



Opinia Rady Przejrzystości

nr 324/2013 z dnia 2 grudnia 2013 r.

w sprawie zasadności dalszego finansowania produktów leczniczych zawierających substancje czynne: azatiopryna, ewerolimus, kwas mykofenolowy, prednizolon, prednizon, sirolimus, takrolimus w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego

*Rada Przejrzystości uważa za zasadne utrzymanie finansowania produktów leczniczych zawierających azatioprynę, ewerolimus, kwas mykofenolowy, prednizolon, prednizon, sirolimus, takrolimus w zakresie następujących wskazań:*

- 1. stan po przeszczepie kończyny, rogówki, tkanek lub komórek w odniesieniu do produktów zawierających azatioprynę, ewerolimus, kwas mykofenolowy, sirolimus, takrolimus;*
- 2. stan po przeszczepie narządu, kończyny, tkanek, komórek i szpiku w odniesieniu do produktów leczniczych zawierających prednizolon;*
- 3. stan po przeszczepie narządu unaczynionego bądź szpiku u dzieci do 18 roku życia- w odniesieniu do produktów leczniczych zawierających ewerolimus, kwas mykofenolowy, sirolimus, takrolimus;*
- 4. stan po przeszczepie nerki – u dzieci do 18 roku życia w odniesieniu do produktów leczniczych zawierających prednizolon , prednizon.*

**Uzasadnienie**

*Powyższe leki stosowane są w leczeniu immunosupresyjnym, wchodzi w skład schematów immunosupresyjnych po przeszczepianiu. Duża gama leków pozwala na lepszą indywidualizację terapii. Brak możliwości zastosowania odpowiedniej immunosupresji, z powodu braku refundacji może spowodować wzrost liczby chorych tracących przeszczep.*

*Praktyka kliniczna, istniejące dowody naukowe i rekomendacje międzynarodowych organizacji medycznych i towarzystw naukowych uzasadniają stosowanie tych leków.*

*Stan po przeszczepie kończyny, rogówki, tkanek lub komórek*

*Podstawowymi lekami są- obok cyklosporyny i glikokortykoidów- pochodne kwasu mykofenolowego (zalecenia stosowania w przeszczepie kończyny*



*i rogowki Polskiego Towarzystwa Transplantacyjnego-PTT z 2012r.) i takrolimusu (zalecenia PTT 2012 – przeszczep kończyny). Ewerolimus i sirolimus stosowane są u pacjentów z wysokim ryzykiem wznowy nowotworu lub nietolerancji na cyklosporynę lub takrolimus. Stosowanie takrolimusu, ewerolimusu i sirolimusu znajduje się w zaleceniach PTT z 2012 r.*

*Azatiopryna stosowana jest rzadko, szczególnie w transplantacji rąbka rogowki przy nietolerancji mykofenolanu . W transplantacji kończyny ma zastosowanie w przypadku nietolerancji mykofenolanów lub przeciwwskazań do ich stosowania.*

#### *Stan po przeszczepie narządu, kończyny, tkanek, komórek i szpiku*

*Prednizolon jest jednym z podstawowych leków stosowanych w powyższych wskazaniach. Jego stosowanie jest zalecane przez PTT z 2012 r.*

#### *Stan po przeszczepie narządu unaczynionego bądź szpiku u dzieci do 18 roku życia.*

*Kwas mykofenolowy, takrolimus, ewerolimus i sirolimus wchodzi w skład podstawowych schematów immunosupresji. Ewerolimus i sirolimus stosuje się zwykle u pacjentów z wywiadem przebytego nowotworu lub w przypadkach powikłań. Ich stosowanie znajduje się w licznych rekomendacjach: polskich (PTT 2012) i międzynarodowych AASLD/ASOT 2012, EAU 2010, ISHLT 2010, KDIGO 2009 i inne).*

*NICE zaleca takrolimus jako alternatywę dla cyklosporyny, gdy inhibitor kalcyneuryny jest wskazany po transplantacji nerki u dzieci i młodzieży.*

#### *Stan po przeszczepie nerki – u dzieci do 18 roku życia*

*Prednizolon należy do podstawowych leków stosowanych po transplantacji nerki. Jego stosowanie zaleca Europejskie Towarzystwo Urologiczne (European Society of Urology- EAU).*

#### **Przedmiot wniosku**

Zlecenie Ministra Zdrowia na podstawie art. 31 n pkt 5 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r. Nr 164, poz. 1027 z późn. zm.) w związku z art. 40 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2011 r. Nr 122 poz. 696 z późn. zm.)” w sprawie zasadności dalszego finansowania ze środków publicznych produktów leczniczych zawierających substancje czynne **azatiopryna, ewerolimus, kwas mykofenolowy, prednizolon, prednizon, syrolimus, takrolimus** w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego.

Niniejsza opinia dotyczy produktów wymienionych w poniższej tabeli.

Tabela 1. Produkty lecznicze zawierające substancje czynne azatiopryna, ewerolimus, kwas mykofenolowy, prednizolon, prednizon, syrolimus, takrolimus, wymienione w załączniku A1a. „Leki refundowane dostępne w aptece na receptę we wskazaniach pozarejestacyjnych” do obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 22 lutego 2013 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 marca 2013 r. i wskazania, których dotyczy niniejsza opinia.

Lp. w zał. A1a	Subst. czynna	Nazwa, postać, zawartość, opakowania, kod EAN	Grupa limitowa	Wskazania pozarejestrowane objęte refundacją, których dotyczy niniejsza opinia
13	Acidum mycophenolicum	Myfortic, tabl., 360 mg, 120 tabl., 5909990219209	134.0, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - leki immunosupresyjne - kwas mykofenolowy i jego pochodne	Stan po przeszczepie narządu unaczynionego bądź szpiku - u dzieci do 18 roku życia; Stan po przeszczepie kończyny, rogówki, tkanek lub komórek
14		Myfortic, tabl., 180 mg, 120 tabl., 5909990219797		
162	Azathioprinum	Azathioprine VIS, tabl., 50 mg, 50 tabl., 5909990232819	140.0, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - leki immunosupresyjne - azatiopryna	Stan po przeszczepie kończyny, rogówki, tkanek lub komórek;
163		Azathioprine VIS, tabl., 50 mg, 30 tabl., 5909990232826		
164		Imuran, tabl. powł., 25 mg, 100 tabl. (4 blist.po 25 szt.), 5909990144211		
165		Imuran, tabl. powł., 50 mg, 100 tabl. (4 blist.po 25 szt.), 5909990277810		
452	Everolimusum	Certican, tabl., 0,5 mg, 60 tabl., 5909990211357	135.2, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - leki immunosupresyjne - ewerolimus	Stan po przeszczepie narządu unaczynionego bądź szpiku - u dzieci do 18 roku życia; Stan po przeszczepie kończyny, rogówki, tkanek lub komórek
453		Certican, tabl., 0,25 mg, 60 tabl., 5909990211654		
454		Certican, tabl., 0,75 mg, 60 tabl., 5909990211845		
901	Prednisolonum	Encortolon, tabl., 5 mg, 20 tabl., 5909990170715	82.4, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glukokortykoidy do podawania doustnego - prednisolon	Stan po przeszczepie nerki - u dzieci do 18 roku życia
902	Prednisonum	Encorton, tabl., 1 mg, 20 tabl., 5909990170616	82.5, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glukokortykoidy do podawania doustnego - prednison	Stan po przeszczepie nerki - u dzieci do 18 roku życia; Stan po przeszczepie narządu, kończyny, tkanek, komórek i szpiku
903		Encorton, tabl., 5 mg, 20 tabl., 5909990297016		
904		Encorton, tabl., 5 mg, 100 tabl., 5909990297023		
905		Encorton, tabl., 10 mg, 20 tabl. (fiol.), 5909990405329		
906		Encorton, tabl., 20 mg, 20 tabl. (fiol.), 5909990405428		
1119	Sirolimusum	Rapamune, roztwór doustny, 1 mg/ml, 60 ml (but.+30 strzyk.), 5909990893645	135.1, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - leki immunosupresyjne - sirolimus	Stan po przeszczepie narządu unaczynionego bądź szpiku - u dzieci do 18 roku życia; Stan po przeszczepie kończyny, rogówki, tkanek lub komórek;
1120		Rapamune, tabl. powł., 1 mg, 30 tabl., 5909990985210		
1149	Tacrolimusum	Advagraf, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 0,5 mg, 30 kaps., 5909990051052	139.0, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - leki immunosupresyjne - inhibitory kalcyneuryny - takrolimus	Stan po przeszczepie narządu unaczynionego bądź szpiku - u dzieci do 18 roku życia; Stan po przeszczepie kończyny, rogówki, tkanek lub komórek;
1150		Advagraf, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 1 mg, 30 kaps., 5909990051076		
1151		Advagraf, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 5 mg, 30 kaps., 5909990051137		
1152		Advagraf, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 3 mg, 30 kaps., 5909990699957		
1153		Cidimus, kaps. twarde, 0,5 mg, 30 kaps., 5909990783489		
1154		Cidimus, kaps. twarde, 5 mg, 30 kaps., 5909990783533		
1155		Cidimus, kaps. twarde, 1 mg, 30 kaps., 5909990783571		

Lp. w zał. A1a	Subst. czynna	Nazwa, postać, zawartość, opakowania, kod EAN	Grupa limitowa	Wskazania pozarejestrowane objęte refundacją, których dotyczy niniejsza opinia
1156		Prograf, kaps. twarde, 1 mg, 30 kaps. (3 blist.po 10 szt.), 5909990447213		
1157		Prograf, kaps. twarde, 5 mg, 30 kaps. (3 blist.po 10 szt.), 5909990447312		
1158		Prograf, kaps. twarde, 0,5 mg, 30 kaps. (3 blist.po 10 szt.), 5909991148713		
1159		Tacni, kaps. twarde, 0,5 mg, 30 kaps., 5909990821006		
1160		Tacni, kaps. twarde, 1 mg, 30 kaps., 5909990821228		
1161		Tacni, kaps. twarde, 5 mg, 30 kaps., 5909990821280		
1162		Tacrolimus Intas, kaps., 0,5 mg, 30 kaps., 5909990881352		
1163		Tacrolimus Intas, kaps., 1 mg, 30 kaps., 5909990881406		
1164		Tacrolimus Intas, kaps., 1 mg, 90 kaps., 5909990881475		
1165		Taliximun, kaps. twarde, 0,5 mg, 30 kaps. (3 blist.po 10 szt.), 5909990836857		
1166		Taliximun, kaps. twarde, 1 mg, 30 kaps. (3 blist.po 10 szt.), 5909990836888		
1167		Taliximun, kaps. twarde, 5 mg, 30 kaps. (3 blist.po 10 szt.), 5909990836949		

Powyższe produkty i wskazania znajdują się również w załączniku A1a. „Leki refundowane dostępne w aptece na receptę we wskazaniach pozarejestrowanych” do obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 25 października 2013 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 listopada 2013 r.

### Problem zdrowotny

Przeszczep (transplantacja) to operacja, która polega na chirurgicznym pobraniu zdrowego narządu od dawcy i wszczępieniu go do organizmu biorcy. W ten sposób zastępuje się w ciele biorcy organ, który nie potrafi już właściwie spełniać swojej roli. Przeszczep może dotyczyć narządów, ale też tkanek i komórek.

Podstawowym problemem w przeszczepieniu jest doprowadzenie do przyjęcia się przeszczepu i jego wrośnięcie w organizm biorcy oraz przejęcie czynności i właściwości utraconej tkanki lub narządu. Najlepiej przyjmuje się przeszczep własnopochodny, w innych przypadkach organizm reaguje na przeszczep jak na ciało obce i po krótszym lub dłuższym czasie odrzuca go. Celem immunosupresji farmakologicznej jest zahamowanie lub zmniejszenie odpowiedzi immunologicznej biorcy na antygeny przeszczepu. Immunosupresja obok korzystnego efektu hamowania procesu odrzucania przeszczepu sprzyja jednak wystąpieniu zakażeń lub nowotworów oraz wywołuje narządowo swoiste działania niepożądane. Leczenie immunosupresyjne wymaga starannego monitorowania zarówno klinicznego jak i laboratoryjnego.

### Opis wnioskowanej technologii medycznej

Wśród ocenianych leków można wyróżnić:

- Azatiopryna (Azathioprine VIS, Imuran) – zakres wskazań pozarejestrowanych objętych refundacją: m.in. stan po przeszczepie kończyny, rogówki, tkanek lub komórek;
- Ewerolimus (Afinitor) – zakres wskazań pozarejestrowanych objętych refundacją: stan po przeszczepie narządu unaczynionego bądź szpiku - u dzieci do 18 roku życia; stan po przeszczepie kończyny, rogówki, tkanek lub komórek;
- Kwas mykofenolowy (Myfortic) – zakres wskazań pozarejestrowanych objętych refundacją: stan po przeszczepie narządu unaczynionego bądź szpiku - u dzieci do 18 roku życia; stan po przeszczepie kończyny, rogówki, tkanek lub komórek;

- Prednizolon (Encortolon) – zakres wskazań pozarejestacyjnych objętych refundacją: m.in. stan po przeszczepie nerki - u dzieci do 18 roku życia;
- Prednizon (Encorton) – zakres wskazań pozarejestacyjnych objętych refundacją: m.in. stan po przeszczepie nerki - u dzieci do 18 roku życia; stan po przeszczepie narządu, kończyny, tkanek, komórek i szpiku;
- Syrolimus (Rapamune) – zakres wskazań pozarejestacyjnych objętych refundacją: m.in. stan po przeszczepie narządu unaczynionego bądź szpiku - u dzieci do 18 roku życia; stan po przeszczepie kończyny, rogówki, tkanek lub komórek;
- Takrolimus (Advagraf, Cidimus, Prograf, Tacni, Tacrolimus, Taliximun) – zakres wskazań pozarejestacyjnych objętych refundacją: m.in. stan po przeszczepie narządu unaczynionego bądź szpiku - u dzieci do 18 roku życia; stan po przeszczepie kończyny, rogówki, tkanek lub komórek.

### **Alternatywne technologie medyczne**

Do alternatywnych technologii lekowych najczęściej rekomendowanych i stosowanych w omawianym wskazaniu należy cyklosporyna i mykofenolan mofetylu.

### **Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania**

Kryteria włączenia do analizy spełniło 9 publikacji, w tym:

#### Penninga 2013

Przegląd systematyczny 3 badań z randomizacją (RCT), w których porównywano skuteczność i bezpieczeństwo stosowania takrolimusu vs cyklosporyny u dorosłych pacjentów otrzymujących pierwszy przeszczep płuc.

Wnioski autorów z przeglądu:

- Takrolimus wykazuje wyższość (superior) nad cyklosporyną w odniesieniu do zmniejszenia ryzyka wystąpienia zespołu zarostowego zapalenia oskrzelików, limfocytarnego zapalenia oskrzeli i nadciśnienia tętniczego, ale może wykazywać niższość (inferior) w przypadku zmniejszania rozwoju cukrzycy.
- Nie stwierdzono różnic istotnych statystycznie w śmiertelności i ostrym odrzucaniu przeszczepu u pacjentów leczonych takrolimusem i cyklosporyną.
- Włączone do przeglądu badania są obarczone wysokim ryzykiem błędu systematycznego i błędów przypadkowych. Stąd istnieje potrzeba większej ilości RCT potwierdzających wyniki niniejszego przeglądu.

#### Penninga 2012

W wyniku przeglądu systematycznego zidentyfikowano 1 RCT (w toku), w którym analizowano skuteczność i bezpieczeństwo w związku z minimalizacją terapii inhibitorami kalcyneuryny u biorców (dorośli i dzieci) wątroby przy braku wprowadzenia zastępczej terapii immunosupresyjnej.

Wnioski autorów z badania:

- Brak dostatecznych dowodów dotyczących oceny porównawczej minimalizacji inhibitorów kalcyneuryny (zmniejszenie lub wycofanie terapii) w stosunku do kontynuacji leczenia inhibitorami kalcyneuryny.
- Dalsze badania dotyczące redukcji terapii, dopasowania optymalnego dawkowania i czasu terapii inhibitorów kalcyneuryny są wymagane – w celu osiągnięcia optymalnego czasu przeżycia przeszczepu przy minimum działań niepożądanych.

#### Penninga 2010

Przegląd systematyczny 10 RCT, w których porównywano skuteczność i bezpieczeństwo stosowania takrolimusu vs cyklosporyny w pierwotnej immunosupresji po transplantacji serca (dorośli i dzieci).

Wnioski autorów z badania:

- Takrolimus wydaje się być skuteczniejszy (superior) od mikroemulsji cyklosporyny u pacjentów po przeszczepie serca w odniesieniu do zmniejszenia ryzyka wystąpienia zgonu.

- Takrolimus wydaje się być skuteczniejszy (superior) od cyklosporyny u pacjentów po przeszczepie serca w odniesieniu do zmniejszenia ryzyka wystąpienia: nadciśnienia tętniczego, hiperlipidemii, przerostu dziąseł i nadmiernego owłosienia.

#### Salmasian 2010

Przegląd systematyczny 2 RCT, w których porównywano skuteczność różnych schematów kortykosteroidów w profilaktyce ostrego odrzucania przeszczepu przeciwko gospodarzowi (GVHD) u pacjentów (brak danych nt. wieku) po allogenicznym przeszczepieniu komórek macierzystych.

Wnioski autorów z badania:

- Brak badań odnoszących się do stosowania kortykosteroidów w odpowiedniej dawce i czasie trwania leczenia ostrego GvHD. Stąd potrzeba realizacji dalszych badań w celu określenia właściwego algorytmu stosowania steroidów w ramach terapii indukcyjnej ukierunkowanej na profilaktykę ostrego GvHD.

#### Pascual 2009

Przegląd systematyczny 30 RCT, w których analizowano skuteczność i bezpieczeństwo wycofania lub unikania (zmniejszanie częstości dawkowania) steroidów u pacjentów (dorośli i dzieci) otrzymujących leczenie immunosupresyjne po przeszczepie nerki.

Wnioski autorów z przeglądu:

- Schematy unikające stosowania glikokortykosteroidów (GS) nie wykazały istotności statystycznej wpływu na zwiększoną śmiertelność czy utratę przeszczepu.
- Pacjenci otrzymujący schematy oszczędzające (bez GS) wykazywali większe ryzyko utraty przeszczepu lub zgonu vs pacjenci otrzymujący tradycyjne terapie z GS – różnice nieistotne statystycznie
- Ostre odrzucenie było częstsze w strategii oszczędzającej (bez GS) oraz w przypadku wycofania / unikania GS vs standardowy schemat GS – różnice istotne statystycznie
- Wycofanie / unikanie GS powodowało redukcję: cukrzycy, zaćmy, zdarzeń sercowo-naczyniowych, infekcji – różnice istotne statystycznie

#### Sgourakis 2009

Przegląd systematyczny 21 RCT, w których analizowano wpływ odstąpienia od steroidów w ramach immunosupresji na stan po transplantacji wątroby (dorośli i dzieci).

Wnioski autorów z przeglądu:

- Metaanaliza RCT nie wykazała różnic między immunosupresją bez kortykosteroidów vs immunosupresją z kortykosteroidami w większości analizowanych punktach końcowych.
- Jednakże kohorta przyjmująca immunosupresję bez kortykosteroidów wykazywała korzyści w stosunku do zmniejszenia ryzyka wystąpienia: cukrzycy po przeszczepieniu, wirusa cytomegalii (CMV), wysokiego stężenia cholesterolu oraz ostrego i ogólnego odrzucenia przeszczepu.
- W badaniach, w których analizowano skuteczność i bezpieczeństwo schematów immunosupresji opartych na steroidach wykazano IS częstsze wystąpienie ostrego odrzutu przeszczepu.
- W badaniach ukierunkowanych wyłącznie na leczenie pacjentów z wirusowym zapaleniem wątroby typu C (HCV) po przebyłym przeszczepie wątroby przy stosowaniu schematów immunosupresji bez kortykosteroidów wykazano istotnie statystyczną korzyść wynikającą ze zmniejszenia: liczby nawrotów zakażeń HCV, wystąpienia ostrego zapalenia wątroby oraz liczby niepowodzeń leczenia.

#### Haddad 2006

Przegląd systematyczny 16 RCT, w których porównywano skuteczność i bezpieczeństwo stosowania takrolimusu vs cyklosporyny u biorców (głównie dorośli) pierwszego przeszczepu wątroby.

Wnioski autorów z przeglądu:

- Takrolimus wykazuje wyższość (superior) nad cyklosporyną w poprawie przeżycia (pacjentów i przeszczepu) i zapobieganiu ostrego odrzucania po przeszczepie wątroby, ale zwiększa ryzyko wystąpienia cukrzycy po transplantacji.
- Leczenie 100 biorców takrolimusem zamiast cyklosporyną skutkuje uniknięciem epizodów ostrego i steroidoopornego odrzucania przeszczepu odpowiednio u dziewięciu i siedmiu pacjentów oraz utraty przeszczepu i śmierci odpowiednio u pięciu i dwóch pacjentów, natomiast powoduje rozwój cukrzycy u dodatkowo czterech pacjentów po przeszczepie wątroby.

#### Webster 2006

Przegląd systematyczny 33 RCT, w których porównywano skuteczność i bezpieczeństwo Inhibitorów m-TOR (sirolimus i everolimus) vs innych schematów leczenia w ramach immunosupresyjnego leczenia indukcyjnego u pacjentów (dorośli i dzieci) po przeszczepieniu nerki.

Wnioski autorów z przeglądu:

- Inhibitory m-TOR zostały ocenione w czterech podstawowych algorytmach immunosupresyjnych, jako zamiennik dla CNI i antymetabolitów; w skojarzeniu z CNI przy małej i wysokiej dawce m-TOR oraz przy zmiennych dawkach CNI.
- Drugorzędowe punkty końcowe odnoszące się do pomiaru przeżycia przeszczepu wykazały, że stosowanie m-TOR niesie ze sobą mniejsze ryzyko ostrego odrzucania i wzrost współczynnika GFR, przy jednoczesnym ryzyku zahamowania czynności szpiku kostnego oraz wzroście częstości zaburzeń gospodarki lipidowej.

#### Webster 2005

Przegląd systematyczny 30 RCT, w których porównywano skuteczność i bezpieczeństwo stosowania takrolimusu vs cyklosporyny w pierwotnej immunosupresji po transplantacji nerki (dorośli i dzieci).

Wnioski autorów z przeglądu:

- Takrolimus wykazuje wyższość (superior) nad cyklosporyną w odniesieniu do poprawy przeżycia przeszczepu i zapobiegania ostrego odrzucania po przeszczepie nerki, ale może wykazywać niższość (inferior) w przypadku zmniejszenia częstości rozwoju cukrzycy, wystąpienia zaburzeń neurologicznych i DN przewodu pokarmowego.
- Leczenie 100 biorców takrolimusem zamiast cyklosporyną powoduje uniknięcie 12 przypadków ostrego odrzucenia i 2 przypadków utraty przeszczepu.
- Leczenie 100 biorców takrolimusem zamiast cyklosporyną powoduje wystąpienie dodatkowych 5 przypadków cukrzycy wymagającej stosowania insulinoaterapii.

### **Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianej technologii medycznej**

#### Rekomendacje kliniczne

Odnaleziono łącznie 11 (PTT 2012, AASLD/ASOT 2012, AASLD 2011, EAU 2010, ISHLT 2010, KDIGO 2009, AST 2009, EACTS 2009, NICE 2009, NICE 2007, SRTR 2005) rekomendacji klinicznych dotyczących stosowania leków z grupy inhibitorów kalcyneuryny, inhibitorów m-TOR oraz glikokortykosteroidów jako podstawowych składników schematów immunosupresji w stanach po przeszczepieniu.

#### Rekomendacje refundacyjne

- Azatiopryna
  - PTAC (Nowa Zelandia) 2013 – pozytywna: umieszczenie na wykazie leków refundowanych
- Ewerolimus
  - NICE (Wielka Brytania) 2012 – negatywna: zapobieganie odrzuceniu allogenicznego przeszczepu wątroby (lek w trakcie oceny farmakoekonomicznej)
  - LFD (Szwecja) 2004 – pozytywna: profilaktyka odrzucania przeszczepu u dorosłych pacjentów z małym lub umiarkowanym ryzykiem immunologicznym, którzy otrzymują allogeniczny przeszczep nerki lub serca.

- Kwas mykofenolowy
  - PTAC (Nowa Zelandia) 2008 – pozytywna: profilaktyka ostrego odrzucenia przeszczepu nerek u dorosłych; negatywna: zapobieganie odrzucania przeszczepu serca i wątroby (niewystarczająca liczba dowodów naukowych)
  - LFD (Szwecja) 2004 – pozytywna: profilaktyka ostrego odrzucania przeszczepu u dorosłych pacjentów po transplantacji nerek
  - SMC (Szkocja) 2004 – pozytywna: w połączeniu z cyklosporyną i kortykosteroidami w profilaktyce ostrego odrzucenia przeszczepu allogenicznego nerki u dorosłych biorców.
- Syrolimus
  - HAS (Francja) 2008 – pozytywna: profilaktyka odrzucania przeszczepu nerki u dorosłych biorców przy niskim do umiarkowanego ryzyku immunologicznym
- Takrolimus
  - CED (Kanada) 2010 – negatywna: profilaktyka odrzucania przeszczepu allogenicznego nerki u dorosłych biorców (brak terapeutycznie i ekonomicznie istotnych korzyści w stosunku do preparatów alternatywnych aktualnie refundowanych)
  - SMC (Szkocja) 2010 – pozytywna: profilaktyka odrzucania przeszczepu allogenicznego nerki serca lub wątroby u dzieci i dorosłych biorców; profilaktyka odrzucania przeszczepu allogenicznego opornego na terapię innymi lekami immunosupresyjnymi u pacjentów dorosłych i dzieci.
  - HAS (Francja) 2008 – pozytywna: profilaktyka odrzucania allogenicznych przeszczepów nerek lub wątroby u dorosłych biorców; profilaktyka odrzucenia przeszczepu allogenicznego opornego na terapię innymi immunosupresantami.
  - SMC (Szkocja) 2007 – pozytywna: Advagraf w profilaktyce odrzucania przeszczepu allogenicznego nerek lub wątroby u dorosłych biorców i leczeniu odrzucenia przeszczepu allogenicznego opornego na terapię innymi immunosupresyjnymi produktami leczniczymi u dorosłych pacjentów.
  - SMC (Szkocja) 2007 – pozytywna: profilaktyka odrzucania przeszczepu serca.
  - LFD (Szwecja) 2007 – pozytywna: zapobieganie odrzuceniu przeszczepień nerek i wątroby.
  - HAS (Francja) 2007 – pozytywna: profilaktyka odrzucania przeszczepu wątroby, nerek i serca.

#### **Dodatkowe uwagi Rady**

Brak uwag.



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

.....  
Przewodniczący Rady Przejrzystości  
prof. Tomasz Pasierski

#### **Tryb wydania stanowiska**

Opinię wydano na podstawie art. 31s ust. 6 p. 5 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r. Nr 164, poz. 1027 z późn. zm.) w związku ze zleceniem MZ na podstawie art. 31 n pkt 5 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych i art. 40 ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2011 nr 122 poz. 696 z późn. zm.). z uwzględnieniem opracowania Agencji Oceny Technologii Medycznych AOTM-OT-434-39/2013, Azatiopryna we wskazaniu: stan po przeszczepie kończyny, rogówki, tkanek lub komórek Ewerolimus, Kwas mykofenolowy we wskazaniu: stan po przeszczepie kończyny, rogówki, tkanek lub komórek; stan po przeszczepie narządu unaczynionego bądź szpiku - u dzieci do 18 roku życia Prednizolon we wskazaniu: stan po przeszczepie nerki - u dzieci do 18 roku życia Prednizon we wskazaniu: stan po przeszczepie narządu, kończyny, tkanek, komórek i szpiku; stan po przeszczepie nerki - u dzieci do 18 roku życia Syrolimus, Takrolimus we wskazaniu: stan po przeszczepie kończyny, rogówki, tkanek lub komórek; stan po przeszczepie narządu unaczynionego bądź szpiku - u dzieci do 18 roku życia Opracowanie na potrzeby Rady Przejrzystości w sprawie oceny zasadność finansowania ze środków publicznych leków w wskazaniach innych niż ujęte w charakterystyce produktu leczniczego, listopad 2013 r.

Inne wykorzystane źródła danych, oprócz wskazanych w ww. raporcie:

1. Nie dotyczy.