



Opinia Rady Przejrzystości

nr 109/2012 z dnia 18 czerwca 2012 r.

w sprawie objęcia refundacją leków stosowanych w transplantologii określonych w załączniku do pisma o sygn. MZ-PLR-460-14910-33/DG/12 w zakresie wskazań do stosowania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego

*Rada Przejrzystości uważa za zasadne objęcie refundacją leków stosowanych w transplantologii, określonych w załączniku do pisma o sygn. MZ-PLR-460-14910-33/DG/12, w zakresie wskazań do stosowania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego, pod warunkiem ich stosowania w oparciu o aktualne dowody naukowe oraz wytyczne i dyrektywy międzynarodowych organizacji medycznych i towarzystw naukowych.*

**Uzasadnienie**

*Zdaniem Rady istotność wskazań (stanów klinicznych), w których stosowane są leki stosowane w transplantologii, określone w załączniku do pisma o sygn. MZ-PLR-460-14910-33/DG/12 uzasadnia objęcie ich refundacją.*

**Przedmiot zlecenia**

Przedmiotem zlecenia Ministra Zdrowia było przygotowanie opinii Rady Przejrzystości w sprawie wydania z urzędu decyzji o objęciu refundacją leków wymienionych w załączniku do pisma zlecającego z dnia 15 czerwca 2012 r., o sygn. MZ-PLR-460-14910-33/DG/12. Zakres zlecenia, pod względem substancji czynnych i wskazań transplantologicznych, w większości pokrywa się ze zleceniem przekazanym pismem z dnia 31 maja 2012 r., o sygnaturze MZ-PL-460-14444-21/GB/12, rozpatrywanym na posiedzeniu w dniu 11 czerwca 2012 r. (Opinia Rady Przejrzystości nr 97/2012 z dnia 11 czerwca 2012 r.).

Zgodnie z treścią pisma zlecającego dla wymienionych leków wydano decyzje o objęciu refundacją (w innych wskazaniach, niż rozpatrywane w niniejszej opinii).

Leki i wskazania, których dotyczy niniejsza opinia Rady przedstawiono w tabeli poniżej.

Lp	Nazwa leku, postać, dawka, wielkość opakowania, kod EAN	Substancja czynna	Wskazanie w zleceniu MZ
1	Heviran, tabl. powł., 200 mg, 30 tabl. (3 blist.po 10 szt.), 5909990840014	aciclovirum	profilaktyka zakażenia wirusami <i>Herpes</i> u biorców przeszczepów
2	Heviran, tabl. powł., 400 mg, 30 tabl. (3 blist.po 10 szt.), 5909990840113		
3	Heviran, tabl. powł., 800 mg, 30 tabl. (3 blist.po 10 szt.), 5909990840229		
4	Hascovir, tabl., 200 mg, 30 tabl. (2 blist.po 15 szt.), 5909991049515		
5	Hascovir, tabl., 400 mg, 30 tabl. (2 blist.po 15 szt.), 5909991052218		
6	Hascovir, tabl., 800 mg, 30 tabl. (2 blist.po 15 szt.), 5909990835782		
7	Myfortic, tabl., 360 mg, 120 tabl., 5909990219209	acidum mycophenolicum	stan po przeszczepie kończyny, rogówki, tkanek lub komórek
8	Myfortic, tabl., 180 mg, 120 tabl., 5909990219797		
9	Imuran, tabl. powł., 25 mg, 100 tabl. (4 blist.po 25 szt.), 5909990144211	azathioprinum	stan po przeszczepie kończyny, rogówki,



10	Azathioprine VIS, tabl., 50 mg, 50 tabl., 5909990232819		tkanek lub komórek
11	Azathioprine VIS, tabl., 50 mg, 30 tabl., 5909990232826		
12	Imuran, tabl. powł., 50 mg, 100 tabl. (4 blist.po 25 szt.), 5909990277810		
13	Sandimmun Neoral, kaps. elastyczne, 25 mg, 50 kaps., 5909990336616	<i>ciclosporinum</i>	stan po przeszczepie kończyny, rogówki, tkanek lub komórek
14	Sandimmun Neoral, kaps. elastyczne, 50 mg, 50 kaps., 5909990336715		
15	Sandimmun Neoral, kaps. elastyczne, 100 mg, 50 kaps., 5909990336814		
16	Sandimmun Neoral, roztwór doustny, 100 mg/ml, 50 ml, 5909990336913		
17	Sandimmun Neoral, kaps. elastyczne, 10 mg, 60 kaps., 5909990406111		
18	Equoral, kaps. elastyczne, 25 mg, 50 kaps. (5 blist.po 10 szt.), 5909990946426		
19	Equoral, kaps. elastyczne, 50 mg, 50 kaps. (5 blist.po 10 szt.), 5909990946525		
20	Equoral, kaps. elastyczne, 100 mg, 50 kaps. (5 blist.po 10 szt.), 5909990946624		
21	Equoral, roztwór doustny, 100 mg/ml, 50 ml, 5909990946716		
22	Cyclaid, kaps. miękkie, 25 mg, 50 kaps., 5909990787289		
23	Cyclaid, kaps. miękkie, 50 mg, 50 kaps., 5909990787357		
24	Cyclaid, kaps. miękkie, 100 mg, 50 kaps., 5909990787463		
25	Certican, tabl., 0,25 mg, 60 tabl., 5909990211654	<i>everolimusum</i>	stan po przeszczepie kończyny, rogówki, tkanek lub komórek
26	Certican, tabl., 0,75 mg, 60 tabl., 5909990211845		
27	Certican, tabl., 0,5 mg, 60 tabl., 5909990211357		
28	Myfenax, kaps. twarde, 250 mg, 100 kaps., 5909990638185	<i>mycophenolas mofetil</i>	stan po przeszczepie kończyny, rogówki, tkanek lub komórek
29	Myfenax, tabl. powł., 500 mg, 50 tabl., 5909990638208		
30	CellCept, tabl., 500 mg, 50 tabl., 5909990707515		
31	CellCept, kaps. twarde, 250 mg, 100 kaps., 5909990707614		
32	Mycophenolate mofetil Apotex, kaps., 250 mg, 100 kaps., 5909990718375		
33	Mycophenolate mofetil Apotex, tabl. powł., 500 mg, 50 tabl. (5 blist.po 10 szt.), 5909990718405		
34	Limfocept, kaps. twarde, 250 mg, 100 kaps. (10 blist.po 10 szt.), 5909990752003		
35	Limfocept, kaps. twarde, 250 mg, 300 kaps. (30 blist.po 10 szt.), 5909990752034		
36	Limfocept, tabl. powł., 500 mg, 50 tabl. (5 blist.po 10 szt.), 5909990752355		
37	Limfocept, tabl. powł., 500 mg, 150 tabl. (15 blist.po 10 szt.), 5909990752362		
38	CellCept, proszek do sporządzenia zawiesiny doustnej, 1 g/5ml, 110 g (175 ml), 5909990980918		
39	Nolfemic, tabl. powł., 250 mg, 100 tabl., 5909990885091		
40	Nolfemic, tabl. powł., 500 mg, 50 tabl., 5909990885107		
41	Mycophenolate mofetil Stada, kaps., 250 mg, 100 kaps., 5909990807703		
42	Mycophenolate mofetil Stada, tabl. powł., 500 mg, 50 tabl., 5909990807741		
43	Mofimutral, tabl. powł., 500 mg, 50 tabl. (5 blist.po 10 szt.), 5909990796069		
44	Mycophenolate mofetil Sandoz 250, kaps. twarde, 250 mg, 100 kaps. (10 blist.po 10), 5909990074563		
45	Mycophenolate mofetil Sandoz 500, tabl. powł., 500 mg, 50 tabl. (5 blist.po 10 szt.), 5909990715268		
46	Rapamune, roztwór doustny, 1 mg/ml, 60 ml (but.+30 strzyk.), 5909990893645	<i>sirolimusum</i>	stan po przeszczepie kończyny, rogówki, tkanek lub komórek
47	Rapamune, tabl. powł., 1 mg, 30 tabl., 5909990985210		
48	Advagraf, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 0,5 miligram, 30 kaps., 5909990051052	<i>tacrolimusum</i>	stan po przeszczepie kończyny, rogówki, tkanek lub komórek
49	Advagraf, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 1 miligram, 30 kaps., 5909990051076		
50	Advagraf, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 5 miligram, 30 kaps., 5909990051137		
51	Prograf, kaps. twarde, 1 miligram, 30 kaps. (3 blist.po 10 szt.), 5909990447213		
52	Prograf, kaps. twarde, 5 miligram, 30 kaps. (3 blist.po 10 szt.), 5909990447312		
53	Advagraf, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 3 miligram, 30 kaps., 5909990699957		
54	Cidimus, kaps. twarde, 0,5 mg, 30 kaps., 5909990783489		
55	Cidimus, kaps. twarde, 5 mg, 30 kaps., 5909990783533		

56	Cidimus, kaps. twarde, 1 mg, 30 kaps., 5909990783571		
57	Prograf, kaps. twarde, 0,5 miligram, 30 kaps. (3 blist.po 10 szt.), 5909991148713		
58	Tacni, kaps. twarde, 0,5 mg, 30 kaps., 5909990821006		
59	Tacni, kaps. twarde, 1 mg, 30 kaps., 5909990821228		
60	Tacni, kaps. twarde, 5 mg, 30 kaps., 5909990821280		
61	Taliximun, kaps. twarde, 0,5 mg, 30 kaps. (3 blist.po 10 szt.), 5909990836857		
62	Taliximun, kaps. twarde, 1 mg, 30 kaps. (3 blist.po 10 szt.), 5909990836888		
63	Taliximun, kaps. twarde, 5 mg, 30 kaps. (3 blist.po 10 szt.), 5909990836949		
64	Tacrolimus Intas, kaps., 1 mg, 30 kaps., 5909990881406		
65	Tacrolimus Intas, kaps., 1 mg, 90 kaps., 5909990881475		
66	Tacrolimus Intas, kaps., 0,5 mg, 30 kaps., 5909990881352		
67	Valcyte, tabl. powł., 450 mg, 60 tabl. (but.), 5909990727407	<i>valganciclovirum</i>	zakażenie wirusem cytomegalii u pacjentów poddawanych przeszczepom kończyny, rogówki, szpiku, tkanek lub komórek - profilaktyka po zakończeniu hospitalizacji związanej z transplantacją do 110 dni po przeszczepie

### Problem zdrowotny

W rozpatrywanym zleceniu wymieniono wskazania transplantologiczne (patrz: tabela powyżej). Z uwagi na krótki termin realizacji zlecenia nie dokonywano szczegółowej analizy każdego z problemów zdrowotnych.

### Opis rozpatrywanej technologii medycznej

W rozpatrywanym zleceniu wymieniono liczne produkty lecznicze (patrz: tabela powyżej). Z uwagi na krótki termin realizacji zlecenia nie dokonywano szczegółowego opisu przedmiotowych technologii.

### Alternatywne technologie medyczne

Z uwagi na krótki termin realizacji zlecenia nie dokonano analizy technologii medycznych alternatywnych do rozpatrywanych.

### Dowody naukowe

Z uwagi na krótki termin realizacji nie dokonywano analizy dowodów naukowych dla wszystkich przedmiotowych leków. Poniżej przedstawiono dowody naukowe dla produktów leczniczych zawierających: *valgancyclovirum* oraz *acyclovirum* (tabele poniżej). Ocenę efektywności klinicznej pozostałych leków oparto wyłącznie na opiniach ekspertów klinicznych, przytoczonych w opracowaniu Agencji.

#### *Valgancyclovirum*

Wyniki badań	źródło
Profilaktyczne doustne podanie valgancycloviru zmniejszyło ryzyko wirerii u pacjentów poddanych przeszczepieniu hematopoetycznych komórek macierzystych. Wszyscy pacjenci biorący udział w badaniu byli CMV seropozytywni. Stwierdzono też seropozytywność u 3 dawców. Po 3 tygodniach leczenia u wszystkich seropozytywnych biorców nie wykazano obecności wirusa. Prewencyjne podanie valgancycloviru w dawce 900 mg dwa razy dziennie redukowało wczesne wystąpienie choroby CMV o 5-10% do 100 dnia po otrzymaniu przeszczepu, aczkolwiek ryzyko późniejszego wystąpienia choroby nadal stanowi zagrożenie.	Takenaka K et al. <i>Oral valganciclovir as preemptive therapy is effective for cytomegalovirus infection in allogeneic hematopoietic stem cell transplant recipients.</i> Int J Hematol. 2009 Mar; 89(2):231-7.
Badaniem objęto 18 pacjentów po przeszczepieniu dłoni lub kciuka. Testy na obecność antygenów CMV wykazały, że w układzie dawca/biorca w 8 przypadkach nie wykryto wirusa, 3 biorców było seropozytywnych, w 3 przypadkach stwierdzono antygeny CMV u dawcy i biorcy, w 3 przypadkach dawca był seropozytywny/biorca seronegatywny. U jednego pacjenta nie udało się określić obecności wirusa. Pacjenci otrzymywali profilaktycznie gancyclovir lub valgancyclovir. Profilaktyczne stosowanie gancycloviru nie zahamowało infekcji CMV u 80% biorców, którzy wymagali zastosowania bardziej toksycznej terapii cydofowirem i foskarnetem.	Schneeberger S et al. <i>Cytomegalovirus-related complications in human hand transplantation.</i> Transplantation 2005 80: 441-447

## Acyclovirum (ACV)

Rodzaj przeszczepu	Typ badań	Wyniki badań	źródło
Komórki hematopoetyczne	Randomizowane (RCT)	Skuteczność ACV w profilaktyce zakażeń wirusami Herpes, w tym VZV u pacjentów po przeszczepieniu narządu mięszowego, jak i komórek hematopoetycznych. Przed wprowadzeniem ACV odsetek seropozytywnych biorców przeszczepów komórkowych wahał się między 70 a 80%. ACV podany dożylnie w fazie neutropenii w dawce 5 mg/kg masy ciała (250 mg/m <sup>2</sup> ) co 8-12 godzin całkowicie eliminował wirusa z organizmu biorcy szpiku, podobnie jak ACV podany doustnie.	Prophylaxis against herpesvirus infections in transplant recipients.  Ljungman P. Drugs. 2001;61(2):187-96.
	Randomizowane (RCT) z grupą kontrolną placebo	Stosowanie ACV w formie doustnej vs. dożylnej u pacjentów po allogenicznym przeszczepie szpiku kostnego u 27 pacjentów. 14 pacjentów otrzymało ACV drogą dożylną, 13 pacjentów per os. Wykazano, że ACV był równie skuteczny w zwalczaniu infekcji wirusowej po doustnym jak i dożylnym podaniu u pacjentów po przeszczepieniu.	A randomized trial of oral versus intravenous acyclovir for treatment of herpes zoster in bone marrow transplant recipients. Nordic Bone Marrow Transplant Group. Ljungman P, Lönnqvist B, Ringdén O, Skinhøj P, Gahrton G. Bone Marrow Transplant. 1989 Nov;4(6):613-5.
nerka	Randomizowane (RCT) Podwójnie zaślepione z grupą kontrolną placebo	W badaniu wzięło udział 40 pacjentów po allogenicznym przeszczepie nerki z obecnością Ig anty HSV w surowicy krwi. ACV podawany był w niskiej dawce doustnie, jako profilaktyka nawracających zakażeń HSV ciągu 30 dni od transplantacji (przed przeszczepem 400 mg, po przeszczepie 200 mg/dobę). 14 osób z 19 z grupy placebo rozwinęło objawy infekcji wirusowej; 1 pacjent z grupy leczonej. Protekcyjny efekt stosowania ACV w czasie okresu profilaktycznego był statystycznie istotny (p< 0,01). W ciągu 30 do 90 dni od transplantacji, po zakończeniu kuracji 60% pacjentów z grupy placebo i 44% z grupy leczonej rozwinęło objawy infekcji herpes.	Prevention of herpesvirus infections in renal allograft recipients by low-dose oral acyclovir. JAMA 1985;254:3435-3438. Seale L, Jones CJ, Kathpalia S, Jackson GG, Mozes M, Maddux MS, Packham D.
wątroba i nerka	Randomizowane (RCT) Podwójnie zaślepione	ACV podawany przez 12 tygodni vs. GCV przez 7 dni łącznie z immunoglobulinami anty CMV. ACV hamował objawy infekcji wirusowej u leczonych pacjentów w porównaniu do grupy GCV.	A prospective randomized study of aciclovir versus ganciclovir plus human immune globulin prophylaxis of cytomegalovirus infection after solid organ transplantation.  Dunn DL, Gillingham KJ, Kramer MA, et al. Transplantation 1994; 57:876-84.
rogówka	kohortowe	Badaniem objęto 70 pacjentów po keratoplastyce, 56 przejmowało zapobiegawczo ACV w celu profilaktyki wystąpienie keratitis. terapia ACV redukowała ryzyko odrzucenia przeszczepu (p=0,006) oraz poprawiała rokowania przeżycia przeszczepu (p= 0,04).	Effect of Prophylactic Oral Acyclovir After Penetrating Keratoplasty for Herpes Simplex Keratitis.  Garcia D., Farjo Q. Musch, D C, Sugar, A. Cornea. September 2007, Vol. 26 – 8: 930-934.

Uzasadnienia przedstawione przez ekspertów dla rozpatrywanych technologii medycznych, rozumianych jako zastosowanie określonej substancji czynnej w danym wskazaniu zestawiono w tabeli poniżej. W związku ze zleceniem MZ-PL-460-14444-21/GB/12 z dnia 31 maja 2012 r. eksperci ustosunkowali się do stanu po przeszczepie łącznie kończyny, twarzy, rogówki, tkanek lub komórek.

Subst. czynna	Ekspert 1	Ekspert 2*	Ekspert 3	Ekspert 4	Ekspert 5

acidovirum	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
acidum mycophenolicum	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
azathioprinum	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

ciclosporinum		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
everolimusum		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
mycophenolas mofetil		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
sirolimusum		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

tacrolimusum					
valganciclovirum					

\*Ekspert zadeklarował konflikt interesów

### Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianej technologii medycznej

Z uwagi na krótki termin realizacji nie dokonywano wyszukiwania rekomendacji klinicznych ani refundacyjnych dla przedmiotowych leków, z wyjątkiem produktu leczniczego zawierającego *valgancyclovirum*.

W odniesieniu do *valgancyclovirum* odnaleziono jedną rekomendację kliniczną. Zgodnie z zaleceniami Polskiego Towarzystwa Transplantacyjnego, Krajowego Konsultanta w dziedzinie Transplantologii Klinicznej (2010) valganacyclowir należy do środków przeciwwirusowych stosowanych w leczeniu i profilaktyce zakażeń wirusem CMV. Valgancycyklowir jest zarejestrowany do stosowania w zakażeniach wirusem cytomegalii u pacjentów poddawanych przeszczepom narządów mięszzowych – profilaktyka po zakończeniu hospitalizacji związanej z transplantacją do 110 dni po przeszczepie, zakażeniach wirusem cytomegalii u pacjentów poddawanych przeszczepom nerek – profilaktyka po zakończeniu hospitalizacji związanej z transplantacją do 200 dni po przeszczepie oraz do stosowania u dzieci do 18tego r.ż. po przeszczepieniu narządu lub szpiku.

Biorąc pod uwagę powyższe argumenty, Rada Przejrzystości wydała opinię jak na wstępie.

.....  
 [Redacted signature]

### Tryb wydania opinii

Opinię wydano na podstawie art. 40 ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, z uwzględnieniem opracowania Agencji Oceny Technologii Medycznych: „Stosowanie leków przy danych klinicznych, w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w CHPL. Aciclovirum, Acidum

mycophenolicum, Azathioprinum, Ciclosporinum, Everolimusum, Mycophenolas mofetil, Sirolimusum, Tacrolimusum, Valganciclovirum.” Materiały informacyjne. Dział Rekomendacji Biura Prezesa, czerwiec 2012.