advagrafu i Prografu (12 godzinny okres eliminacji) jest oczywiście identyczny.

Korzyść podawania z podawania Advagrafu wynika z faktu, że ok. 20 – 25% przeszczepianych narządów traconych jest w długookresowych obserwacjach z powodu nieregularnego przyjmowania leków immunosupresyjnych. Zapominanie częściej dotyczy wieczornej dawki. Przyjmowanie podstawowego leku immunosupresyjnego tacrolimusu w jednej porannej dawce stwarza więc przesłanki do poprawy adherencji do leczenia immunosupresyjnego, a w konsekwencji do wydłużenia przeżycia przeszczepów narządowych. Warto dodać, że w przeszczepach wątroby następuje po 6 miesiącach u części chorych minimalizacja immunosupresji i Advagraf staje się u nich jedynym lekiem immunosupresyjnym.

- **Technologia nie powinna być finansowana ze środków publicznych:**

Advagraf obok korzyści wynikającej z jednorazowego dawkowania ma w immunosupresji wszystkie właściwości tacrolimusu, a więc odnoszą się do niego wszystkie stwierdzenia zawarte w opinii na temat Prografu

- **Stanowisko własne:**

Advagraf obok korzyści wynikającej z jednorazowego dawkowania ma w immunosupresji wszystkie właściwości tacrolimusu, a więc odnoszą się do niego wszystkie stwierdzenia zawarte w opinii na temat Prografu. Jak wspomniano największej skuteczności można oczekiwać u biorców przeszczepu wątroby pozostających na monoterapii Advagrafem lub pobierających ten lek w połączeniu wyłącznie z przyjmowanym również w jednorazowej porannej dawce prednizonem.

4. Rekomendacje dotyczące technologii wnioskowanej

Tabela 4. Rekomendacje kliniczne i finansowe dotyczące zastosowania preparatu Advagraf (takrolimus) w leczeniu immunosupresyjnym po przeszczepieniu nerki lub wątroby.

	Kraj / region	Organizacja	Rok	Profilaktyka odrzucania przeszczepu						Leczenie odrzucania przeszczepu			Uwagi	
				nerki			wątroby			Pozyt.	Pozyt. z ograniczeniami	Negat.		
				Pozyt.	Pozyt. z ograniczeniami	Negat.	Pozyt.	Pozyt. z ograniczeniami	Negat.					
kliniczne	Polska	PTT	2010	x										
	Europa	EAU	2009	x						x				
	Francja	Prescrire	2010		x				x		x		„nic nowego” w odniesieniu do nowej dawki – 3 mg	
			2008	x				x		x			„być może użyteczne”	
	USA	KDIGO	2009										Rekomendowany ogólnie TAC, nie odniesiono się do preparatu Advagraf	
	Kanada	BC Transpl	2011	x				x			x			
finansowe	UK	AWMSG	2011	x				x				x		
			2009				x			x			x	
			2008				x			x				x
	Francja	HAS	2009	x				x			x			
			2008	x								x		
	Kanada	CED	2010				x			x			brak terapeutycznej lub kosztowej korzyści względem opcji alternatywnych	

4.1. Rekomendacje kliniczne

• Polska

Polskie Towarzystwo Transplantacyjne (PTT) - 2010

PTT rekomenduje stosowanie Advagrafu w profilaktyce odrzucania przeszczepu nerki. W zaleceniach dotyczących profilaktyki odrzucania przeszczepu wątroby lub serca oraz w leczeniu odrzucania przeszczepu rekomenduje takrolimus, ale nie odnosi się bezpośrednio do preparatu Advagraf.

Przeszczepienie nerki – Advagraf wchodzi w skład standardowego schematu trójlekowego, tj. inhibitor kalcyneuryny + lek antyproliferacyjny + GS (najczęściej: Prograf(TAC)/ Advagraf(TAC)/ Neoral(CsA) + CellCept(MMF)/ Myfortic (MPS) + GS), a także jest stosowany w schematach czterolekowych, innych protokołach immunosupresji, protokołach uzupełniających. Ponadto według rekomendacji „w przewlekłym humoralnym odrzucaniu należy intensyfikować immunosupresję, dobre efekty opisano po konwersji leczenia na Prograf (TAC) + MMF (MMF hamuje produkcję przeciwciał).

Przeszczepienie wątroby – na Prografie opiera się schemat podstawowy immunosupresji, obecnie powszechnie zalecany, tj. Prograf (takrolimus) + Prednison.

Przeszczepienie serca - podstawowy schemat immunosupresji składa się z inhibitora kalcyneuryny (coraz częściej takrolimus zamiast cyklosporyny), pochodnych kwasu mykofenolowego i steroidów.

Cytaty z rekomendacji PTT dotyczące porównania i konwersji Prograf - Advagraf:

Advagraf czy Prograf:

W randomizowanych badaniach skuteczność advagrafu jest porównywalna do prografu (1A). Podawanie tej postaci farmaceutycznej o przedłużonym uwalnianiu nie zmienia zasad monitorowania stężenia takrolimusu we krwi, prowadzi natomiast do obniżenia stężenia maksymalnego po podaniu leku. Teoretycznie poprawia się profil bezpieczeństwa terapii (zmniejszenie nefrotoksyczności i neurotoksyczności). Advagraf pozwala także na ograniczenie wpływu zmienności międzyosobniczej na wynik leczenia. W praktyce oznacza to bardziej przewidywalny poziom leku po podaniu jednakowej dawki na kg/mc u statystycznego pacjenta. Eliminacja wpływu wieczornego posiłku i perystaltyki na biodostępność podanej drugiej dawki takrolimusu pozwala na uzyskanie bardziej stabilnego poziomu leku w czasie trwania leczenia (obniżenie zmienności wewnątrzosobniczej). W przypadku stosowania Advagrafu de novo w połączeniu z indukcją, jego niższa biodostępność w pierwszych 3 dobach umożliwia ponadto naturalne obniżenie ekspozycji na CNI w początkowym okresie leczenia. W założeniach stosowanie leku raz na dobę (rano) powinno wpłynąć korzystnie na adherencję pacjentów do zaleceń lekarza prowadzącego.”

Zasady konwersji Prograf – Advagraf:

Zmiana dokonywana jest w stosunku 1:1, należy wykonać pojedyncze oznaczenie poziomu advagrafu we krwi w 10–14 dobie po zmianie leczenia.

Advagraf cechuje się poprawianą farmakokinetyką osiągając niższe stężenia maksymalne w ciągu doby. U 10%-30% pacjentów stwierdza się niższe poziomy C₀ i wynikającą z tego konieczność podwyższenia dawki o 10%-15%.”

Źródło: http://www.p-t-t.org/pdf/zalecenia/zalecenia_immunosupresja_2010.pdf

• Europa

European Association of Urology (EAU) – 2009

EAU rekomenduje stosowanie takrolimusu w profilaktyce odrzucania przeszczepu nerki. Takrolimus jest silniejszym środkiem immunosupresyjnym niż cyklosporyna, jego stosowanie wiąże się jednak z występowaniem u pacjentów cukrzycy, neurologicznych działań niepożądanych (drżenia, bóle głowy), łysieniem, działaniami niepożądanymi żołądkowo-jelitowymi (np. biegunka, mdłości, wymioty) i hipomagnezemią. Obie postaci takrolimusu – Prograf® i Advagraf® wykazują podobną do cyklosporyny skuteczność w profilaktyce odrzucania przeszczepu. W rekomendacji zwrócono uwagę, że stosowanie takrolimusu w skojarzeniu z mykofenolanami może powodować nadmierną immunosupresję (nadmierna

ekspozycja na MPA w porównaniu do terapii skojarzonej z cyklosporyną) prowadzącą do zapalenia nerek na skutek zakażenia polyomawirusem.

EAU rekomenduje również zmianę terapii na takrolimus, jako jedną z opcji leczenia ostrego odrzucania przeszczepu nerki.

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

- **Francja**

Prescrire - 2008

Prescrire rekomenduje stosowanie preparatu Advagraf® w dawkach 0,5 mg, 1 mg i 5 mg w profilaktyce odrzucania przeszczepu nerki, wątroby oraz w leczeniu odrzucania przeszczepu (leczenie II rzutu) jako preparatu „być może użytecznego” („possibly helpful”), niosącego „niewielką korzyść” (rekomendacja z 2008 r.). Według rekomendacji formuła Advagrafu pozwalająca na zmniejszenie liczby dawek leku (raz dziennie zamiast 2 razy dziennie, jak AM to miejsce w przypadku Prografu), może być korzystna dla pacjentów przyjmujących w dłuższym okresie czasu więcej leków. Natomiast istnieje prawdopodobieństwo pomyłek przy zmianie leczenia z Prografu na Advagraf.

Rekomendację z 2010 r. dotyczącą kolejnej dawki Advagrafu - 3 mg sygnowano jako „nic nowego”.

<http://english.prescrire.org/en/Search.aspx>

- **USA**

Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) – 2009

KDIGO rekomenduje stosowanie takrolimusu w profilaktyce odrzucania przeszczepu nerki jako inhibitora kalcyneuryny I rzutu. W rekomendacji nie odniesiono się do preparatu Advagraf.

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

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

- **Kanada**

British Columbia Transplant (BC Transplant) – 2011

BC Transplant rekomenduje stosowanie preparatów Prograf® i Advagraf® u pacjentów po transplantacji narządów mięsnych – w profilaktyce i w leczeniu odrzucania przeszczepu.

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

4.2. Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych

- **Wielka Brytania**

Walia, All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG) - 2011

AWMSG **rekomenduje finansowanie** preparatu Advagraf® jako opcji terapeutycznej do ściśle określonego stosowania w ramach NHS Wales w **profilaktyce odrzucania przeszczepu** u dorosłych biorców alloprzeszczepu nerki lub wątroby. AWMSG **nie rekomenduje finansowania preparatu Advagraf® w leczeniu odrzucania alloprzeszczepu opornego na terapię** innymi immunosupresyjnymi produktami leczniczymi u dorosłych pacjentów. W rekomendacji zwrócono uwagę, że preparaty zawierające takrolimus powinny być przepisywane z użyciem nazwy handlowej w celu zmniejszenia ryzyka błędnego wydania leku. Wg AWMSG Advagraf jest preparatem, w przypadku którego może być zastosowany system podziału kosztów (ang. shared care).

W 2009 roku AWMSG nie rekomendował finansowania preparatu Advagraf ze względu na niewystarczające dane odnośnie efektywności kosztowej. Również w 2008 rekomendacja była negatywna.

<http://www.wales.nhs.uk/sites3/Documents/371/AWMSG%20Recommendations%20updated%20December%202011.pdf>

<http://www.wales.nhs.uk/sites3/Documents/371/Enc%204%20Appx%202%20tacrolimus%20%28Advagraf%29%20ASAR%20MEMBERS%20AND%20WEBSITE.pdf>

<http://www.wales.nhs.uk/sites3/Documents/371/Tacrolimus%20%28Advagraf%29%20graft%20rejection%20original%20sub%20mission.pdf>

<http://www.wales.nhs.uk/sites3/Documents/371/Tacrolimus%20%28advagraf%29%20FAR%20post%20NICE%20guidance.pdf>

<http://www.wales.nhs.uk/sites3/Documents/371/Tacrolimus%20%28Advagraf%29%20FAR.pdf>

Szkocja, Scottish Medicines Consortium (SMC) – 2007

SMC **rekomenduje finansowanie** preparatu Advagraf® w **profilaktyce odrzucania przeszczepu** u dorosłych biorców alloprzeszczepu nerki lub wątroby oraz w **leczeniu odrzucania alloprzeszczepu opornego na terapię** innymi immunosupresyjnymi produktami leczniczymi u dorosłych pacjentów. Według rekomendacji Advagraf jest odpowiednim lekiem dla pacjentów, u których immunosupresja powinna być oparta na substancji czynnej takrolimus. Advagraf ma porównywalny koszt do takrolimusu o standardowym uwalnianiu.

http://www.scottishmedicines.org.uk/files/tacrolimus_0.5mg_1mg_5mg_prolonged_release_capsule_Advagraf_Abbreviated_FINAL_August_2007_for_website.pdf

- **Francja**

Haute Autorité de santé (HAS) – 2008, 2009

HAS **rekomenduje finansowanie** preparatu Advagraf® w **profilaktyce odrzucania przeszczepu** u dorosłych biorców alloprzeszczepu nerki lub wątroby oraz w **leczeniu odrzucania alloprzeszczepu opornego na terapię** innymi immunosupresyjnymi produktami leczniczymi u dorosłych pacjentów. Według rekomendacji formuła Advagrafu – takrolimus o przedłużonym uwalnianiu, pozwalająca na podawanie leku raz dziennie, zamiast 2 razy dziennie, jak ma to miejsce w przypadku Prografu - takrolimusu o standardowym uwalnianiu, nie niesie za sobą dodatkowych korzyści klinicznych. Należy jednak zauważyć, że jest to pewne ułatwienie dla pacjentów.

http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/ct-4886_advagraf.pdf

http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2010-09/advagraf_ct_4886.pdf

http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2009-11/advagraf_ct-6966.pdf

- **Kanada**

Committee to Evaluate Drugs (CED) – 2010

CED **nie rekomenduje finansowania** preparatu Advagraf®, ponieważ nie oferuje on żadnej terapeutycznej lub kosztowej korzyści względem opcji alternatywnych. Według rekomendacji takrolimus o przedłużonym uwalnianiu ma podobną skuteczność i profil bezpieczeństwa w profilaktyce odrzucania przeszczepu u pacjentów po przeszczepieniu nerki jak takrolimus o standardowym uwalnianiu. Formuła pozwalająca na podawanie leku raz dziennie zamiast dwóch razy dziennie potencjalnie może zwiększać przestrzeganie protokołu leczenia przez pacjentów, jednakże nie ma żadnych bezpośrednich dowodów na poprawę tego parametru lub innych punktów klinicznych. Koszt dziennej dawki obu preparatów jest porównywalny.

Pomimo negatywnej rekomendacji CED i w oparciu o porozumienie cenowe z producentem, Advagraf® jest refundowany w ramach Ontario Drug Benefit Formulary jako opcja terapeutyczna przynosząca korzyści przy stosowaniu w ograniczonym zakresie.

<http://www.health.gov.on.ca/english/providers/program/drugs/ced/pdf/advagraf.pdf>

5. Finansowanie ze środków publicznych

5.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce

Preparat Advagraf® (takrolimus) jest finansowany ze środków publicznych w Polsce dla we wskazaniu stan po przeszczepie narządów unaczynionych bądź szpiku w ramach grupy limitowej: 139.0, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - leki immunosupresyjne - inhibitory kalcyneuryny – takrolimus, poziom odpłatności ryczałt. Podstawą obliczania limitu dla tej grupy jest Prograf (takrolimus) -kapsułki twarde 1mg.

Tabela 5. Leki immunosupresyjne refundowane we wskazaniach po przeszczepieniu narządu

Subst. czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena detaliczna	Limit finansowania	Wskaźnik objęty refundacją	Poziom odpłatności	Dopłata świadczeniobiorcy
Tacrolimusum	Advagraf, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 0,5 miligram	30 kaps.	5909990051052	139.0, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - leki immunosupresyjne - inhibitory kalcyneuryny - takrolimus	100,2	119,53	86,38	Stan po przeszczepie narządu unaczynionego bądź szpiku	ryczałt	36,35
	Advagraf, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 1 miligram	30 kaps.	5909990051076		146,2	172,76	172,76		ryczałt	3,2
	Advagraf, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 5 miligram	30 kaps.	5909990051137		995,16	1096,87	863,8		ryczałt	236,27
	Advagraf, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 3 miligram	30 kaps.	5909990699957		592,73	658,45	518,28		ryczałt	143,37
	Cidimus, kaps. twarde, 0,5 mg	30 kaps.	5909990783489	139.0, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - leki immunosupresyjne - inhibitory kalcyneuryny - takrolimus	74,41	91,94	86,38	Stan po przeszczepie narządu unaczynionego bądź szpiku	ryczałt	8,76
	Cidimus, kaps. twarde, 5 mg	30 kaps.	5909990783533		729	812,08	812,08		ryczałt	3,2
	Cidimus, kaps. twarde, 1 mg	30 kaps.	5909990783571		140,4	166,55	166,55		ryczałt	3,2
	Prograf, kaps. twarde, 1 miligram	30 kaps. (3 blist.po 10 szt.)	5909990447213	139.0, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - leki immunosupresyjne - inhibitory kalcyneuryny - takrolimus	146,2	172,76	172,76	Stan po przeszczepie narządu unaczynionego bądź szpiku	ryczałt	3,2
	Prograf, kaps. twarde, 5 miligram	30 kaps. (3 blist.po 10 szt.)	5909990447312		743,64	827,76	827,76		ryczałt	3,2
	Prograf, kaps. twarde, 0,5 miligram	30 kaps. (3 blist.po 10 szt.)	5909991148713		74,41	91,94	86,38		ryczałt	8,76

Subst. czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena detaliczna	Limit finansowa nia	Wskaźnia objęte refundacją	Poziom odplatności	Dopłata świadczeni obiorcy
Ciclosporinum	Equoral, kaps. elastyczne, 25 mg	50 kaps. (5 blist.po 10 szt.)	5909990 946426	137.1, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - leki immunosupresyjne - inhibitory kalcyneuryny - cyklosporyna do stosowania doustnego - stałe postacie farmaceutyczne	60,92	77,34	77,34	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ryczałt	3,2
	Equoral, kaps. elastyczne, 50 mg	50 kaps. (5 blist.po 10 szt.)	5909990 946525		122,36	147,08	147,08		ryczałt	3,2
	Equoral, kaps. elastyczne, 100 mg	50 kaps. (5 blist.po 10 szt.)	5909990 946624		286,2	326,39	326,39		ryczałt	3,2
	Equoral, roztwór doustny, 100 mg/ml	50 ml	5909990 946716	138.2, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - leki immunosupresyjne - inhibitory kalcyneuryny - cyklosporyna do stosowania doustnego - płynne postacie farmaceutyczne	286,2	326,39	326,39	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ryczałt	3,2
Ciclosporinum	Sandimmun Neoral, kaps. elastyczne, 25 mg	50 kaps.	5909990 336616	137.1, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - leki immunosupresyjne - inhibitory kalcyneuryny - cyklosporyna do stosowania doustnego - stałe postacie farmaceutyczne	104,72	124,21	81,6	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ryczałt	45,81
	Sandimmun Neoral, kaps. elastyczne, 50 mg	50 kaps.	5909990 336715		210,86	241,78	163,2		ryczałt	81,78
	Sandimmun Neoral, kaps. elastyczne, 100 mg	50 kaps.	5909990 336814		408,73	457,49	326,39		ryczałt	134,3
	Sandimmun Neoral, kaps. elastyczne, 10 mg	60 kaps.	5909990 406111		50,38	61,93	39,17		ryczałt	25,96
	Sandimmun Neoral, roztwór doustny, 100 mg/ml	50 ml	5909990 336913	138.2, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - leki immunosupresyjne - inhibitory kalcyneuryny - cyklosporyna do stosowania doustnego - płynne postacie farmaceutyczne	398,08	446,1	326,39	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ryczałt	122,91
Sirolimus um	Rapamune, Roztwór doustny, 1 mg/ml	60 ml (but.+30 strzyk.)	5909990 893645	135.1, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - leki immunosupresyjne - sirolimus	986,5	1094,05	1090,5	Stan po przeszczepie narządu unaczynionego bądź szpiku	ryczałt	6,75
	Rapamune, tabl. powł., 1 mg	30 tabl.	5909990 985210		485,76	545,25	545,25		ryczałt	3,2
Everolimus um	Certican, tabl. , 0,25 mg	60 tabl.	5909990 211654	135.2, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - leki immunosupresyjne - ewerolimus	428,61	482,52	471,75	Stan po przeszczepie narządu unaczynionego bądź szpiku	ryczałt	13,97
	Certican, tabl. , 0,75 mg	60 tabl.	5909990 211845		1280,03	1415,24	1415,24		ryczałt	3,2

Subst. czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena detaliczna	Limit finansowa nia	Wskaźnia objęte refundacją	Poziom odplatności	Dopłata świadczeni obiorcy
Mycophe nolas mofetil	CellCept, proszek do sporządzania zawiesiny doustnej, 1 g/5ml	110 g (175 ml)	5909990 980918	134.0, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - leki immunosupresyjne - kwas mykofenolowy i jego pochodne	291,6	336,73	336,73	Stan po przeszczepie narządu unaczynionego bądź szpiku	ryczałt	3,2
	CellCept, tabl. , 500 mg	50 tabl.	5909990 707515		326,39	370,46	370,46		ryczałt	3,2
	CellCept, kaps. twarde, 250 mg	100 kaps.	5909990 707614		326,39	370,46	370,46		ryczałt	3,2
	Limfocept, kaps. twarde, 250 mg	100 kaps. (10 blist.po 10 szt.)	5909990 752003	134.0, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - leki immunosupresyjne - kwas mykofenolowy i jego pochodne	115,16	144,45	144,45	Stan po przeszczepie narządu unaczynionego bądź szpiku	ryczałt	3,2
	Limfocept, kaps. twarde, 250 mg	300 kaps. (30 blist.po 10 szt.)	5909990 752034		259,33	316,18	316,18		ryczałt	4
	Limfocept, tabl. powł., 500 mg	50 tabl. (5 blist.po 10 szt.)	5909990 752355		178,2	211,9	211,9		ryczałt	3,2
	Limfocept, tabl. powł., 500 mg	150 tabl. (15 blist.po 10 szt.)	5909990 752362		534,6	610,71	610,71		ryczałt	4
Mycophe nolas mofetil	Mycophenolate mofetil Apotex, kaps., 250 mg	100 kaps.	5909990 718375	134.0, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - leki immunosupresyjne - kwas mykofenolowy i jego pochodne	278,1	318,8	318,8	Stan po przeszczepie narządu unaczynionego bądź szpiku	ryczałt	3,2
	Mycophenolate mofetil Apotex, tabl. powł., 500 mg	50 tabl. (5 blist.po 10 szt.)	5909990 718405		278,1	318,8	318,8		ryczałt	3,2
	Myfenax, kaps. twarde, 250 mg	100 kaps.	5909990 638185	134.0, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - leki immunosupresyjne - kwas mykofenolowy i jego pochodne	327,42	371,57	370,46	Stan po przeszczepie narządu unaczynionego bądź szpiku	ryczałt	4,31
	Myfenax, tabl. powł., 500 mg	50 tabl.	5909990 638208		327,42	371,57	370,46		ryczałt	4,31
Acidum mycophen olicum	Myfortic, tabl. , 360 mg	120 tabl.	5909990 219209	134.0, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - leki immunosupresyjne - kwas mykofenolowy i jego pochodne	999	1102,38	889,1	Stan po przeszczepie narządu unaczynionego bądź szpiku	ryczałt	216,48
	Myfortic, tabl. , 180 mg	120 tabl.	5909990 219797		496,8	554,55	444,55		ryczałt	113,2
Azathiopr inum	AZATHIOPRINE VIS, tabl., 50 mg	50 tabl.	5909990 232819	140.0, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - leki immunosupresyjne - azatiopryna	22,68	30,41	30,41	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ryczałt	3,2
	AZATHIOPRINE VIS, tabl., 50 mg	30 tabl.	5909990 232826		17,28	22,9	18,25		ryczałt	7,85
	Imuran, tabl. powł., 25 mg	100 tabl. (4 blist.po 25 szt.)	5909990 144211	140.0, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - leki immunosupresyjne - azatiopryna	31,21	39,53	30,41	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ryczałt	12,32
	Imuran, tabl. powł., 50 mg	100 tabl. (4 blist.po 25 szt.)	5909990 277810		50,22	63,09	60,82		ryczałt	5,83

Źródło: Załączniki do OBWIESZCZENIA MINISTRA ZDROWIA z dnia 29 grudnia 2011 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 stycznia 2012 r. <http://www.mz.gov.pl/wwwmz/index?mr=q491&ms=383&ml=pl&mi=383&mx=0&mt=&my=419&ma=19077>

Tabela 6. Leki immunosupresyjne będące podstawą limitu.

KEAN	Nazwa	Postać	Dawka	Nazwa międzynarodowa	Opakowanie	Rok obliczeń	Miesiąc obliczeń	Numer grupy limitowej	Identyfikator grupy limitowej	Nazwa grupy limitowej	DDD	Cena zbytu [PLN]	Limit [PLN]	Cena detaliczna [PLN]
59099904 47213	Prograf	kaps. twarde	1 mg	Tacrolimusum	30 kaps. (3 blist.po 10 szt.)	2011	9	43	139.0	Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - leki immunosupresyjne - inhibitory kalcyneuryny - takrolimus	6	146,2	172,76	172,76
59099909 46624	Equoral	kaps. elastyczne	100 mg	Ciclosporinum	50 kaps. (5 blist.po 10 szt.)	2011	9	41	137.1	Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - leki immunosupresyjne - inhibitory kalcyneuryny - cyklosporyna do stosowania doustnego - stałe postacie farmaceutyczne	20	286,2	326,39	326,39
59099909 46716	Equoral	roztwór doustny	100 mg/ml	Ciclosporinum	50 ml	2011	9	42	138.2	Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - leki immunosupresyjne - inhibitory kalcyneuryny - cyklosporyna do stosowania doustnego - płynne postacie farmaceutyczne	20	286,2	326,39	326,39
59099909 85210	Rapamune	tabl. powł.	1 mg	Sirrolimusum	30 tabl.	2011	9	38	135.1	Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - leki immunosupresyjne - sirolimus	10	485,76	545,25	545,25
59099902 11845	Certican	tabl.	0,75 mg	Everolimusum	60 tabl.	2011	9	39	135.2	Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - leki immunosupresyjne - everolimus	30	1280,03	1415,24	1415,24
59099907 07515	CellCept	tabl.	500 mg	Mycophenolas mofetil	50 tabl.	2011	9	37	134.0	Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - leki immunosupresyjne - kwas mykofenolowy i jego pochodne	12,5	326,39	370,46	370,46
59099902 32819	AZATHIO PRINE VIS	tabl.	50 mg	Azathioprinum	50 tabl.	2011	9	44	140.0	Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - leki immunosupresyjne - azatiopryna	16,6666 6667	22,68	30,41	30,41

Źródło:

Komunikat Ministra Zdrowia dla świadczeniodawców dotyczący leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych stanowiących podstawę limitu z dn. 9.01.2012 r. - Załącznik do komunikatu - wykaz leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych będących podstawą limitu wraz z ich ceną zbytu: <http://www.mz.gov.pl/wwwmz/index?mr=q101&ms=&ml=pl&mi=&mx=0&mt=&my=0&ma=019111>

Tabela 7. Refundacja inhibitorów kalcyneuryny w latach 2010-2011.

Substancja czynna	nazwa handlowa	kwota refundacji [PLN]	
		2010	Styczeń-październik 2011
Takrolimus	Advagraf	26 415 717	27 948 129
	Prograf	29 428 750	25 385 920
Cyklosporyna	Equoral	11 157 444	9 921 963
	Sandimmun Neoral	28 972 383	22 845 386

Zródło: <http://www.nfz.gov.pl/new/index.php?katnr=0&dzialnr=2&artnr=4756>

Opinie ekspertów:

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

Wspólne stanowisko dotyczące zasadności utworzenia wspólnej grupy limitowej dla preparatów stosowanych w leczeniu immunosupresyjnym z dnia 21.10.2011:

Jest oczywiste, że pacjenci po przeszczepieniu narządu muszą do końca życia (lub utraty przeszczepu) otrzymywać leczenie immunosupresyjne. Leczenie to polega zawsze na stosowaniu kombinacji 2 - 3 leków, których dobór i dawkowanie są indywidualizowane zależnie od tego jaki narząd przeszczepiono oraz od charakterystyki pacjentów. Stosunkowo często zdarza się, że stosowany lek immunosupresyjny musi zostać zamieniony na inny, ze względu na wystąpienie określonych objawów ubocznych. **Wszystkie leki immunosupresyjne powinny być umieszczone na liście refundacyjnej.**

Niezależnie od mechanizmu działania proponujemy stworzenie oddzielnych grup limitowych (obejmujących łącznie zarówno lek innowacyjny jak i leki generyczne) dla:

- Cyklosporyny (Neoral i preparaty generyczne)
- Takrolimusu (Prograf i preparaty generyczne)
- Advagrafu** (mimo, że substancja czynna jest taka sama jak w takrolimucie, preparat ten ma inne dawkowanie i inną kinetykę wchłaniania)
- Mykofenolanów (CellCept i preparaty generyczne MMF z wydzieleniem soli sodowej kwasu mykonenolowego MPS - Myfortic (mimo że preparat ma taką samą substancję czynną obserwuje się inną tolerancję leku i kinetykę jego wchłaniania)
- Sirolimusu
- Everolimusu

Opinie wyrażone w stanowiskach eksperckich dotyczących preparatu Advagraf®:

[Redacted] (27.12.2011):

Advagraf jest doustną postacią farmaceutyczną takrolimusu do stosowania raz na dobę. Tacrolimus, należący do grupy inhibitorów calcyneuryny, jest jednym z dwu podstawowych leków o działaniu immunosupresyjnym (...). Drugim preparatem tej grupy jest cyklosporyna. Ze względu na konieczność indywidualizacji immunosupresji nie mogą one znajdować się w tej samej grupie limitowej mimo analogicznego mechanizmu działania. Wynika to z odmiennych działań ubocznych (wpływ na układ krążenia, gospodarkę węglowodanową i przemianę tłuszczową). [pełna treść opinii s. 22 niniejszego raportu – przyp. analityka]

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

Tabela 8. Refundacja preparatu Advagraf w krajach europejskich na podstawie danych firmy Astellas Pharma Sp. z o.o. (z dn. 23.12.2011 r.)

Kraj	Poziom refundacji preparatu Advagraf			
	0,5 mg 30 kaps.	1 mg 30 kaps	3 mg 30 kaps	5 mg 30 kaps
Austria	100%	-	-	100%
Czechy	80,94%	-	-	85,50%
Francja	100%	100%	100%	100%
Grecja	75%	75%	-	75%
Hiszpania	90-100%	90-100%	90-100%	90-100%
Litwa	100%	-	-	100%
Łotwa	-	-	-	100%
Słowacja	100%	-	83,20%	100%
Słowenia	100%	100%	-	100%
Włochy	100%	-	-	100%

6. Wskazanie dowodów naukowych

6.1. Analiza kliniczna

6.1.1. Metodologia analizy klinicznej

Podmiot odpowiedzialny przekazał analizę kliniczną:

Advagraf® w profilaktyce odrzucania przeszczepionego narządu u dorosłych biorców allogenicznych przeszczepów nerki lub wątroby. Przegląd systematyczny. Wersja 1.0. luty 2011

Celem raportu jest porównawcza analiza skuteczności i bezpieczeństwa takrolimusu o przedłużonym uwalnianiu (Advagraf®: TAC QD) z takrolimusem o standardowym uwalnianiu (Prograf®: TAC BID) oraz z cyklosporyną w profilaktyce odrzucania przeszczepionego narządu u dorosłych biorców allogenicznych przeszczepów nerki lub wątroby.

W raporcie przedstawiono

- wyniki dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa TAC QD w profilaktyce odrzucania przeszczepionego narządu **nerki** w porównaniu z:
 - TAC BID (badania Kramer 2010, Włodarczyk 2009, Silva 2007 – porównanie bezpośrednie);
 - CsA (badanie Silva 2007 – porównanie bezpośrednie);
- wyniki dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa TAC QD w profilaktyce odrzucania przeszczepionego narządu **wątroby** w porównaniu z:
 - TAC BID (badanie Trunecka 2010 – porównanie bezpośrednie);
 - CsA (badanie Trunecka 2010 vs badania wyselekcjonowane po ocenie homogeniczności, tj. Fung 1991 i Shenoy 2008 – porównanie pośrednie).

Do analizy dotyczącej porównania takrolimusu o przedłużonym uwalnianiu z takrolimusem o standardowym uwalnianiu lub cyklosporyną w profilaktyce odrzucania przeszczepionego narządu nerki zostały włączone trzy badania randomizowane: **Kramer 2010, Włodarczyk 2009 i Silva 2007**.

We wszystkich badaniach interwencją kontrolną jest takrolimus o standardowym uwalnianiu, natomiast w badaniu Silva 2007 TAC QD został porównany również z cyklosporyną.

Badanie Kramer 2010 jako jedyne jest podwojnie zaślepienie i maskowane.

Wszystkie badania należą według klasyfikacji AOTM do grupy IIA i zostały ocenione w skali Jadad. Badanie Włodarczyk 2009 oceniono na 2 punkty, Silva 2007 na 3 a badanie Kramer 2010 na 4 punkty.

W badaniu Włodarczyk 2009 liczba włączonych chorych była najmniejsza (N=119), a okres obserwacji był najkrótszy (6 tygodni). W badaniach Kramer 2010 i Silva 2007 udział wzięła porównywalna liczba chorych, tj. ponad 600 w każdym z nich.

Okres obserwacji w badaniach Kramer 2010 i Silva 2007 wynosił 12 miesięcy.

Podejście do testowanej hipotezy określono w badaniu Kramer 2010 jako non-inferiority dla punktu końcowego BPAR (częstość występowania potwierdzonego biopsją ostrego odrzucania przeszczepionego narządu) i superiority dla pozostałych punktów końcowych.

W badaniu Włodarczyk 2009 podejście do testowanej hipotezy określono jako superiority, w badaniu Silva 2007 jako non-inferiority.

Sponsorem wszystkich badań była firma Astellas Pharma.

Badanie **Trunecka 2010** jest badaniem randomizowanym, podwójnie zaślepionym, maskowanym, wieloośrodkowym i międzynarodowym. W badaniu interwencją kontrolną jest takrolimus o standardowym uwalnianiu (TAC BID).

Włączone do analizy badanie Trunecka 2010 zostało zakwalifikowane według klasyfikacji AOTM do grupy IIA, oceniono na 4 punkty w skali Jadad.

W badaniu wzięło udział łącznie 471 osob (populacja ITT), z czego 237 osob w grupie TAC QD i 234 w grupie TAC BID.

Podejście do testowanej hipotezy określono w badaniu Trunecka 2010 jako non-inferiority dla punktu końcowego BPAR (częstość występowania potwierdzonego biopsją ostrego odrzucania przeszczepionego narządu) i superiority dla pozostałych punktów końcowych.

Sponsorem badania była firma Astellas Pharma.

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 dostrzeżone przez analityków

1. W analizie uwzględniono tylko jedno wskazanie, tj. profilaktykę odrzucania przeszczepu nerki lub wątroby. Nie uwzględniono leczenia w przypadkach odrzucenia przeszczepu.
2. W analizie nie uwzględniono wyników badań dotyczących konwersji z Prografu na Advagraf.
3. W analizie producenta dostrzeżono kilkanaście pomyłek i nieścisłości.

Ograniczenia wymienione przez podmiot odpowiedzialny

1. Wnioskowanie na temat skuteczności i bezpieczeństwa TAC QD względem cyklosporyny w profilaktyce odrzucania przeszczepionego narządu wątroby oparte tylko na wynikach porównania pośredniego;
2. W badaniu Silva 2007 dopuszczalna była zmiana leczenia pomiędzy grupami (crossover) w przypadku występowania działań niepożądanych wymagających zmiany leczenia lub nawracających odrzuceń (nie dopuszczano zmiany leczenia na TAC QD), zatem w wynikach dla poszczególnych interwencji nie uwzględniono w rzeczywistości chorych otrzymujących wyłącznie takrolimus lub cyklosporynę, ale również chorych, którzy zmienili leczenie odpowiednio z takrolimusu na cyklosporyna i z cyklosporyny na takrolimus (w grupie TAC QD terapię zmieniło 4,7% chorych, w grupie TAC BID 2,8%, a w grupie CsA 18,4%);
3. Niespójne dane w tekście i tabelach badań włączonych do analizy (np. Trunecka 2010);
4. Z uwagi na krótki okres obserwacji (6 tygodni) w badaniu Włodarczyk 2009 wnioski na temat przeżycia jest ograniczone;
5. W przypadku przeliczania liczby chorych ze zdarzeniem z zaokrąglonych danych procentowych zawartych w badaniach istnieje ryzyko niedoszacowania, jak również przeszacowania efektu;
6. W większości obserwowanych działań niepożądanych nie podano informacji, czy były one związane lub niezwiązane ze stosowaną terapią.

6.1.3. Wyniki analizy klinicznej

6.1.3.1. Skuteczność (efektywność) kliniczna

6.1.3.1.1. Informacje z raportu

PRZESZCZEPIENIE NERKI

Tabela 9. Efektywność kliniczna takrolimusu u pacjentów po przeszczepieniu nerki - takrolimus o przedłużonym uwalnianiu (TAC QD) vs cyklosporyna (CsA)

Punkt końcowy		Publikacja	% pacjentów		OR [95%CI]	RD/NNT [95%CI]
			TAC QD	CsA ME		
Przeżycie pacjentów	rok	Silva 2007	98,6	97,6	1,70 [0,40; 7,20]	-
Przeżycie przeszczepionego narządu	rok		96,7	95,7	1,31 [0,48; 3,59]	-
Ostre odrzucanie przeszczepionego narządu potwierdzone biopsją - lokalnie	6 m-cy		7,9	11,8	0,65 [0,34; 1,23]	-
	rok		10,3	13,7	0,72 [0,40; 1,30]	-
Ostre odrzucanie przeszczepionego narządu potwierdzone biopsją - centralnie	rok		4,8	7,0	0,67 [0,29; 1,56]	-

W badaniu Silva 2007 obejmującym pacjentów po przeszczepieniu nerki, w grupie przyjmującej immunosupresję opartą o takrolimus o przedłużonym uwalnianiu (TAC QD), w porównaniu do grupy przyjmującej cyklosporynę (mikroemulsję - ME), nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic dla punktów końcowych: przeżycie pacjentów, przeżycie przeszczepionego narządu, ostre odrzucanie przeszczepionego narządu potwierdzone biopsją - lokalnie, ostre odrzucanie przeszczepionego narządu potwierdzone biopsją - centralnie (Tabela 9).

Tabela 10. Efektywność kliniczna takrolimusu u pacjentów po przeszczepieniu nerki - takrolimus o przedłużonym uwalnianiu (TAC QD) vs takrolimus o standardowym uwalnianiu (TAC BID)

Punkt końcowy	Okres obserwacji	Publikacja	% pacjentów		OR [95%CI]	RD/NNT [95%CI]
			TAC QD	TAC BID		
Przeżycie pacjentów	6 tyg.	Włodarczyk 2009	100	100	0,00 [-0,03; 0,03]	-
	6 m-cy	Kramer 2010	98,8	98,8	0,98 [0,24; 3,97]	-
		rok	Kramer 2010	96,9	97,5	0,78 [0,31; 2,01]
	Silva 2007		98,6	95,7	3,12 [0,83; 11,68]	-
	Wynik metaanalizy		97,6	96,9	1,44 [0,37; 5,56]	-
Przeżycie przeszczepionego narządu	6 tyg.	Włodarczyk 2009	98,3	93,2	4,29 [0,47; 39,58]	-
	6 m-cy	Kramer 2010	98,8	98,8	0,98 [0,24; 3,97]	-
		rok	Kramer 2010	91,5	92,8	0,83 [0,47; 1,47]
	Silva 2007		96,7	92,9	2,25 [0,90; 5,64]	-
	Wynik metaanalizy		93,6	92,9	1,28 [0,49; 3,36]	-
Ostre odrzucanie przeszczepionego narządu potwierdzone biopsją	6 m-cy	Silva 2007	7,9	3,8	2,20 [0,93; 5,21]	-
		rok	Kramer 2010	17,8	14,9	1,24 [0,82; 1,87]
	Silva 2007		10,3	7,5	1,40 [0,72; 2,75]	-
	Wynik metaanalizy		14,9	12,0	1,28 [0,90; 1,82]	-
Ostre odrzucanie przeszczepionego narządu potwierdzone biopsją - centralnie	rok	Silva 2007	4,8	4,0	1,21 [0,47; 3,14]	-
Ostre odrzucanie przeszczepionego narządu	6 tyg.	Włodarczyk 2009	13,3	15,3	0,85 [0,31; 2,39]	-
	rok	Kramer 2010	28,4	24,4	1,23 [0,87; 1,73]	-

W badaniach RCT obejmujących pacjentów po przeszczepieniu nerki, w grupie przyjmującej immunosupresję opartą o takrolimus o przedłużonym uwalnianiu (TAC QD), **w porównaniu do grupy przyjmującej takrolimus o standardowym uwalnianiu (TAC BID), nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic** dla punktów końcowych: przeżycie pacjentów, przeżycie przeszczepionego narządu, ostre odrzucanie przeszczepionego narządu potwierdzone biopsją, ostre odrzucanie przeszczepionego narządu potwierdzone biopsją - centralnie, ostre odrzucanie przeszczepionego narządu (Tabela 10).

PRZESZCZEPIENIE WĄTROBY

Tabela 11. Efektywność kliniczna takrolimusu u pacjentów po przeszczepieniu wątroby - takrolimus o przedłużonym uwalnianiu (TAC QD) vs cyklosporyna (CsA) – porównanie pośrednie

Punkt końcowy		Badania włączone do porównania pośredniego z badaniem Trunecka 2010	Postać CsA	Porównanie pośrednie TAC QD vs CsA	
				OR [95%CI]	RD/NNT [95%CI]
Przeżycie pacjentów	rok	Fung 1991 i Shenoy 2008	nME/ME	2,43 [0,68; 8,62]	-
		Fung 1991	nME	3,03 [0,67; 13,71]	-
		Shenoy 2008	ME	1,52 [0,21; 10,69]	-
Przeżycie przeszczepionego narządu	rok	Fung 1991	nME	3,92 [1,01; 15,27]	RD: 0,20 [0,02; 0,28] NNT: 5 [3; 50]
Ostre odrzucanie przeszczepionego narządu	rok	Shenoy 2008	ME	1,36 [0,39; 4,68]	-

Wyniki **porównania pośredniego** przeprowadzonego w oparciu o badania obejmujące pacjentów po przeszczepieniu wątroby (TAC QD vs TAC BID: Trunecka 2010; CsA vs TAC BID: Fung 1991 i Shenoy 2008), w grupie przyjmującej immunosupresję opartą o takrolimus o przedłużonym uwalnianiu (TAC QD), **w porównaniu do grupy przyjmującej cyklosporynę**, wykazały statystycznie istotny niższy odsetek pacjentów z rocznym przeżyciem przeszczepionego narządu. Nie wykazano natomiast istotnych statystycznie różnic dla punktów końcowych: przeżycie pacjentów i ostre odrzucanie przeszczepionego narządu (Tabela 11).

Tabela 12. Efektywność kliniczna takrolimusu u pacjentów po przeszczepieniu wątroby - takrolimus o przedłużonym uwalnianiu (TAC QD) vs takrolimus o standardowym uwalnianiu (TAC BID)

Punkt końcowy	Okres obserwacji	Publikacja	% pacjentów		OR [95%CI]	RD/NNT [95%CI]
			TAC QD	TAC BID		
Przeżycie pacjentów	rok	Trunecka 2010	89,2	90,8	0,97 [0,54; 1,75]	-
Przeżycie przeszczepionego narządu	rok		85,3	85,6	0,98 [0,59; 1,64]	-
Ostre odrzucanie przeszczepionego narządu	rok		29,5	26,9	1,14 [0,76; 1,70]	-

W badaniu Trunecka 2010 obejmującym pacjentów po przeszczepieniu wątroby, w grupie przyjmującej immunosupresję opartą o takrolimus o przedłużonym uwalnianiu (TAC QD), **w porównaniu do grupy przyjmującej takrolimus o standardowym uwalnianiu (TAC BID) nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic** dla punktów końcowych: przeżycie pacjentów, przeżycie przeszczepionego narządu, ostre odrzucanie przeszczepionego narządu (Tabela 12).

6.1.3.1.2. Inne odnalezione informacje

Według przeglądu **Abrams 2010** formuła takrolimusu o przedłużonym uwalnianiu (TAC QD), pozwalająca na przyjmowanie leku raz dziennie (zamiast 2 razy dziennie, jak w przypadku standardowej formuły takrolimusu - TAC BID), została opracowana w celu zwiększenia przestrzegania protokołu leczenia przez pacjentów, a przez to poprawienia wyników leczenia. W przypadku immunosupresji nieprzestrzeganie protokołu leczenia (ang. medication noncompliance) może istotnie niekorzystnie wpłynąć na częstość ostrego odrzucenia przeszczepu i utraty przeszczepionego narządu.

Wyniki wstępnych badań, w tym Alloway 2007 (pacjenci po przeszczepieniu nerki) oraz Florman 2007 (pacjenci po przeszczepieniu wątroby), wskazują, że konwersja pacjentów z takrolimusu o standardowym uwalnianiu na takrolimus o przedłużonym uwalnianiu jest bezpieczna, a leczenie dalej efektywne. Jednakże nie ma bezpośrednich dowodów, że konwersja na TAC QD wiąże się z lepszym przestrzeganiem protokołu leczenia przez pacjentów i niesie za sobą kliniczne korzyści.

6.1.3.2. Bezpieczeństwo

Działania niepożądane, prawdopodobnie lub możliwie związane z podaniem produktu wg ChPL

Ustalenie profilu działań niepożądanych związanych ze stosowaniem leków immunosupresyjnych jest często trudne ze względu na zasadniczą chorobę i równoczesne stosowanie wielu produktów leczniczych.

Do najczęściej zgłaszanych działań niepożądanych (występujących u > 10% pacjentów) należą drżenie mięśniowe, zaburzenie czynności nerek, hiperglikemia, cukrzyca, hiperkaliemia, zakażenia, nadciśnienie tętnicze i bezsenność.

W poszczególnych układach narządów działania niepożądane zostały uporządkowane w następujących kategoriach: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10000$ do $< 1/1000$); bardzo rzadko ($< 1/10000$); nieznana częstość (nie istnieją dostępne dane). W poszczególnych kategoriach częstości występowania, działania niepożądane zostały uporządkowane według malejącej ciężkości przebiegu.

Zaburzenia serca

często: choroba niedokrwienna serca, tachykardia

niezbyt często: niewydolność serca, zaburzenia rytmu serca pochodzenia komorowego i zatrzymanie czynności serca, zaburzenia rytmu serca pochodzenia nadkomorowego, kardiomiopatie, nieprawidłowy wynik badania EKG, przerost komór, kołatanie serca, nieprawidłowa częstość akcji serca i tętno

rzadko: wysięk osierdziowy

bardzo rzadko: nieprawidłowy echokardiogram

Zaburzenia krwi i układu chłonnego

często: niedokrwistość, trombocytopenia, leukopenia, nie mieszczące się w normie wyniki badań krwinek czerwonych, leukocytoza

niezbyt często: koagulopatie, pancytopenia, neutropenia, nie mieszczące się w normie parametry krwawienia i krzepnięcia krwi

rzadko: plamica zakrzepowa małopłytkowa, hipoprotrombinemia

bardzo często: ból głowy, drżenie mięśniowe

często: zaburzenia układu nerwowego, drgawki, zaburzenia świadomości, neuropatia obwodowa, zawroty głowy, parestezje i zaburzenie czucia, trudności w pisaniu

niezbyt często: encefalopatia, udar krwotoczny ośrodkowego układu nerwowego i udar mózgowo-naczyniowy, śpiączka, zaburzenia mowy i wysławiania, porażenie i niedowład, amnezja

rzadko: wzmożone napięcie

bardzo rzadko: nużliwość mięśni

Zaburzenia oka

często: schorzenia oczu, niewyraźne widzenie, światłowstręt

niezbyt często: zaćma

rzadko: ślepotą

Zaburzenia ucha i błędnika

często: szумы uszne

niezbyt często: niedosłuch

rzadko: nerwowo-czuciowa głuchota

bardzo rzadko: zaburzenia słuchu

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia

często: śródmiąższowe schorzenia płuc, duszność, wysięk opłucnowy, kaszel, zapalenie gardła, przekrwienie i zapalenie błon śluzowych nosa

niezbyt często: niewydolność oddechowa, zaburzenia układu oddechowego, astma

rzadko: zespół ostrego wyczerpania oddechowego

Zaburzenia żołądka i jelit

bardzo często: biegunka, nudności

często: objawy żołądkowo-jelitowe przedmiotowe i podmiotowe, wymioty, bóle żołądkowo-jelitowe i bóle brzucha, stany zapalne żołądka i jelit, krwotok z żołądka lub jelit, owrzodzenie i perforacja żołądka i jelit, opuchlina brzuszna, zapalenie i owrzodzenie jamy ustnej, zaparcia, przedmiotowe i podmiotowe objawy dyspepsji, wzdęcia z oddawaniem wiatrów, wzdęcia i rozdęcia, luźne stolce

niezbyt często: ostre i przewlekłe zapalenie trzustki, zapalenie otrzewnej, zwiększona aktywność amylazy we krwi, porażenna niedrożność jelita, refluks żołądkowo-przełykowy, upośledzone opróżnianie żołądka

rzadko: torbiel rzekoma trzustki, podniedrożność przewodu pokarmowego

Zaburzenia nerek i dróg moczowych

bardzo często: zaburzenie czynności nerek

często: niewydolność nerek, ostra niewydolność nerek, toksyczna nefropatia, martwica kanalików nerkowych, nieprawidłowe wyniki badania moczu, skąpomocz, zaburzenia pęcherza i cewki moczowej

niezbyt często: zespół hemolityczno-mocznicowy, bezmocz

bardzo rzadko: nefropatie, krwotoczne zapalenie pęcherza moczowego

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

często: wysypka, świąd, łysienie, trądzik, nadmierne pocenie się

niezbyt często: zapalenie skóry, nadwrażliwość na światło

rzadko: martwica toksyczno-rozplywna naskórka (zespół Lyella)

bardzo rzadko: zespół Stevensa-Johnsona

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej

często: bóle stawów, ból pleców, kurcze mięśni, ból kończyn

niezbyt często: zaburzenia stawów

Zaburzenia endokrynologiczne

rzadko: hirsutyzm

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania

bardzo często: cukrzyca, hiperglikemia, hiperkaliemia

często: anoreksja, kwasica metaboliczna, inne zaburzenia elektrolitowe, hiponatremia, zatrzymanie płynów w ustroju, nadmierne stężenie kwasu moczowego we krwi, hipomagnezemia, hipokaliemia, hipokalcemia, zmniejszenie apetytu, zwiększone stężenie cholesterolu we krwi, hiperlipidemia, zwiększone stężenie triglicerydów, hipofosfatemia

niezbyt często: odwodnienie, hipoglikemia, hipoproteinemia, hiperfosfatemia

Zakażenia i zarażenia pasożytnicze

Podobnie jak w przypadku innych silnie działających leków immunosupresyjnych, u pacjentów otrzymujących takrolimus często zwiększa się ryzyko zakażenia (wirusowego, bakteryjnego, grzybiczego, pierwotniakowego). Istniejące zakażenia mogą ulec nasileniu. Mogą wystąpić zarówno zakażenia uogólnione, jak i miejscowe.

U pacjentów leczonych lekami immunosupresyjnymi, w tym produktem Advagraf, zgłaszano przypadki występowania nefropatii związanej z zakażeniem wirusem BK, jak również przypadki postępującej wieloogniskowej leukoencefalopatii (PML) związanej z zakażeniem wirusem JC.

Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach

często: zaburzenia czynności przeszczepu

Obserwowano przypadki błędnego stosowania leku, w tym nieumyślną, niezamierzoną lub nienadzorowaną przez lekarza zamianę produktu leczniczego zawierającego takrolimus o szybkim lub przedłużonym uwalnianiu na inny produkt leczniczy zawierający takrolimus. W związku z nimi zgłaszano szereg przypadków odrzucania przeszczepionego narządu (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone

U pacjentów otrzymujących leczenie immunosupresyjne istnieje zwiększone ryzyko wystąpienia nowotworów złośliwych. W związku ze stosowaniem takrolimusu zgłaszano wystąpienie łagodnych oraz złośliwych nowotworów, w tym zaburzeń limfoproliferacyjnych związanych z EBV oraz nowotworów złośliwych skóry.

Zaburzenia naczyniowe

bardzo często: nadciśnienie

często: zdarzenia zatorowo-zakrzepowe i niedokrwienne, niedociśnienie pochodzenia obwodowego, krwotok, choroby naczyń obwodowych

niezbyt często: zakrzepica żył głębokich kończyn, wstrząs, zawał

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

często: gorączka, dolegliwości bólowe i złe samopoczucie, osłabienie, obrzęki, zaburzenia zdolności odczuwania temperatury ciała, zwiększona aktywność fosfatazy zasadowej, zwiększenie masy ciała

niezbyt często: zmniejszenie masy ciała, objawy grypopodobne, zwiększenie aktywności dehydrogenazy mleczanowej we krwi, zdenerwowanie, złe samopoczucie, niewydolność wielonarządowa, uczucie ucisku w klatce piersiowej, nietolerancja temperatury

rzadko: upadek, owrzodzenia, ucisk w klatce piersiowej, zmniejszenie ruchliwości, pragnienie

bardzo rzadko: zwiększenie tkanki tłuszczowej

Zaburzenia układu immunologicznego

U pacjentów otrzymujących takrolimus obserwowano reakcje alergiczne i anafilaktoidalne

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

bardzo często: nieprawidłowe wyniki badań czynności wątroby

często: zaburzenia przewodów żółciowych, uszkodzenie komórek wątroby i zapalenie wątroby, zastój żółci i żółtaczką

rzadko: zatorowe choroby żył wątrobowych, zakrzepica tętnicy wątrobowej

bardzo rzadko: niewydolność wątroby

Zaburzenia układu rozrodczego i piersi

niezbyt często: bolesne miesiączkowanie, krwawienie z macicy

Zaburzenia psychiczne

bardzo często: bezsenność

często: stany splątania i dezorientacja, depresja, objawy niepokoju, omamy, zaburzenia umysłowe, pogorszenie nastroju, zaburzenia nastroju, koszmary senne

niezbyt często: zaburzenia psychiatryczne

6.1.3.2.1. Informacje z raportu

PRZESZCZEPIENIE NERKI

Działanie niepożądane		Okres obserwacji	Publikacja	% pacjentów		OR [95%CI] RD [95%CI]	NNT/NNH [95%CI]
				TAC QD	CsA ME		
Zakażenia i infekcje	Infekcje bakteryjne ogółem	rok	Silva 2007	8,4	8,0	ns	-
	Infekcje grzybicze ogółem			15,4	15,1	ns	-
	Infekcje wirusowe ogółem			23,4	21,2	ns	-
	Infekcja CMV			7,0	7,5	ns	-
	Wiremia CMV			1,4	1,4	ns	-
	Infekcja ludzkim polyomawirusem			2,8	2,4	ns	-
Nowotwory	Torbiel limfatyczna			0,5	3,3	ns	-
	Łagodny rozrost gruczołu krokowego			0,5	3,3	ns	-
Zaburzenia krwi i ukl. chłonnego	Zakrzepica przetoki tętniczo-żylniej			0,0	2,4	OR: 0,13 [0,02; 0,77] RD: -0,02 [-0,05;-0,001]	NNT: 50 [20; 1000]
Zaburzenia endokrynologiczne	Nadmierne owłosienie			0,0	3,3	OR: 0,13 [0,03; 0,58] RD: -0,03 [-0,06;-0,01]	NNT: 34 [17; 100]
	Hirsutyzm			0,0	8,5	OR: 0,12 [0,05; 0,32] RD: -0,08 [-0,12;-0,05]	NNT: 13 [9; 20]
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Cukrzyca			14,0	6,6	OR: 2,31 [1,19; 4,49] RD: 0,07 [0,02; 0,13]	NNH: 15 [8; 50]
	Hiperlipidemia			16,4	24,5	OR: 0,60 [0,37; 0,97] RD: -0,08 [-0,16;-0,01]	NNT: 13 [7; 100]
	Hiponatremia			2,8	4,7	ns	-
Zaburzenia psychiczne i ukl. nerwowego	Bezsennaść			25,7	21,2	ns	-
	Drżenia			35,0	19,8	OR: 2,18 [1,41; 3,39] RD: 0,15 [0,07; 0,24]	NNH: 7 [5; 15]
	Parestezje			5,6	6,1	ns	-
Zaburzenia w obrębie oka	Spadek ostrości widzenia			0,9	2,8	ns	-
Zaburzenia naczyń	Hipotonia ortostatyczna			7,0	2,4	OR: 3,12 [1,11; 8,75] RD: 0,05 [0,01; 0,09]	NNH: 20 [12; 100]
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	Biegunka			45,3	25,5	OR: 2,43 [1,61; 3,65] RD: 0,20 [0,11; 0,29]	NNH: 5 [4; 10]
	Luźny stolec	5,1	1,9	ns	-		
	Nieżyt żołądka i jelit	6,5	1,9	OR: 3,64 [1,18; 11,25] RD: 0,05 [0,01; 0,08]	NNH: 20 [30; 100]		
Zaburzenia skóry i tk. podskórnej	Łysienie	6,5	1,9	OR: 3,64 [1,18; 11,25] RD: 0,05 [0,01; 0,08]	NNH: 20 [30; 100]		
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Wodonercze	0,5	4,2	OR: 0,11 [0,01; 0,84] RD: -0,04 [-0,07;-0,01]	NNT: 25 [15; 100]		
	Nefropatia toksyczna	1,4	3,8	ns	-		
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Przerost dziąseł	0,5	4,7	OR: 0,09 [0,01; 0,75] RD: -0,04 [-0,07;-0,01]	NNT: 25 [15; 100]		
	Zapalenie zatok	7,0	2,4	OR: 3,12 [1,11; 8,75] RD: 0,05 [0,01; 0,09]	NNH: 20 [12; 100]		
	Obrzek obwodowy	35,5	45,8	OR: 0,65 [0,44; 0,96] RD: -0,10 [-0,20;-0,01]	NNT: 10 [5; 100]		

W badaniu Silva 2007 obejmującym pacjentów po przeszczepieniu nerki, w grupie przyjmującej immunosupresję opartą o takrolimus o przedłużonym uwalnianiu (TAC QD), w porównaniu do grupy przyjmującej cyklosporynę (mikroemulsję - ME), zaobserwowano statystycznie istotne różnice w odsetku pacjentów, u których wystąpiły następujące działania niepożądane (Tabela 12):

niższy odsetek pacjentów w grupie TAC QD: zakrzepica przetoki tętniczo-żylniej, nadmierne owłosienie, hirsutyzm, hipelipidemia, wodonercze, przerost dziąseł, obrzek obwodowy;

wyższy odsetek pacjentów w grupie TAC QD: cukrzyca, drżenia, hipotonia ortostatyczna, biegunka, niezbyt zołądka i jelit, łysienie, zapalenie zatok.

Tabela 13. Działania niepożądane u pacjentów po przeszczepieniu nerki – takrolimus o przedłużonym uwalnianiu (TAC QD) vs takrolimus o standardowym uwalnianiu (TAC BID)

Działania niepożądane	Okres obserwacji	Publikacja	% pacjentów		OR [95%CI]	RD [95%CI]	NNT [95%CI]
			TAC QD	TAC BID			
Działania niepożądane ogółem	6 tyg.	Włodarczyk 2009	93,3	98,3	ns	-	-
	rok	Kramer 2010	98,2	98,2	ns	-	-
Działania niepożądane związane ze stosowaną terapią	rok	Kramer 2010	81,0	79,8	ns	-	-
Poważne działania niepożądane ogółem	rok	Kramer 2010	55,3	49,4	ns	-	-
Poważne działania niepożądane związane ze stosowaną terapią	rok	Kramer 2010	27,5	26,8	ns	-	-
Poważne bakteryjne odmiedniczkowe zapalenie nerek	rok	Kramer 2010	3,6	0,9	4,18 [1,17; 14,93]	0,03 [0,005; 0,05]	34 [20; 200]
Poważne krwotoki	rok	Kramer 2010	1,5	0,0	7,59 [1,31; 44,06]	0,02 [0,0007; 0,03]	50 [34; 1429]
Infekcje bakteryjne ogółem	rok	Silva 2007	8,4	11,8	ns	-	-
Infekcje bakteryjne związane ze stosowaną terapią	rok	Kramer 2010	16,0	22,6	0,65 [0,44; 0,96]	-0,07 [-0,13; -0,01]	15 [8; 100]
Infekcje dróg moczowych	6 tyg.	Włodarczyk 2009	6,7	6,8	ns	-	-
Bakteryjne infekcje układu moczowego	rok	Kramer 2010	26,0	30,4	ns	-	-
Infekcje wirusowe	rok	Silva 2007	23,4	26,4	ns	-	-
Infekcje CMV	6 tyg.	Włodarczyk 2009	5,0	1,7	ns	-	-
	rok	Kramer 2010	10,0	5,7	1,85 [1,03; 3,32]	0,04 [0,002; 0,08]	25 [13; 500]
		Silva 2007	7,0	8,0	ns	-	-
Wiremia CMV	rok	Silva 2007	1,4	2,8	ns	-	-
Infekcje ludzkim polyomawirusem	rok	Silva 2007	2,8	4,2	ns	-	-
Infekcje grzybicze ogółem	rok	Silva 2007	15,4	13,2	ns	-	-
Kandydoza	6 tyg.	Włodarczyk 2009	0,0	3,4	ns	-	-
Torbiel limfatyczna	rok	Silva 2007	0,5	0,9	ns	-	-
Łagodny rozrost gruczołu krokowego	rok	Silva 2007	0,5 *	1,9 *	ns	-	-
Anemia ogółem	6 tyg.	Włodarczyk 2009	31,7	30,5	ns	-	-
	rok	Kramer 2010	30,8	25,9	ns	-	-
Anemia związana z leczeniem	6 tyg.	Włodarczyk 2009	0,0	3,4	ns	-	-
Anemia nerkopochodna	rok	Kramer 2010	2,7	0,6	4,67 [1,00; 21,77]	0,02 [0,002; 0,04]	50 [25; 500]
Leukopenia	rok	Kramer 2010	15,4	11,0	ns	-	-
Trombocytopenia	6 tyg.	Włodarczyk 2009	0,0	3,4	ns	-	-
Zakrzepica przetoki tętniczo-żylniej	rok	Silva 2007	0,0	0,5	ns	-	-
Cukrzyca	rok	Silva 2007	14,0	11,3	ns	-	-

Działania niepożądane	Okres obserwacji	Publikacja	% pacjentów		OR [95%CI]	RD [95%CI]	NNT [95%CI]
			TAC QD	TAC BID			
Hiperglikemia	6 tyg.	Włodarczyk 2009	3,3	8,5	ns	-	-
	rok	Kramer 2010	18,4	19,3	ns	-	-
Hiperlipidemia	rok	Silva 2007	16,4	17,5	ns	-	-
Hiponatremia	rok	Silva 2007	2,8	0,9	ns	-	-
Zaburzenia gospodarki potasowej	6 tyg.	Włodarczyk 2009	16,7	20,3	ns	-	-
Hiperkaliemia	rok	Kramer 2010	14,5	10,7	ns	-	-
Hipercholesterolemia	6 tyg.	Włodarczyk 2009	5,0	1,7	ns	-	-
Bezsenność	rok	Kramer 2010	8,8	10,1	ns	-	-
		Silva 2007	25,7	30,2	ns	-	-
		Metaanaliza	15,4	17,9	ns	-	-
Niewrodzone drżenie	6 tyg.	Włodarczyk 2009	5,0	8,5	ns	-	-
	rok	Kramer 2010	17,5	17,3	ns	-	-
		Silva 2007	35,0	34,4	ns	-	-
		Metaanaliza	24,4	23,9	ns	-	-
Parestezje	rok	Silva 2007	5,6	1,4	4,14 [1,15; 14,88]	0,04 [0,01; 0,08]	25 [13; 100]
Ból głowy	6 tyg.	Włodarczyk 2009	1,7	5,1	ns	-	-
	rok	Kramer 2010	11,8	9,8	ns	-	-
Spadek ostrości wzroku	rok	Silva 2007	0,9	0	ns	-	-
Naczyniowe zaburzenia ciśnienia krwi	6 tyg.	Włodarczyk 2009	10,0	22,0	ns	-	-
Nadciśnienie	6 tyg.	Włodarczyk 2009	5,0	6,8	ns	-	-
Hipotonia ortostatyczna	rok	Silva 2007	7,0	4,7	ns	-	-
Krwiak	rok	Kramer 2010	4,2	1,5	2,92 [1,04; 8,21]	0,03 [0,002; 0,05]	34 [20; 500]
Zapalenie gardła	rok	Kramer 2010	3,6	1,2	3,12 [1,00; 9,78]	0,02 [0,001; 0,05]	50 [20; 1000]
Biegunka	6 tyg.	Włodarczyk 2009**	5,0	1,7	ns	-	-
	rok	Kramer 2010	26,6	30,7	ns	-	-
		Silva 2007	45,3	44,3	ns	-	-
		Metaanaliza	33,9	35,9	ns	-	-
Nudności	rok	Kramer 2010	15,4	12,5	ns	-	-
Wymioty	rok	Kramer 2010	12,7	12,8	ns	-	-
Bóle brzucha	rok	Kramer 2010	11,8	8,3	ns	-	-
Luźny stolec	rok	Silva 2007	5,1	7,1	ns	-	-
Zaparcia	rok	Kramer 2010	13,6	17,9	ns	-	-
Zapalenie żołądka i jelit	rok	Kramer 2010	3,3	0,9	3,82 [1,05; 13,80]	0,02 [0,002; 0,05]	50 [20; 500]
		Silva 2007	6,5	0,5	14,77 [1,92; 113,36]	0,06 [0,03; 0,10]	17 [10; 34]
		Metaanaliza	4,6	0,7	6,51 [2,25; 18,81]	0,04 [0,001; 0,08]	25 [12; 1000]
Krwawienie z ukl. pokarmowego	rok	Kamer 2010	1,5	0,0	7,59 [1,31; 44,06]	0,02 [0,0007; 0,03]	50 [34; 1429]
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	6 tyg.	Włodarczyk 2009	5,0	5,1	ns	-	-
Artralgia	rok	Kramer 2010	8,8	3,9	2,39 [1,22; 4,68]	0,05 [0,01; 0,09]	20 [12; 1000]
Martwica cewek nerkowych	rok	Kramer 2010	10,6	11,3	ns	-	-
Nietrzymanie moczu	rok	Kramer 2010	1,8	0,0	7,62 [1,53; 37,97]	0,02 [0,003; 0,03]	50 [34; 334]
Wodonercze	rok	Silva 2007	0,5	0,9	ns	-	-
Nefropatia toksyczna	rok	Silva 2007	1,4	0,5	ns	-	-
Przerost dziąseł	rok	Silva 2007	0,5	0,0	ns	-	-
Zapalenie zatok	rok	Silva 2007	7,0	3,3	ns	-	-

Działania niepożądane	Okres obserwacji	Publikacja	% pacjentów		OR [95%CI]	RD [95%CI]	NNT [95%CI]
			TAC QD	TAC BID			
Obrzęk obwodowy	rok	Kramer 2010	11,5	14,3	ns	-	-
		Silva 2007	35,5	34,9	ns	-	-
		Metaanaliza	20,9	22,3	ns	-	-
Nocne poty	rok	Kramer 2010	0,0	2,7	0,13 [0,04; 0,50]	-0,03 [-0,04; -0,01]	34 [25; 100]
Zaburzenia jąder	rok	Kramer 2010	1,5*	0,0*	7,59 [1,31; 44,06]	0,02 [0,001; 0,03]	50 [34; 1000]
Bolesne miesiączki	rok	Kramer 2010	1,5*	0,0*	7,59 [1,31; 44,06]	0,02 [0,001; 0,03]	50 [34; 1000]
Podwyższona kreatynina	rok	Kramer 2010	16,3	18,8	ns	-	-
Komplikacje proceduralne	6 tyg.	Włodarczyk 2009	21,7	27,1	ns	-	-
Nieprawidłowe funkcjonowanie przeszczepionego narządu	rok	Kramer 2010	17,2	16,7	ns	-	-

* wynik dla całej populacji – kobiet i mężczyzn, w subpopulacji mężczyzn: zaburzenia jąder OR=7,95 [1,37; 46,33], NNT=50 [20; 1000]; w subpopulacji kobiet: bolesne miesiączki OR=7,28 [1,24; 42,64], NNT=25 [13; 500]

** biegunka niespowodowana infekcją

W badaniach RCT obejmujących pacjentów po przeszczepieniu nerki, w grupie przyjmującej immunosupresję opartą o takrolimus o przedłużonym uwalnianiu (TAC QD), **w porównaniu do grupy przyjmującej takrolimus o standardowym uwalnianiu (TAC BID)**, zaobserwowano statystycznie istotne różnice w odsetku pacjentów, u których wystąpiły następujące działania niepożądane (Tabela 13)

niższy odsetek pacjentów w grupie TAC QD: infekcje bakteryjne związane ze stosowaną terapią, nocne poty;

wyższy odsetek pacjentów w grupie TAC QD: poważne bakteryjne odmiedniczkowe zapalenie nerek, poważne krwotoki, infekcje CMV, anemia nerko pochodna, parestezje, krwaki, zapalenie gardła, zapalenie żołądka i jelit, krwawienie z układu pokarmowego, martwica cewek nerkowych, nietrzymanie moczu, zaburzenia jąder, bolesne miesiączkowanie.

PRZESZCZEPIENIE WĄTROBY

Tabela 14. Działania niepożądane u pacjentów po przeszczepieniu wątroby – takrolimus o standardowym uwalnianiu (TAC BID) vs takrolimus o przedłużonym uwalnianiu (TAC QD)

Działania niepożądane	Okres obserwacji	Publikacja	% pacjentów		OR [95%CI]	RD [95%CI]	NNT [95%CI]
			TAC QD	TAC BID			
Działania niepożądane ogółem	rok	Trunecka 2010	99,6	99,6	ns	-	-
Działania niepożądane związane z terapią			89,9	93,2	ns	-	-
Poważne działania niepożądane ogółem			67,1	65,4	ns	-	-
Poważne działania niepożądane związane z terapią			36,7	32,1	ns	-	-
Infekcje i choroby pasożytnicze			39,2	33,3	ns	-	-
Infekcje bakteryjne ogółem			38,4	41,0	ns	-	-
Infekcje CMV			9,3	4,7	ns	-	-
Zaburzenia krwi i limfy			16,5	15,0	ns	-	-
Anemia			5,5	7,7	ns	-	-
Zaburzenia metabolizmu i łaknienia			39,7	46,6	ns	-	-
Cukrzyca insulinozależna			11,8	10,7	ns	-	-
Cukrzyca niezdefiniowana			4,6	6,8	ns	-	-
Cukrzyca insulinoniezależna			5,5	4,3	ns	-	-
Cukrzyca nowozdiagnozowana insulinozależna			14,5	12,8	ns	-	-
Hiperglikemia			8,4	15,0	0,52 [0,29; 0,94]	-0,07 [-0,12; -0,01]	15 [9; 15]
Hiperkalemia			4,2	5,1	ns	-	-

Działania niepożądane	Okres obserwacji	Publikacja	% pacjentów		OR [95%CI]	RD [95%CI]	NNT [95%CI]
			TAC QD	TAC BID			
Zaburzenia psychiczne ogółem			17,3	15,8	ns	-	-
Bezsenność			3,8	5,1	ns	-	-
Zaburzenia neurologiczne ogółem			27,0	31,6	ns	-	-
Drżenia			13,5	18,4	ns	-	-
Ból głowy			10,1	9,4	ns	-	-
Nadciśnienie			20,7	21,8	ns	-	-
Zaburzenia krążenia			21,1	23,1	ns	-	-
Zaburzenia oddechowe, kł.piersiowej i śródpiersia ogółem			4,6	5,1	ns	-	-
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe ogółem			15,6	15,0	ns	-	-
Biegunka			7,6	5,6	ns	-	-
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych			12,7	10,7	ns	-	-
Cholestaza			5,5	3,4	ns	-	-
Zaburzenia skóry i tk. podskórnej ogółem			7,6	5,1	ns	-	-
Zaburzenia ukl. mięśniowo-szkielet. i tk. łącznej			5,5	5,1	ns	-	-
Zaburzenia nefrologiczne ogółem			39,7	41,5	ns	-	-
Niewydolność nerek			21,9	20,5	ns	-	-
Upośledzenie pracy nerek			11,8	15,8	ns	-	-
Ostra niewydolność nerek			5,5	3,8	ns	-	-
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania			9,7	7,7	ns	-	-
Gorączka			5,1	3,0	ns	-	-
Nieprawidłowości w wynikach badań laboratoryjnych ogółem			27,8	23,1	ns	-	-
Wzrost poziomu enzymów wątrobowych			5,9	8,5	ns	-	-
Wzrost poziomu kreatyniny			9,3	9,8	ns	-	-
Uraz, zatrucie i komplikacje proceduralne			11,0	6,0	ns	-	-

W badaniu Truncka 2010 obejmującym pacjentów po przeszczepieniu wątroby, w grupie przyjmującej immunosupresję opartą o takrolimus o przedłużonym uwalnianiu (TAC QD), w porównaniu do grupy przyjmującej takrolimus o standardowym uwalnianiu (TAC BID) nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic w częstości występowania większości działań niepożądanych. Jediną istotną statystycznie różnicą był niższy odsetek pacjentów z hiperglikemią w grupie TAC QD (Tabela 14).

6.1.3.2.1. Inne odnalezione informacje

Brytyjska agencja The Medicines and Healthcare products Regulatory Agency (MHRA) ostrzega przed możliwymi pomyłkami w dawkowaniu leków Advagraf i Prograf.

<http://www.mhra.gov.uk/Safetyinformation/DrugSafetyUpdate/CON085144>

7. Podsumowanie

7.1. Przesłanki finansowania podane w stanowiskach eksperckich

Stanowisko

- **Technologia powinna być finansowana ze środków publicznych:**

Advagraf jest postacią takrolimusu o przedłużonym działaniu, podawanym raz na dobę. Został zarejestrowany w 2008 roku. Nieregularne przyjmowanie leków immunosupresyjnych jest jedną z przyczyn utraty przeszczepu (zwłaszcza w młodszej populacji). Wprowadzenie podstawowego leku immunosupresyjnego, jakim jest takrolimus, podawanego raz na dobę rano, ma poprawić dostosowanie się pacjenta do zaleceń lekarza prowadzącego. Podawanie postaci farmaceutycznej o przedłużonym uwalnianiu prowadzi do obniżenia stężenia maksymalnego bezpośrednio związanego z nefro i neurotoksycznością takrolimusa. Teoretycznie powinno to poprawiać profil bezpieczeństwa terapii. Substancją czynną preparatu advagraf jest takrolimus, stąd mechanizm działania, objawy niepożądane oraz wskazania dla advagrafu są takie same jak dla prografu. Skuteczność i bezpieczeństwo advagrafu w badaniach klinicznych były porównywalne tylko z prografem. Advagraf i Prograf zostały uznane przez EMA i FDA za biorównoważne.

Takrolimus jest podstawowym lekiem stosowanych w schematach leczenia immunosupresyjnego u biorców nerki, wątroby, serca.

(...)

Stanowisko

- **Technologia powinna być finansowana ze środków publicznych:**

Advagraf jest doustną postacią farmaceutyczną takrolimusu do stosowania raz na dobę. Tacrolimus, należący do grupy inhibitorów calcyneuryny, jest jednym z dwu podstawowych leków o działaniu immunosupresyjnym, który stosowany jest po przeszczepieniu narządów jamy brzusznej (wątroby, nerek, trzustki, jelit) oraz klatki piersiowej (serca, płuca). w skojarzeniu z preparatami mykofenolanów i steroidami. Drugim preparatem tej grupy jest cyklosporyna. Ze względu na konieczność indywidualizacji immunosupresji nie mogą one znajdować się w tej samej grupie limitowej mimo analogicznego mechanizmu działania. Wynika to z odmiennych działań ubocznych (wpływ na układ krążenia, gospodarkę węglowodanową i przemianę tłuszczów)

W randomizowanych badaniach skuteczność advagrafu jest porównywalna do prografu (1A). Podawanie tej postaci farmaceutycznej o przedłużonym uwalnianiu nie zmienia zasad monitorowania stężenia takrolimusu we krwi, prowadzi natomiast do obniżenia stężenia maksymalnego po podaniu leku. Teoretycznie poprawia się profil bezpieczeństwa terapii (zmniejszenie nefrotoksyczności i neurotoksyczności). Advagraf pozwala także na ograniczenie wpływu zmienności międzyosobniczej na wynik leczenia. W praktyce oznacza to bardziej przewidywalny poziom leku po podaniu jednakowej dawki na kg/mc u statystycznego pacjenta. Eliminacja wpływu wieczornego posiłku i perystaltyki na biodostępność podanej drugiej dawki takrolimusu pozwala na uzyskanie bardziej stabilnego poziomu leku w czasie trwania leczenia (obniżenie zmienności wewnątrzosobniczej).

W przypadku stosowania Advagrafu de novo w połączeniu z indukcją, jego niższa biodostępność w pierwszych 3 dobach umożliwia ponadto naturalne obniżenie ekspozycji na CNI w początkowym okresie leczenia. W założeniach stosowanie leku raz na dobę (rano) powinno wpłynąć korzystnie na adherencję pacjentów do zaleceń lekarza prowadzącego.

Stanowisko

- **Technologia powinna być finansowana ze środków publicznych:**

Advagraf jest zarejestrowanym w 2008 r. preparatem tacrolimusu o przedłużonym działaniu pozwalającym na przyjmowanie leku w jednorazowej dawce porannej. Jest ona biorównoważna w stosunku do dawkowania krótkodziałającego tacrolimusu 2 x dziennie. Mechanizm działania Advagrafu i Prografu (12 godzinny okres eliminacji) jest oczywiście identyczny.

Korzyść podawania z podawania Advagrafu wynika z faktu, że ok. 20 – 25% przeszczepianych narządów traconych jest w długookresowych obserwacjach z powodu nieregularnego przyjmowania leków immunosupresyjnych. Zapominanie częściej dotyczy wieczornej dawki. Przyjmowanie podstawowego leku immunosupresyjnego tacrolimusu w jednej porannej dawce stwarza więc przesłanki do poprawy adherencji do leczenia immunosupresyjnego, a w konsekwencji do wydłużenia przeżycia przeszczepów narządowych. Warto dodać, że w przeszczepach wątroby następuje po 6 miesiącach u części chorych minimalizacja immunosupresji i Advagraf staje się u nich jedynym lekiem immunosupresyjnym.

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 przeszczepu u biorców allogenicznych przeszczepów nerek lub wątroby oraz leczenie w przypadkach odrzucenia przeszczepu allogenicznego opornego na terapie innymi immunosupresyjnymi produktami leczniczymi u dorosłych pacjentów przy wykorzystaniu produktu leczniczego takrolimus (Advagraf®)** – na podstawie art. 31e ust. 1, art.31f ust. 5 oraz art.31h ustawy o świadczeniach zdrowotnych finansowanych ze środków publicznych. Wskazania ze zlecenia Ministerstwa Zdrowia odpowiadają wskazaniom z Charakterystyki Produktu Leczniczego Advagraf®.

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**.

W dniu 01.12.2011 r. r. Podmiot odpowiedzialny - firma Astellas Pharma Sp. z o.o. - dostarczył analizę efektywności klinicznej dla produktu leczniczego Advagraf® (takrolimus). Analiza dotyczy tylko jednego ze wskazań, tj. profilaktyki odrzucenia przeszczepu u biorców allogenicznych przeszczepów nerek lub wątroby.

Preparat Advagraf® (takrolimus) **jest finansowany** ze środków publicznych w Polsce dla we wskazaniu stan po przeszczepie narządów unaczynionych bądź szpiku w ramach grupy limitowej: 139,0, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - leki immunosupresyjne - inhibitory kalcyneuryny – takrolimus (poziom odpłatności ryczałt).

Preparat Advagraf® zawiera **takrolimus o przedłużonym uwalnianiu**, co pozwala na stosowanie leku raz dziennie. Preparaty zawierające takrolimus o standardowym uwalnianiu (m.in. Prograf) są podawane dwa razy dziennie.

Rekomendacje

Odnalezione **rekomendacje kliniczne**: polska - PTT 2010, europejska - EAU 2009, francuska - Prescrire 2008 oraz kanadyjska - BC Transplant 2011 rekomendują stosowanie preparatu Advagraf®, z tym, że wg rekomendacji francuskiej, wiąże się to jedynie z niewielką dodatkową korzyścią kliniczną („być może użyteczny”). Natomiast francuska rekomendacja Prescrire z 2010 roku, dotycząca kolejnej dawki Advagrafu® (3 mg), sygnowana jest jako „nic nowego”.

Polskie Towarzystwo Transplantologiczne (2010) rekomenduje stosowanie Advagrafu w profilaktyce odrzucania przeszczepu nerki. W zaleceniach dotyczących profilaktyki odrzucania przeszczepu wątroby lub

serca oraz w leczeniu odrzucania przeszczepu rekomenduje takrolimus, ale nie odnosi się bezpośrednio do preparatu Advagraf.

Według rekomendacji PTT (część dotycząca przeszczepienia nerki):

W randomizowanych badaniach skuteczność advagrafu jest porównywalna do prografu (1A). Podawanie tej postaci farmaceutycznej o przedłużonym uwalnianiu nie zmienia zasad monitorowania stężenia takrolimusu we krwi, prowadzi natomiast do obniżenia stężenia maksymalnego po podaniu leku. Teoretycznie poprawia się profil bezpieczeństwa terapii (zmniejszenie nefrotoksyczności i neurotoksyczności). Advagraf pozwala także na ograniczenie wpływu zmienności międzyosobniczej na wynik leczenia. (...)

W przypadku stosowania Advagrafu de novo w połączeniu z indukcją, jego niższa biodostępność w pierwszych 3 dobach umożliwi ponadto naturalne obniżenie ekspozycji na CNI w początkowym okresie leczenia. W założeniach stosowanie leku raz na dobę (rano) powinno wpłynąć korzystnie na adhezję pacjentów do zaleceń lekarza prowadzącego.”

Odnaleziono **rekomendacje finansowe** 4 instytucji. Rekomendacje: francuska HAS 2009 i 2008 i szkocka SMC 2007 są pozytywne dla obu wskazań, rekomendacja walijska AWMSG 2011 jest pozytywna odnośnie stosowania preparatu Advagraf® w profilaktyce odrzucania przeszczepu, ale negatywna w zakresie finansowania tego preparatu w leczeniu odrzucania przeszczepu. Kanadyjska rekomendacja CED 2010 jest negatywna ze względu na brak terapeutycznej lub kosztowej korzyści względem opcji alternatywnych

Skuteczność kliniczna

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

Według przeglądu **Abrams 2010** wyniki wstępnych badań, w tym Alloway 2007 (pacjenci po przeszczepieniu nerki) oraz Florman 2007 (pacjenci po przeszczepieniu wątroby), wskazują, że **konwersja** pacjentów z takrolimusu o standardowym uwalnianiu (TAC BID) na takrolimus o przedłużonym uwalnianiu (TAC QD) jest bezpieczna, a leczenie dalej efektywne. Jednakże nie ma bezpośrednich dowodów, że konwersja na TAC QD wiąże się z lepszym przestrzeganiem protokołu leczenia przez pacjentów i niesie ze sobą kliniczne korzyści.

Wyniki badań RCT włączonych do analizy producenta wskazują na porównywalną skuteczność takrolimusu o przedłużonym uwalnianiu (TAC QD – Advagraf®) i takrolimusu o standardowym uwalnianiu (TAC BID - Prograf®) u pacjentów po przeszczepieniu nerki lub wątroby oraz na porównywalną skuteczność takrolimusu o przedłużonym uwalnianiu (TAC QD – Advagraf®) i cyklosporyny u pacjentów po przeszczepieniu nerki (nie odnaleziono badań dotyczących pacjentów po przeszczepieniu wątroby):

Przeszczepienie nerki

W badaniu Silva 2007 obejmującym pacjentów po przeszczepieniu nerki, w grupie przyjmującej immunosupresję opartą o TAC QD, **w porównaniu do grupy przyjmującej cyklosporynę** (mikroemulsję - ME), **nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic** dla punktów końcowych: przeżycie pacjentów, przeżycie przeszczepionego narządu, ostre odrzucanie przeszczepionego narządu potwierdzone biopsją - lokalnie, ostre odrzucanie przeszczepionego narządu potwierdzone biopsją – centralnie.

W badaniach RCT obejmujących pacjentów po przeszczepieniu nerki, w grupie przyjmującej immunosupresję opartą o TAC QD, **w porównaniu do grupy przyjmującej TAC BID, nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic** dla punktów końcowych: przeżycie pacjentów, przeżycie przeszczepionego narządu, ostre odrzucanie przeszczepionego narządu potwierdzone biopsją, ostre odrzucanie przeszczepionego narządu potwierdzone biopsją - centralnie, ostre odrzucanie przeszczepionego narządu.

Przeszczepienie wątroby

W badaniu Trunecka 2010 obejmującym pacjentów po przeszczepieniu wątroby, w grupie przyjmującej immunosupresję opartą o TAC QD, **w porównaniu do grupy przyjmującej TAC BID nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic** dla punktów końcowych: przeżycie pacjentów, przeżycie przeszczepionego narządu, ostre odrzucanie przeszczepionego narządu

Bezpieczeństwo

Wg ChPL do najczęściej zgłaszanych działań niepożądanych (występujących u > 10% pacjentów) należą drżenie mięśniowe, zaburzenie czynności nerek, hiperglikemia, cukrzyca, hiperkaliemia, zakażenia, nadciśnienie tętnicze i bezsenność.

U pacjentów po przeszczepieniu nerki zaobserwowano istotne statystycznie różnice w profilu bezpieczeństwa TAC QD i cyklosporyny oraz TAC QD i TAC BID, u pacjentów po przeszczepieniu wątroby profil bezpieczeństwa TAC QD i TAC BID był porównywalny:

Przeszczepienie nerki

W badaniu Silva 2007, w grupie przyjmującej immunosupresję opartą o TAC QD, **w porównaniu do grupy przyjmującej cyklosporynę** (mikroemulsję - ME), zaobserwowano statystycznie istotne różnice w odsetku pacjentów, u których wystąpiły następujące działania niepożądane:

niższy odsetek pacjentów w grupie TAC QD: zakrzepica przetoki tętniczo-żylniej, nadmierne owłosienie, hirsutyzm, hipelipidemia, wodonercze, przerost dziąseł, obrzek obwodowy;

wyższy odsetek pacjentów w grupie TAC QD: cukrzyca, drżenia, hipotonia ortostatyczna, biegunka, nieżyt żołądka i jelit, łysienie, zapalenie zatok

W badaniach RCT obejmujących pacjentów po przeszczepieniu nerki, w grupie przyjmującej immunosupresję opartą o TAC QD, **w porównaniu do grupy przyjmującej TAC BID**, zaobserwowano statystycznie istotne różnice w odsetku pacjentów, u których wystąpiły następujące działania niepożądane:

niższy odsetek pacjentów w grupie TAC QD: infekcje bakteryjne związane ze stosowaną terapią, nocne poty;

wyższy odsetek pacjentów w grupie TAC QD: poważne bakteryjne odmiedniczkowe zapalenie nerek, poważne krwotoki, infekcje CMV, anemia nerko pochodna, parestezje, krwaki, zapalenie gardła, zapalenie żołądka i jelit, krwawienie z układu pokarmowego, martwica cewek nerkowych, nietrzymanie moczu, zaburzenia jąder, bolesne miesiączkowanie.

Przeszczepienie wątroby

W badaniu Trunecka 2010 w grupie przyjmującej immunosupresję opartą o TAC QD, **w porównaniu do grupy przyjmującej TAC BID nie zaobserwowano** istotnych statystycznie różnic w częstości występowania większości działań niepożądanych. Jediną istotną statystycznie różnicą był niższy odsetek pacjentów z hiperglikemią w grupie TAC QD.

8. Piśmiennictwo

1. Abrams P., Humar A., Tan H. P. Role of tacrolimus prolonged release in the prevention of allograft rejection. *Transplant Research and Risk Management* 2010;2:65–70
2. Fung J., Abu-Elmagd K., Jain A., i in., A randomized trial of primary liver transplantation under immunosuppression with FK 506 vs cyclosporine. *Transplantation Proceedings* 1991, 23(6):2977–83
3. ██████████ Advagraf® w profilaktyce odrzucania przeszczepionego narządu u dorosłych biorców allogenicznych przeszczepów nerki lub wątroby. Przegląd systematyczny. Wersja 1.0. ██████████ ██████████ luty 2011
4. ██████████ Profilaktyka odrzucenia przeszczepu u biorców allogenicznych przeszczepów nerek, wątroby lub serca oraz leczenie w przypadkach odrzucenia przeszczepu allogenicznego opornego na terapię innymi immunosupresyjnymi produktami leczniczymi przy wykorzystaniu produktu leczniczego takrolimus (Prograf®). Ocena efektywności klinicznej i bezpieczeństwa. Raport Nr: AOTM-OT-0357. Warszawa, styczeń 2012.
5. Kramer B.K., Charpentier B., Backman L., i in., Tacrolimus Prolonged Release Renal Study Group, Tacrolimus once daily (ADVAGRAF) versus twice daily (PROGRAF) in de novo renal transplantation: a randomized phase III study, *American Journal of Transplantation* 2010, 10(12):2632-43
6. Myśliwiec M., Rutkowski B., Wańkowicz Z., Durlik M. Niewydolność nerek w: *Choroby wewnętrzne*, Tom II Szczeklik A. (red.), Wyd. Medycyna Praktyczna, Kraków 2006, str. 1277-1280.
7. Nowacka-Cieciura E, Durlik M. Zasady leczenia immunosupresyjnego po przeszczepieniu wątroby. *Medical Science Review - Hepatologia* 2007; 7: 9-17
8. Polskie Towarzystwo Transplantacyjne. Durlik M, Rowiński W (red.): Zalecenia dotyczące leczenia immunosupresyjnego po przeszczepieniu narządów unaczynionych. 2010
9. Shenoy S., Hardinger K.L., Crippin J., i in., A randomized, prospective, pharmacoeconomic trial of neoral 2-hour postdose concentration monitoring versus tacrolimus trough concentration monitoring in de novo liver transplant recipients, *Liver Transplantation* 2008, 14 (2) (pp 173-180)
10. Silva Jr. H.T., Yang H.C., Abouljoud M., i in., One-year results with extended-release tacrolimus/MMF, tacrolimus/MMF and cyclosporine/MMF in de novo kidney transplant recipients, *American Journal of Transplantation* 2007, 7 (3) (pp 595-608)
11. Trunecka P., Boillot O., Seehofer D., i in., Once-daily prolonged-release tacrolimus (ADVAGRAF) versus twice-daily tacrolimus (PROGRAF) in liver transplantation, *American Journal of Transplantation* 2010, 10 (10) (pp 2313-2323)
12. Włodarczyk Z., Squifflet J.P., Ostrowski M., i in., Pharmacokinetics for once versus twice-daily tacrolimus formulations in de novo kidney transplantation: a randomized, open-label trial, *American Journal of Transplantation* 2009, Nov;9(11):2505-13

9. Załączniki

- AW-1. Analiza kliniczna producenta
- AW-2. Charakterystyka Produktu Leczniczego Advagraf®
- AW-3. Korespondencja z MZ
- AW-4. Stanowisko eksperckie [REDACTED]
- AW-5. Stanowisko eksperckie [REDACTED]
- AW-6. Stanowisko eksperckie [REDACTED]
- AW-7. Pismo firmy Astellas w sprawie refundacji w innych krajach
- AW-8. Rekomendacja kliniczna Polska PTT 2010
- AW-9. Rekomendacja kliniczna Europa EAU 2009
- AW-10. Rekomendacja kliniczna Francja Prescrire 2010
- AW-11. Rekomendacja kliniczna Francja Prescrire 2008
- AW-12. Rekomendacja kliniczna USA KDIGO 2009
- AW-13. Rekomendacja kliniczna Kanada BC Transpl 2011
- AW-14. Rekomendacja finansowa UK AWMSG 2011
- AW-15. Rekomendacja finansowa UK AWMSG 2009
- AW-16. Rekomendacja finansowa UK AWMSG 2008
- AW-17. Rekomendacja finansowa UK SMC 2007
- AW-18. Rekomendacja finansowa Francja HAS 2008
- AW-19. Rekomendacja finansowa Francja HAS 2009
- AW-20. Rekomendacja finansowa Kanada CED 2010
- AW-21. Publikacje włączone do analizy klinicznej producenta
- AW-22. Przegląd Abrams 2010