



Rekomendacja nr 4/2012

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych
z dnia 23 stycznia 2012 r.

w sprawie usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych albo zmiany poziomu lub sposobu finansowania świadczenia opieki zdrowotnej „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®)”

Prezes Agencji nie rekomenduje usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych ani zmiany sposobu lub poziomu finansowania świadczenia opieki zdrowotnej „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®)”.

Jednocześnie, przychyłając się do stanowiska Rady Konsultacyjnej, **Prezes Agencji uważa** za zasadne rozważenie umieszczenia produktów leczniczych zawierających takrolimus, w tym Advagraf®, w oddzielnej grupie limitowej niż cyklosporyna oraz podjęcie działań mających na celu zrównanie wysokości dopłaty pacjenta za lek bez względu na jego dawkę, czyli przyjęcie poziomu opłaty ryczałtowej bez dopłaty.

Uzasadnienie rekomendacji

Prezes Agencji, zgodnie ze stanowiskiem¹ Rady Konsultacyjnej, uważa za zasadne pozostawienie dotychczasowego sposobu i poziomu finansowania świadczenia gwarantowanego „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®)”.

Ponadto, Prezes Agencji przychylił się do sugestii Rady Konsultacyjnej umieszczenia preparatów zawierających takrolimus, w tym Advagraf®, w oddzielnej grupie limitowej, niż cyklosporyna.

Prezes Agencji uważa za wskazane podjęcie działań mających na celu ujednoczenie dopłaty pacjenta za lek bez względu na jego dawkę (tj. opłatę ryczałtową, bez dopłaty). Przeszczepianie wątroby jest zabiegiem ratującym życie, a w odniesieniu do przeszczepu



nerek zabieg wydłuża przeżycie i poprawia jakość życia w stosunku do alternatywnej dializoterapii.

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

Advagraf jest postacią takrolimusu o przedłużonym działaniu, podawanym raz na dobę. Nieregularne przyjmowanie leków immunosupresyjnych jest jedną z przyczyn utraty przeszczepu (zwłaszcza w młodszej populacji biorców). 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 takrolimusu. Teoretycznie powinno to poprawiać profil bezpieczeństwa terapii.

Problem zdrowotny

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

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

Szacuje się, że w Polsce roczna utrata przeszczepu wynosi 3 do 5%, a co roku będzie przybywało około 1300 do 1500 nowych biorców przeszczepów, z których 80% otrzyma *de novo* takrolimus.²

Przeszczepienie nerki

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

Każdy chory z nieodwracalną niewydolnością nerek powinien być rozważany, jako potencjalny biorca przeszczepu nerkowego. Przeszczepienie nerki wykonuje się u pacjenta leczonego dializami albo przed rozpoczęciem dializoterapii.

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. Obecnie przeprowadza się rocznie około 1000 zabiegów transplantacji nerki.²

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 unaczynionymi – jest uważana za narząd „uprzywilejowany” immunologicznie. Biorca wątroby wymaga nieco mniej agresywnego leczenia immunosupresyjnego i łatwiej dochodzi u niego do stanu tolerancji przeszczepu.²

Aktualnie obowiązująca praktyka kliniczna

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

Przeszczepienie nerki

Standardowy schemat to schemat trójlekowy: inhibitor kalcyneuryny + lek antyproliferacyjny + glikokortykosteroidy (GS). Najczęściej to: Prograf(TAC)/ Advagraf(TAC)/ Neoral(CsA) + CellCept(MMF)/ Myfortic (MPS) + GS.

Stosowanie powyższego schematu zapewnia roczne przeżycie przeszczepu w 90–95% i częstość epizodów ostrego odrzucania nie przekraczającą 20%. Najczęściej stosowane schematy leczenia to połączenie takrolimusu z mykofenolanem mofetylu z lub bez steroidów. Rzadziej stosowana jest cyklosporyna.

Schematy czterolekowe wykorzystywane są u chorych większego ryzyka immunologicznego oraz po przeszczepieniu trzustki i nerki. Stosuje się wówczas leczenie indukcyjne środkami powodującymi deplecję limfocytów (przeciwciała poliklonalne lub monoklonalne) lub środkami blokującymi receptor dla interleukiny 2 (przeciwciało monoklonalne) oraz skojarzone podawanie trzech leków: Advagraf®(TAC)/ Prograf®(TAC)/ Neoral® (CsA) + CellCept®(MMF)/Myfortic®(MPS) + GS lub rzadziej Advagraf®(TAC)/Prograf(TAC)/Neoral® + Rapamune®(SRL)/ Certican®(EVERL) + GS.

Stosowane są także inne protokoły immunosupresji.

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, osób *a priori* dobrze rokujących oraz u dzieci

Leczenie z wyłączeniem inhibitorów kalcyneuryny (CNI):

W chwili obecnej nie zaleca się schematów *de novo* bez inhibitorów kalcyneuryny (KDIGO 2009). 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 stosowania innych leków można stosować monoterapię. Podejmowanie takiej decyzji wymaga jednak daleko posuniętej ostrożności.

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).

Przeszczepienie wątroby

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

Schemat podstawowy to: Prograf® + Prednison®. Jest on 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: azatiopryny lub mykofenolanu mofetylu z uwagi na potencjalny wpływ antywirusowy wobec HCV (badania *in vitro* i jedno *in vivo* dotyczące AZA).

Schemat II to: Cyklosporyna/Takrolimus + Azatiopryna/CellCept® + Prednizon®. Wskazania do jego stosowania to: pierwotna marskość żółciowa (PBC), pierwotne stwardniające zapalenie dróg żółciowych (PSC), autoimmunologiczne zapalenie wątroby (AIH).

Opis wnioskowanego świadczenia

Takrolimus należy do grupy inhibitorów kalcyneuryny. Jest silnie działającym lekiem immunosupresyjnym, co udowodniono w doświadczeniach w warunkach *in vivo* i *in vitro*.

W szczególności hamuje on tworzenie się cytotoksycznych limfocytów, które są głównie odpowiedzialne za odrzucanie przeszczepu. Takrolimus hamuje aktywację limfocytów T i proliferację limfocytów B zależną od limfocytów T pomocniczych, a także tworzenie się limfokin (takich jak interleukiny-2,-3 oraz γ -interferon) oraz ekspresję receptora interleukiny-2.³

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

Takrolimus wchłaniany jest przez przewód pokarmowy. Dostępny takrolimus ulega szybkiemu wchłanianiu. Advagraf®, postać o przedłużonym uwalnianiu takrolimusu, ma przedłużony profil wchłaniania i maksymalne stężenie (C max) takrolimusu we krwi występuje średnio po około 2 godzinach (t max) i utrzymuje się przez dobę.³

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: po przeszczepieniu nerki w ciągu 24 godzin, po przeszczepieniu 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 krótkotrwałe podawanie przeciwciał mono-/poliklonalnych. W razie stwierdzenia objawów działania toksycznego, takich jak ciężkie działania niepożądane może być konieczne zmniejszenie dawki produktu Advagraf®.

Produkt leczniczy Advagraf® został zarejestrowany w profilaktyce odrzucania przeszczepu u dorosłych biorców allogenicznych przeszczepów nerki lub wątroby oraz w leczeniu w przypadkach odrzucania przeszczepu allogenicznego, opornego na terapię innymi immunosupresyjnymi produktami leczniczymi u dorosłych pacjentów.³

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy profilaktyki 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®).

Preparat Advagraf® (takrolimus) jest finansowany ze środków publicznych w Polsce 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.

Efektywność kliniczna

Celem raportu przedłożonego przez podmiot odpowiedzialny 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 analizie uwzględniono tylko jedno wskazanie, tj. profilatykę odrzucania przeszczepu nerki lub wątroby. Nie uwzględniono leczenia w przypadkach odrzucenia przeszczepu, nie uwzględniono wyników badań dotyczących konwersji z Prografu® na Advagraf®. Wnioskowanie na temat skuteczności i bezpieczeństwa TAC QD względem cyklosporyny w profilaktyce odrzucania przeszczepionego narządu wątroby oparte tylko na wynikach porównania pośredniego.

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.

Informacje z raportu

Przeszczepienie nerki

Takrolimus o przedłużonym uwalnianiu (TAC QD) vs cyklosporyna (CsA)

W badaniu z 2007 roku 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.

Takrolimus o przedłużonym uwalnianiu (TAC QD) vs takrolimus o standardowym uwalnianiu (TAC BID)

W badaniach randomizowanych (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.

Przeszczepienie wątroby

Takrolimus o przedłużonym uwalnianiu (TAC QD) vs cyklosporyna (CsA) – porównanie pośrednie

Wyniki porównania pośredniego przeprowadzonego w oparciu o badania obejmujące pacjentów po przeszczepieniu wątroby (TAC QD vs TAC BID 2010; CsA vs TAC BID 1991 i 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.

Takrolimus o przedłużonym uwalnianiu (TAC QD) vs takrolimus o standardowym uwalnianiu (TAC BID)

W badaniu z 2010 roku, 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.

Inne odnalezione informacje

Według przeglądu z roku 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 odrzucania przeszczepu i utraty przeszczepionego narządu.

Wyniki wstępnych badań (2007 - pacjenci po przeszczepieniu nerki oraz (pacjenci po przeszczepieniu wątroby), wskazują, że konwersja pacjentów z leczenia takrolimusem 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.

Bezpieczeństwo stosowania

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

Informacje z raportu

Przeszczepienie nerki

Takrolimus o przedłużonym uwalnianiu (TAC QD) vs cyklosporyna (mikroemulsja - ME)

W badaniu z roku 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: niższy odsetek pacjentów w grupie TAC QD: zakrzepica przetoki tętniczo-żylna, nadmierne owłosienie, hirsutyzm, hipelipidemia, wodonercze, przerost dziąseł, obrzęk obwodowy; wyższy odsetek pacjentów w grupie TAC QD: cukrzyca, drżenia, hipotonia ortostatyczna, biegunka, nieżyt żołądka i jelit, łysienie, zapalenie zatok.

Takrolimus o przedłużonym uwalnianiu (TAC QD) vs takrolimus o standardowym uwalnianiu (TAC BID)

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: 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, krwiak, zapalenie gardła, zapalenie żołądka i jelit, krwawienie z układu pokarmowego, martwica cewek nerkowych, nietrzymanie moczu, zaburzenia jąder, bolesne miesiączkowanie.

Przeszczepienie wątroby

Takrolimus o standardowym uwalnianiu (TAC BID) vs takrolimus o przedłużonym uwalnianiu (TAC QD)

W badaniu z roku 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. Jedyną istotną statystycznie różnicą był niższy odsetek pacjentów z hiperglikemią w grupie TAC QD.

Inne odnalezione informacje

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

Według charakterystyki produktu leczniczego, 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:

Efektywność kosztowa i wpływ na system ochrony zdrowia

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.

Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

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.

Polskie Towarzystwo Transplantacyjne (PTT, 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®.

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®.

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 neurotoksyczności 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 poprawioną 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%.”

European Association of Urology (EAU, 2009) 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 postacie 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.

W publikacji Prescrire – 2008 rekomendowane jest 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” (ang. „possibly helpful”), niosącego „niewielką korzyść” (2008 r.). Według rekomendacji formuła Advagrafu® pozwalająca na zmniejszenie liczby dawek leku (raz dziennie zamiast 2 razy dziennie, jak ma 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”.

Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO, 2009) rekomenduje stosowanie takrolimusu w profilaktyce odrzucania przeszczepu nerki jako inhibitora kalcyneuryny I rzutu. W rekomendacji nie odniesiono się do preparatu Advagraf®.

British Columbia Transplant (BC Transplant, 2011) rekomenduje stosowanie preparatów Prograf® i Advagraf® u pacjentów po transplantacji narządów mięsaszowych – w profilaktyce i w leczeniu odrzucania przeszczepu.

Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych

All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG, 2011) 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. Według 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 roku rekomendacja była negatywna.

Scottish Medicines Consortium (SMC, 2007) 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 takrolimusu. Advagraf® ma porównywalny koszt do takrolimusu o standardowym uwalnianiu.

Haute Autorité de santé (HAS, 2008, 2009) 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.

Kanadyjski Committee to Evaluate Drugs (CED, 2010) 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.

Wnioskowana technologia, zgodnie z informacjami dostarczonymi przed podmiot odpowiedzialny, jest finansowana ze środków publicznych w następujących krajach: w Austrii, Francji, Hiszpanii, na Litwie, Słowacji, w Słowenii i we Włoszech oraz na poziomie 80% w Czechach i 75% w Grecji.

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 29 marca 2010 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: MZ-PLE-460-8365-232/GB/10), uzupełnionego pismami: z dnia 24 sierpnia 2011 r. (znak pisma: MZ-PLE-460-8365-313/GB/10), z dnia 25 sierpnia 2011 r. (znak pisma: MZ-PLE-460-8365-455/GB/11), z dnia 12 września 2012 r. (znak pisma; MZ-PLA-460-12508-5/GB/11) oraz z dnia 23 września 2011 r. (MZ-PLA-460-12508-6/GB/11) odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa Agencji w sprawie usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych albo zmiany poziomu lub sposobu finansowania, lub warunków realizacji świadczenia opieki zdrowotnej „profilaktyka 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®)”, na podstawie art. 31 e ust. 1 art. 31 f ust. 5 oraz art. 31 h ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (tj. Dz. U. z 2008 r., Nr 164, poz. 1027 z późn. zm.), oraz po uzyskaniu Stanowiska Rady Konsultacyjnej nr 10/2012 z dnia 23 stycznia 2012 r. w sprawie zmiany poziomu/sposobu finansowania/usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych świadczenia gwarantowanego „Profilaktyka odrzucania przeszczepu u biorców allogenicznych przeszczepów nerek lub wątroby oraz leczenie w przypadkach odrzucania przeszczepu allogenicznego opornego na terapię innymi immunosupresyjnymi produktami leczniczymi u dorosłych pacjentów przy wykorzystaniu produktu leczniczego takrolimus (Advagraf®)”.

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Konsultacyjnej nr 10/2012 z dnia 23 stycznia 2012 r. w sprawie zmiany poziomu/sposobu finansowania/usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych świadczenia gwarantowanego „Profilaktyka odrzucania przeszczepu u biorców allogenicznych przeszczepów nerek lub wątroby oraz leczenie w przypadkach odrzucania przeszczepu allogenicznego opornego na terapię innymi immunosupresyjnymi produktami leczniczymi u dorosłych pacjentów przy wykorzystaniu produktu leczniczego takrolimus (Advagraf®)”.
2. Raport Nr: AOTM-OT-0356. 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®). Ocena efektywności klinicznej i bezpieczeństwa.
3. Charakterystyka produktu leczniczego.