



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Wydział Oceny Technologii Medycznych

**Azathioprinum, everolimusum, acidum
mycophenolicum, sirolimusum, tacrolimusum**
we wskazaniu:
stan po przeszczepie kończyny, rogówki, tkanek lub komórek

Opracowanie na potrzeby Rady Przejrzystości w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych leków we wskazaniach innych niż ujęte w Charakterystyce Produktu Leczniczego

Opracowanie nr: OT.434.20.2016

Warszawa, 29 kwiecień 2016 r.

Wykaz skrótów

<p>Agencja – Agencja Oceny Technologii Medycznych ALL – ostra białaczka limfoblastyczna alloHSCT - allogeniczne przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych AML – ostra białaczka szpikowa AST – American Society of Transplantation ATG – (ang. anti-thymocyte globulin) – globulina antytymocytowa AZA – azatiopryna CADTH – Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health ChPL – Charakterystyka Produktu Leczniczego CI – (ang. <i>Confidence Interval</i>) przedział ufności CLL – przewlekła białaczka limfatyczna CML – przewlekła białaczka szpikowa CsA – cyklosporyna A DFS – przeżycie wolne od choroby dz. – dzień ELN – European LeukemiaNet ESOT – European Society for Organ Transplantation GGN – górna granica normy GVHD – (ang. <i>graft versus host disease</i>) choroba przeszczep przeciwko gospodarzowi HAS – Haute Autorité de Santé HSC – (ang. <i>hematopoietic stem cells</i>) hematopoetyczne komórki macierzyste HSCT – (ang. <i>hematopoietic stem cell transplant</i>) przeszczep hematopoetycznych komórek macierzystych i.v. - dożylnie IPSS - <i>International Prognostic Scoring System</i> Komparator – interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej Lek – produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz. U. z 2001 r. Nr 126, poz. 1381, z późn. zm.) MDS – zespół mielodysplastyczny MM – szpiczak mnogi MMF – mykofenolan mofetylu MPA – (ang. <i>mycophenolic acid</i>) kwas mykofenolowy MTX – metotreksat NFZ – Narodowy Fundusz Zdrowia NICE – National Institute for Health and Clinical Excellence NNT – (ang. – <i>Number Needed to Treat</i>) oczekiwana liczba osób, u których należy zastosować ocenianą interwencję zamiast komparatora, aby uzyskać dodatkowe wystąpienie albo uniknąć wystąpienia badanego zdarzenia w określonym horyzoncie czasowym ONTARIO – Ministry of Health and Long-Term Care OR – (ang. <i>Odds Ratio</i>) – iloraz szans OS – przeżycie całkowite p.o. – doustnie PBAC – Pharmaceutical Benefits Advisory Committee PHARMAC – Pharmaceutical Management Agency PTAC – Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee PTOK – Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej PTT – Polskie Towarzystwo Transplantacyjne RR – (ang. <i>Relative Risk, Risk Ratio</i>) ryzyko względne SAA – ciężka niedokrwistość aplastyczna SIGN – Scottish Intercollegiate Guidelines Network SIR – syrolimus SMC – Scottish Medicines Consortium TAC – (ang. <i>tacrolimus</i>) takrolimus Technologia - technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42a ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji. TOI – Trial Outcome Index (suma podskal FACT-BMT – <i>Functional Assessment of Cancer Therapy-Bone Ma</i></p>

Transplant – PWB dla stanu fizycznego, FWB dla funkcjonowania i BMTS dla szczególnych kwestii BMT)

TTS – Transplantation Society

Ustawa o refundacji – Ustawa 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.)

Ustawa o świadczeniach – Ustawa 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.)

Spis treści

Wykaz skrótów.....	2
1. Podstawowe informacje o zleceniu	5
2. Problem decyzyjny	8
2.1. Problem zdrowotny.....	10
2.2. Interwencja oceniana i komparatory	13
2.2.1. Interwencja oceniana	13
2.2.1.1. Zagadnienia rejestracyjne.....	14
2.2.1.2. Wskazania zarejestrowane.....	14
2.2.2. Komparatory	16
2.3. Interwencje podlegające wcześniej ocenie w Agencji, które wiążą się merytorycznie z dokonywaną oceną	16
3. Opinie ekspertów.....	18
4. Rekomendacje dotyczące technologii wnioskowanej	20
4.1. Rekomendacje kliniczne	20
4.2. Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych.....	22
5. Finansowanie ze środków publicznych	23
5.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce	23
6. Wskazanie dowodów naukowych.....	24
6.1. Analiza kliniczna.....	24
6.1.1. Metodologia analizy klinicznej	24
6.1.2. Wyniki analizy klinicznej	25
6.1.3. Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa	33
6.1.4. Ograniczenia analizy	35
7. Ocena kosztów	36
8. Podsumowanie	38
8.1. Kluczowe informacje i wnioski z opracowania	38
8.2. Przesłanki finansowania podane w stanowiskach eksperckich	41
9. Załączniki.....	42
9.1. Strategie wyszukiwania publikacji	42
9.2. Zestawienie informacji dotyczących finansowania w Polsce wybranych interwencji stosowanych w stanach po przeszczepie	45
9.3. Wykaz literatury, na podstawie której ekspert kliniczny przygotował swoją opinię.....	56
10. Piśmiennictwo.....	58

1. Podstawowe informacje o zleceniu

Data wpłynięcia zlecenia do AOTM (RR-MM-DD)

2016-04-05

znak pisma zlecającego

PLA.4600.207.2016.1.ISU

Pełna nazwa świadczenia opieki zdrowotnej (z pisma zlecającego)

Leki dostępne w aptece na receptę, stosowane we wskazaniach innych niż ujęte w charakterystyce produktu leczniczego, dla których wydano decyzje o objęciu refundacją na podstawie art. 40 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2015 r. poz. 345, z późn. zm.):

Azatiopryna we wskazaniu: stan po przeszczepie kończyny, rogówki, tkanek lub komórek.

Ewerolimus we wskazaniu: stan po przeszczepie kończyny, rogówki, tkanek lub komórek;

Kwas mykofenolowy we wskazaniu: stan po przeszczepie kończyny, rogówki, tkanek lub komórek;

Syrolimus we wskazaniu: stan po przeszczepie kończyny, rogówki, tkanek lub komórek;

Takrolimus we wskazaniu: stan po przeszczepie kończyny, rogówki, tkanek lub komórek.

Typ zlecenia: art. 31n pkt 5 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej (Dz. U. z 2015 r. poz. 581, z późn. zm.) – realizacja innych zadań zleconych przez ministra właściwego do spraw zdrowia

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

Wnioskowana technologia medyczna:

Produkty lecznicze zawierające substancje czynne azatiopryna, ewerolimus, kwas mykofenolowy, syrolimus, takrolimus, dla których wydano decyzje o objęciu refundacją na podstawie art. 40 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2015 r. poz. 345, z późn. zm.) zestawiono w Tabeli 1 (poniżej):

Tabela 1. Zestawienie leków zawierających substancje azatiopryna, ewerolimus, kwas mykofenolowy, syrolimus, takrolimus refundowanych w stanach po przeszczepie (...) na podstawie Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia z dnia 25 kwietnia 2016 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 maja 2016 r.

Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN
Azatiopryna		
Azathioprine VIS, tabl., 50 mg	50 szt. (1 sło k po 50 szt.)	5909990232819
Azathioprine VIS, tabl., 50 mg	30 szt. (1 sło k po 30 szt.)	5909990232826
Imuran, tabl. powl., 50 mg	100 szt. (4 blist.po 25 szt.)	5909990277810
Ewerolimus		
Certican, tabl., 0,5 mg	60 szt. (6 blist. po 10 szt.)	5909990211357
Certican tabletki, tabl., 0,25 mg	60 szt. (6 blist.po 10 szt.)	5909990211654
Certican tabletki, tabl., 0,75 mg	60 szt. (6 blist.po 10 szt.)	5909990211845
Kwas mykofenolowy		
Myfortic 180 mg powlekane tabletki dojelitowe, tabl. dojel., 180 mg	120 szt. (12 blist.po 10 szt.)	5909990219797
Myfortic 360 mg powlekane tabletki dojelitowe, tabl. dojel., 360 mg	120 szt. (12 blist.po 10 szt.)	5909990219209
Syrolimus		
Rapamune, roztwór doustny, 1 mg/ml	60 ml (but.+30 strzyk.)	5909990893645
Rapamune, tabl. draż., 1 mg	30 szt.	5909990985210
Takrolimus		
Advagraf, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 0,5 mg	30 szt.	5909990051052
Advagraf, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 1 mg	30 szt.	5909990051076
Advagraf, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 5 mg	30 szt.	5909990051137
Advagraf, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 3 mg	30 szt.	5909990699957
Cidimus, kaps. twarde, 0,5 mg	30 szt.	5909990783489
Cidimus, kaps. twarde, 5 mg	30 szt.	5909990783533
Cidimus, kaps. twarde, 1 mg	30 szt.	5909990783571
Prograf, kaps. twarde, 1 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909990447213
Prograf, kaps. twarde, 5 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909990447312
Prograf, kaps. twarde, 0,5 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909991148713
Tacni, kaps. twarde, 0,5 mg	30 szt.	5909990821006
Tacni, kaps. twarde, 1 mg	30 szt.	5909990821228
Tacni, kaps. twarde, 5 mg	30 szt.	5909990821280
Taliximun, kaps. twarde, 0,5 mg	30 szt.	5909990836857
Taliximun, kaps. twarde, 1 mg	30 szt.	5909990836888
Taliximun, kaps. twarde, 5 mg	30 szt.	5909990836949

Do finansowania we wskazaniu (choroba lub stan kliniczny wymienione w zleceniu):

Stan po przeszczepie kończyny, rogówki, tkanek lub komórek.

Podmiot odpowiedzialny dla ocenianych technologii: (Tabela 2)

Tabela 2. Zestawienie informacji o podmiotach odpowiedzialnych dla ocenianych produktów leczniczych [wg Rejestr Produktów Leczniczych]

Nazwa leku	Podmiot odpowiedzialny
Azatiopryna	
Azathioprine VIS	Zakłady Chemiczno-Farmaceutyczne "VIS" Sp. z o.o.
Imuran	Aspen Pharma Trading Limited
Ewerolimus	
Certican	Novartis Poland Sp. z o.o.
Kwas mykofenolowy	
Axympa	Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o.
Myfortic	Novartis Poland Sp. z o.o.
Syrolimus	
Rapamune	Pfizer Ltd.
Takrolimus	
Advagraf	Astellas Pharma Europe BV
Cidimus	Sandoz GmbH
Prograf	Astellas Pharma Sp. z o.o.
Tacni	Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o.
Taliximun	PharmaSwiss Ceska Republika s.r.o.

2. Problem decyzyjny

Dnia 01.04.2016 r. pismem znak PLA.4600.207.2016.1.ISU Minister Zdrowia przekazał Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) zlecenie dotyczące przygotowania materiałów analitycznych pozwalających oceniać zasadność dalszego finansowania ze środków publicznych leków we wskazaniach innych niż wymienione w Charakterystyce Produktu Leczniczego (patrz tab. 1 niniejszego opracowania).

Minister Zdrowia poprosił o uwzględnienie w materiałach analitycznych:

1. skuteczności klinicznej i praktycznej,
2. bezpieczeństwa stosowania,
3. relacji korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania,
4. wpływu na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców,
5. istnienia alternatywnej technologii medycznej, w rozumieniu ustawy o świadczeniach, oraz jej efektywności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania.

Zlecenie przekazano w trybie art. 31n pkt 5 ustawy z dnia 24 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2015 r. poz. 581, z późn. zm.).

Minister Zdrowia poprosił o przygotowanie ww. materiałów do 10 dnia każdego miesiąca poprzedzającego miesiąc, w którym będzie upływał termin obowiązywania decyzji o objęciu refundacją leków we wskazaniach pozarejestacyjnych w ramach wykazu *A1 Leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym*.

Jednocześnie Minister Zdrowia poinformował, że zgodnie z dotychczasową praktyką zlecenia na podstawie 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 2015 r. poz. 345, z późn. zm.) dotyczące przygotowania przez Radę Przejrzystości opinii w sprawie wydania z urzędu decyzji o objęciu refundacją leków przy danych klinicznych, w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż w Charakterystyce Produktu Leczniczego w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2001 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz. U. z 2008 r. Nr 45, poz. 271, z późn. zm.) na kolejne okresy dla poszczególnych leków (określonych kodami EAN) będą wysyłane do Agencji w miesiącu poprzedzającym miesiąc, w którym będzie upływał termin obowiązywania decyzji o objęciu refundacją leków we wskazaniach pozarejestacyjnych w ramach wykazu *A.1. Leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym*.

Zgodnie z niniejszym zleceniem Ministra Zdrowia materiały analityczne dla przedmiotowych technologii lekowych powinny być przygotowywane do 10.05.2016 r., jednak zgodnie z wewnętrznymi ustaleniami kadry zarządzającej Agencji, termin ten skrócono do 30.04.2016 r. Mając na uwadze ograniczone zasoby kadrowe Agencji, konieczność realizowania także innych ustawowych zadań Agencji z wyznaczonym terminem ich realizacji, krótki czas na przygotowanie ww. opracowania (termin wpłynięcia zlecenia do zespołu analitycznego: 18.04.2016 r.) oraz obszerność przedmiotowego tematu, niniejsze opracowanie oparto o:

- analizę skuteczności i bezpieczeństwa – przegląd systematyczny dowodów naukowych z najwyższego poziomu wiarygodności,
- przegląd dostępnych rekomendacji klinicznych i refundacyjnych na świecie,
- przedstawienie opinii ekspertów klinicznych, pod warunkiem ich wpłynięcia do Agencji w terminie pozwalającym na ich uwzględnienie w niniejszym opracowaniu,
- oszacowanie kosztów jednostkowych ocenianych technologii lekowych, a w przypadku dostępności danych, również obliczenie wydatków NFZ ponoszonych na ich finansowanie ze środków publicznych.

Z uwagi na fakt, że wskazane w Rozdziale 1. substancje czynne w tym samym wskazaniu były już przedmiotem oceny w Agencji (AOTM-OT-434-14-20131), w niniejszym opracowaniu wykorzystano

¹ opracowanie na potrzeby Rady Przejrzystości w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych leków we wskazaniach innych niż ujęte w charakterystyce produktu leczniczego: 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

informacje zawarte w poprzednim opracowaniu, pod warunkiem ich aktualności. Dane te wykorzystano do przygotowania problemu zdrowotnego oraz opisu interwencji ocenianej.

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.

2.1. Problem zdrowotny

Transplantologia – zagadnienia ogólne

Uszkodzenia narządów powstałe w wyniku chorób lub na skutek wypadków bywają na tyle poważne, że jedynym ratunkiem dla życia jest przeszczep.

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.

Kwestie transplantacji są uregulowane poprzez **Ustawę z dn. 1.07.2005 o pobieraniu, przechowywaniu i przeszczepianiu komórek, tkanek i narządów (Dz.U.2009.141.1149)**. Ustawa reguluje szczegółowo zasady pobierania, przechowywania i przeszczepiania komórek, w tym komórek krwiotwórczych szpiku, krwi obwodowej oraz krwi pępowinowej, tkanek i narządów pochodzących od żywego dawcy lub ze zwłok.

Z uwagi na powiązania między dawcą i biorcą przeszczepianych komórek, tkanek i narządów rozróżnia się wiele rodzajów przeszczepiania.

Autotransplantacje, operacje tego samego organizmu, gdy dawca i biorca przeszczepów jest tą samą osobą, zwane są również własnopochodnymi, autologicznymi albo autogenicznymi. Transplantacje pomiędzy identycznymi genetycznie osobnikami, czyli bliźniakami jednojajowymi, zwane są **izotransplantacjami**.

Homotransplantacje mogą mieć miejsce w obrębie całego gatunku ludzkiego. Homotransplantacja nabiera charakteru **izogenicznego** (syngenicznego), gdy dawca i biorca są jednakowymi pod względem genotypowym bliźniętami jednojajowymi. Homotransplantacja z człowieka na człowieka, niebędących bliźniętami zwana jest **allogeniczną**.

Heterotransplantacja (ksenotransplantacja) jest operacją obcogatunkową (obcopolochodną), w której przeszczep należy do osobnika innego gatunku - zwierzęcia. Wreszcie z uwagi na witalny stan dawcy mówi się o przeszczepach z ciał zmarłych (*ex mortuo*) i przeszczepach z ciał żywych (*ex vivo*).

Transplantacja kończyny – jest procedurą chirurgiczną, w czasie której dokonuje się przeszczepu kończyny dolnej lub górnej pochodzącej od zmarłego dawcy. W przypadku kwalifikacji dawcy kończyny, pod uwagę bierze się zgodność głównej grupy krwi, próbę krzyżową (*cross-match*) oraz układ antygenów zgodności tkankowej (*human leukocyte antigen* – HLA).

Transplantacja rogówki – przeszczep rogówki (keratoplastyka) to chirurgiczne zastąpienie części rogówki gospodarza fragmentem pobranym od dawcy. W przypadkach przebiegających bez powikłań, u pacjentów spoza grupy wysokiego ryzyka częstość odrzutu przeszczepu w pierwszym roku wynosi ok. 10 proc. Brak odrzucania allogenicznego przeszczepu doprowadził do poglądu o immunologicznym uprzywilejowaniu rogówki. Czynniki odpowiadającymi za tę sytuację są: istnienie bariery krew-oko, brak naczyń w rogówce, nieobecność klasycznych komórek prezentujących antygen (*antigen presenting cells* APC) w centralnej jej części, czynniki hamujące w komorze przedniej oraz zjawisko immunologicznej odmienności komory przedniej (*anterior chamber-associated immune deviation*, ACAID).

Transplantacja komórek krwiotwórczych (*Hematopoietic Cell Transplantation* – HCT) jest to zabieg polegający na podaniu pacjentowi preparatu zawierającego komórki macierzyste hematopoezy (krwiotworzenia), które są w stanie odtworzyć układ krwiotwórczy pacjenta, który uległ poważnemu uszkodzeniu w czasie wcześniejszej chemioterapii lub radioterapii (przeszczep autologiczny). Patologiczna hematopoeza chorego (np. w przebiegu białaczki) może pochodzić od dawcy zgodnego lub częściowo zgodnego w zakresie antygenów większego układu zgodności tkankowej – jest to wtedy przeszczep allogeniczny. Źródłem komórek krwiotwórczych są **komórki szpiku kostnego** (*Bone Marrow Transplantation* – BMT) oraz komórki macierzyste izolowane z **krwi obwodowej** (*Peripheral Blood Stem Cells* – PBSC). Komórki krwiotwórcze stosowane w transplantologii mogą również pochodzić z **krwi pępowinowej** (*Cord Blood Stem Cells*). [wg raportu AOTM-OT-434-39/2013]

Epidemiologia

Dane POLTRANSPLANT

Liczbę przeszczepów kończyny, komórek krwiotwórczych oraz rogówki w latach 2010–2016 w Polsce oraz liczbę osób oczekujących na przeszczep przedstawiono poniżej (Tabela 3, Tabela 4).

Tabela 3. Liczba przeszczepów kończyny, komórek krwiotwórczych oraz rogówki w latach 2010–2016 w Polsce [wg POLTRANSPLANT]

Rok	Kończyna górna	HCT od dawców rodzinnych	HCT od dawców niespokrewnionych	Rogówka ^a
2010	2	159	180	bd
2011	1	144	193	bd
2012	0	186	200	bd
2013	0	175	275	bd
2014	1	175	343	938
2015 ^a	0	bd	bd	884
2016 ^{ab}	0	bd	bd	182

a) Dane pochodzą ze strony internetowej Poltransplant.

b) Dane do marca 2016.

Tabela 4. Tabela Krajowa Lista Oczekujących na Przeszczepienie (stan na dzień 31 grudnia 2014) [wg POLTRANSPLANT]

Narząd	Kończyna górna	Szpik	Rogówka
Osoby zakwalifikowane do przeszczepu	17	668	2638

Opinia eksperta

Tabela 5. Parametry epidemiologiczne określone przez eksperta klinicznego, ankietowanego przez Agencję

Oceniana substancja czynna	Chorobowość	Zapadalność	Liczba/odsetek osób stosujących
Kwas mykofenolanowy	„Ocenę szacunkową populacji której dotyczy użycie wskazanych leków przeprowadzono w oparciu o dane opublikowane przez POLTRANSPLANT w Biuletynie Poltransplantu za rok 2015. Wg opublikowanych danych w 2014 roku w Polsce przeprowadzono 1620 transplantacji narządowych i 873 allogeniczne przeszczepienia komórek krwiotwórczych. Należy założyć systematyczny wzrost liczby wykonywanych procedur przeszczepowych, wynikający ze wzrostu zarówno zachorowalności jak i dostępności procedury leczniczej, chociaż wg danych z biuletynu w latach 2011-2014 odnotowano roczny wzrost na poziomie kilku do maksymalnie kilkudziesięciu procedur. Dane w kolumnie obok pochodzą z szacowania własnego. Należy szacować, że oceniane leki mogą być stosowane w zakresie od wskazań jednostkowych (0,2%) do u wszystkich chorych (100%). Czas prowadzenia leczenia będzie od kilku miesięcy (przeszczepienia krwiotwórcze), do przez całe życie (przeszczepienia narządowe). Wskazania będą obejmowały standardową procedurę, lub leczenie powikłań. Przebieg powikłania niemożliwy do oszacowania. Opierając szacunek ma „szacowaniu szacunku” można domniemywać, że problem refundacji ocenianej technologii (leków), będzie dotyczył kilkadziesiąt, maksymalnie kilkuset chorych w ciągu roku.”	<20%	
Azatiopryna		<1%	
Ewerolimus		5-10%	
Sirolimus		10%	
Takrolimus		30%	

Leczenie – ogólne zasady immunosupresji farmakologicznej

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.

Leczenie immunosupresyjne po przeszczepieniu narządu polega na równoczesnym stosowaniu kilku leków w określonych schematach, w zależności od przeszczepianego narządu, stopnia ryzyka immunologicznego, nasilenia zaburzeń metabolicznych, obecności schorzeń współistniejących oraz czynności przeszczepu.

Istotne jest, aby dążyć do indywidualizacji leczenia immunosupresyjnego. Wybierając konkretne leczenie skojarzone bierze się pod uwagę stopień zgodności tkankowej, ryzyko immunologiczne, zaburzenia

metaboliczne u biorcy, czynniki ryzyka dawcy narządu, czas niedokrwienia i ryzyko występowania swoistych powikłań.

Terapeutyczne monitorowanie leku (TDM) pozwala ustalić dawki tak, by stężenia leków we krwi osiągnęły zakres charakteryzujący się zarówno skutecznością działania, jak i małym ryzykiem wystąpienia objawów ubocznych. Terapia monitorowana stanowi optymalną metodę prowadzenia terapii lekami o zróżnicowanej farmakokinetyce, biodostępności i wąskim oknie terapeutycznym, jakimi są leki immunosupresyjne.

Wybór leku i schematu leczenia zależy od szeregu czynników. Należą do nich czynniki rokownicze zależne od dawcy i biorcy narządu, interakcja wybranego leku immunosupresyjnego z innymi stosowanymi lekami, spodziewane działania niepożądane. Należy również uwzględnić koszt leczenia. [wg raportu AOTM-OT-434-39/2013]

Leki immunosupresyjne dostępne w Polsce

Do zarejestrowanych preparatów farmakologicznych o działaniu immunosupresyjnym zalicza się:

- inhibitory kalcyneuryny (cyklosporyna A, takrolimus),
- leki antyproliferacyjne (azatiopryna, mykofenolan mofetylu, sól sodowa kwasu mykofenolowego),
- inhibitory mTOR (syrolimus, ewerolimus),
- inhibitor kostymulacji (belatacept),
- glikokortykosteroidy (prednizon, prednizolon, metylprednizolon). [wg raportu AOTM-OT-434-39/2013]

Podział ze względu na mechanizm działania przedstawia Tabela 6.

Tabela 6. Leki immunosupresyjne stosowane w Polsce (podział ze względu na mechanizm działania) [wg raportu AOTM-OT-434-39/2013]

Leki hamujące produkcję cytokin biorących udział w aktywacji prozapalnych komórek i ich klonalnej ekspansji	Inhibitory kalcyneuryny (CNI)	cyklosporyna (CsA)
		takrolimus
	Glikokortykosteroidy (GS)	prednizon
		prednizolon
		metylprednizolon
	Inhibitory mTOR	syrolimus
ewerolimus		
Leki hamujące podziały komórkowe	Nieselektywne	azatiopryna (AZA)
	Selektywne	mykofenolan mofetylu (MMF)
		mykofenolan sodu (MPS)
Preparaty biologiczne blokujące receptory komórkowe	Przeciwciała poliklonalne	globuliny antytymocytarne lub antylimfocytarne
		antyCD3-OKT3 (ty ko w imporcie docelowym)
	Przeciwciała monoklonalne	antyCD25 (IL-2R) basiliximab:
		antyCD20 – rytuksymab
		antyCD52 – alemtuzumab

Schematy stosowania immunosupresji po przeszczepach

W przypadku **przeszczepu komórek krwiotwórczych**, leczenie immunosupresyjne polega na stosowaniu cyklosporyny A i metotreksatu. W przeszczepieniach krwi pępowinowej zamiast mielotoksycznego metotreksatu, przedłużającego czas regeneracji, stosuje się prednizolon. Nowe schematy immunosupresyjne uwzględniają inny niż CsA inhibitor kalcyneuryny – takrolimus, makrolidowy immunosupresant – syrolimus, oraz mykofenolan mofetylu. Ważnym elementem immunosupresji stosowanej w przeszczepie komórek krwiotwórczych od dawcy niespokrewnionego jest podanie przed przeszczepieniem przeciwciał poliklonalnych (ATG), której skuteczne stężenie w surowicy utrzymuje się przez wiele tygodni od podania, dzięki czemu wpływa nie tylko na limfocyty T chorego, ale i dawcy.

Z badań klinicznych wynika, iż przeszczepy wielotkankowe jakimi są **przeszczepy kończyn**, w odniesieniu do przeszczepów narządów mięszkowych, nie wymagają szczególnej strategii dotyczącej immunosupresji. Na ogół w okresie indukcji stosuje się przeciwciała poliklonalne bądź monoklonalne. Leczenie podtrzymujące stosowane przez większość europejskich ośrodków transplantacyjnych jest kombinacją glukokortykoidów, takrolimusu i mykofenolanu mofetylu.

W leczeniu immunosupresyjnym po **przeszczepie rogówki** stosuje się najczęściej glikokortykosteroidy w formie kropli do worka spojówkowego. W przypadku podwyższonego ryzyka odrzucenia przeszczepu oprócz glikokortykosteroidów podawanych miejscowo, stosuje się je ogólnie. Również ogólnie podaje się małe dawki cyklosporyny. [wg raportu AOTM-OT-434-39/2013]

2.2. Interwencja oceniana i komparatory

2.2.1. Interwencja oceniana

Tabela 7. Charakterystyka ocenianych produktów leczniczych [wg raportu AOTM-OT-434-39/2013]

Substancja czynna	Nazwa handlowa	Droga podania	Mechanizm działania
Azatiopryna	Azathioprine VIS, Imuran	Podanie doustne (tabletki)	<p>Grupa farmakoterapeutyczna: Leki immunosupresyjne – inne, kod ATC: L04AX01</p> <p>Azatiopryna jest pochodną imidazolową 6-merkaptopuryny o działaniu immunosupresyjnym. Mechanizm działania:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Uwolnienie 6-merkaptopuryny, która działa jako antymetabolit puryn. • Ewentualne blokowanie grup -SH przez alkilację. • Hamowanie licznych szlaków biosyntezy kwasów nukleinowych na wielu etapach, a w efekcie zapobieganie proliferacji komórek uczestniczących w wyznaczaniu i nasilaniu odpowiedzi immunologicznej. • Uszkodzenie kwasu deoksyrybonukleinowego przez wbudowanie w cząsteczkę DNA tioanalogów puryn. <p>Ze względu na mechanizm działania azatiopryny, działanie terapeutyczne leku może wystąpić z opóźnieniem, dopiero po tygodniach lub miesiącach leczenia.</p>
Ewerolimus	Certican	Podanie doustne (tabletki)	<p>Grupa farmakoterapeutyczna: Lek immunosupresyjny, kod ATC: L04A A18</p> <p>Ewerolimus, inhibitor sygnału proliferacji, zapobiega odrzuceniu przeszczepu w modelach przeszczepów allogenicznych u gryzoni i naczelnych, innych niż człowiek. Działanie immunosupresyjne ewerolimusu polega na hamowaniu proliferacji, a w konsekwencji także ekspansji klonalnej, limfocytów T aktywowanych antygenem, poprzez interleukiny specyficzne dla limfocytów T, np. interleukinę-2 i interleukinę-15. Ewerolimus hamuje wewnątrzkomórkowy szlak sygnałowy, inicjowany w momencie wiązania czynników wzrostu limfocytów z odpowiednimi receptorami, co w normalnych warunkach prowadzi do proliferacji komórek. Blokada tego sygnału przez ewerolimus prowadzi do zatrzymania komórek w fazie G₁ cyklu komórkowego.</p>
Kwas mykofenolowy	Myfortic	Podanie doustne (tabletki)	<p>Grupa farmakoterapeutyczna: Leki immunosupresyjne, kod ATC: L04AA06</p> <p>Kwas mykofenolowy (MPA) jest silnym, selektywnym, niekompetycyjnym i odwracalnym inhibitorem dehydrogenazy inozynomonofosforanu. MPA hamuje syntezę <i>de novo</i> nukleotydów guaninowych, bez wbudowywania się w strukturę DNA. Proliferacja limfocytów T i B jest w znacznym stopniu zależna od syntezy puryn <i>de novo</i>, natomiast inne typy komórek mogą wykorzystać alternatywną drogę syntezy. Z tego względu cytostatyczne działanie MPA jest silniejsze w stosunku do limfocytów niż innych komórek.</p>
Syrolimus	Rapamune	Podanie doustne (roztwór doustny)	<p>Grupa farmakoterapeutyczna: leki immunosupresyjne, selektywne leki immunosupresyjne, kod ATC: L04AA10.</p> <p>Syrolimus hamuje aktywację limfocytów T indukowaną przez większość czynników pobudzających, poprzez blokowanie, zależnego i niezależnego od jonów wapnia, wewnątrzkomórkowego przewodzenia sygnałów. Badania wykazały, że działanie terapeutyczne syrolimusu zależy od innego mechanizmu niż działanie cyklosporyny, takrolimusu i innych leków immunosupresyjnych. Z danych doświadczalnych wynika, że syrolimus wiąże się ze specyficznym białkiem cytozolowym FKPB-12, a kompleks FKPB-12-syrolimus hamuje aktywację mTOR ssaków (ang. <i>mammalian Target Of Rapamycin</i>), kinazy o zasadniczym znaczeniu dla postępu cyklu komórkowego. Zahamowanie aktywności mTOR prowadzi do zablokowania niektórych specyficznych szlaków przewodzenia sygnałów. Ostatecznym wynikiem tego działania jest zahamowanie aktywacji limfocytów, prowadzące do immunosupresji.</p>
Takrolimus	Advagraf, Cidimus, Prograf, Tacni, Taliximun	Podanie doustne (tabletki)	<p>Grupa farmakoterapeutyczna: inhibitory kalcyneuryny, kod ATC: L04AD02.</p> <p>Takrolimus jest silnie działającym środkiem o działaniu immunosupresyjnym, co udowodniono w doświadczeniach przeprowadzonych w warunkach <i>in vitro</i> i <i>in vivo</i>.</p> <p>Takrolimus hamuje zwłaszcza tworzenie się cytotoksycznych limfocytów, które są przede wszystkim odpowiedzialne za odrzucanie przeszczepu. Takrolimus hamuje aktywację komórek limfocytów T i proliferację komórek limfocytów B zależną od wspomagających komórek T, a także tworzenie się limfocytów (takich jak interleukiny -2, -3 oraz y-interferon) oraz ekspresję receptora interleukiny-2.</p>

2.2.1.1. Zagadnienia rejestracyjne

Tabela 8. Zestawienie informacji dotyczących rejestracji ocenianych produktów leczniczych na terenie Polski [wg Rejestr Produktów Leczniczych]

Nazwa Handlowa	Substancja czynna	Podmiot odpowiedzialny	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu	Źródło informacji o leku ChPL
Azathioprine VIS	Azatiopryna	Zakłady Chemiczno-Farmaceutyczne "VIS" Sp. z o.o.	08/11/1974	URPL
Imuran		Aspen Pharma Trading Limited	27/01/1993	URPL
Certican	Ewerolimus	Novartis Poland Sp. z o.o.	17/01/2005	URPL
Myfortic	Kwas mykofenolowy	Novartis Poland Sp. z o.o.	20/04/2005	URPL
Rapamune	Syrolimus	Pfizer Ltd.	13/03/2001	EMA
Advagraf	Takrolimus	Astellas Pharma Europe BV	23/04/2007	EMA
Cidimus		Sandoz GmbH	21/05/2010	URPL
Prograf		Astellas Pharma Sp. z o.o.	20/10/1999	URPL
Tacni		Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o.	02/12/2010	URPL
Taliximun		PharmaSwiss Ceska Republika s.r.o.	20/01/2011	URPL

2.2.1.2. Wskazania zarejestrowane

Tabela 9. Wskazania rejestracyjne ocenianych produktów leczniczych [wg raportu AOTM-OT-434-39/2013]

Substancja czynna	Wskazanie zarejestrowane	Dawka i schemat dawkowania
Azatiopryna [na podst. ChPL Azathioprine VIS]	<p>Stosowana jest w monoterapii lub częściej w skojarzeniu z innymi lekami (zazwyczaj kortykosteroidami).</p> <p>W <u>chorobach o podłożu autoimmunologicznym</u>, takich jak: toczeń rumieniowaty układowy, ciężkie reumatoidalne zapalenie stawów, zapalenie skórno-mięśniowe, zapalenie wielomięśniowe, guzkowe zapalenie okołotętnicze, pęcherzyca zwyczajniapiodermia zgorzelinowa, autoimmunologiczna niedokrwistość hemolityczna, przewlekła oporna plamica małopłytkowa, autoimmunologiczne przewlekłe zapalenie wątroby.</p> <p>Po <u>przeszczepieniu narządów</u> takich jak: nerki, serce i wątroba. Produkt leczniczy stosuje się, aby wydłużyć czas przeżycia przeszczepianych narządów oraz w celu zmniejszenia dawek kortykosteroidów niezbędnych po przeszczepieniu nerek.</p>	<p>Dawkowanie w przeszczepach u dorosłych i dzieci:</p> <p>Dawka dobową może być podana jednorazowo. Wielkość dawki należy dobierać indywidualnie, w zależności od stanu klinicznego pacjenta i parametrów czynności szpiku kostnego.</p> <p>W pierwszym dniu po przeszczepieniu narządu podaje się 5 mg/kg mc/dobę azatiopryny, następnie dawkę podtrzymującą od 1 do 4 mg/kg mc/dobę. Dawkę tę należy dostosować do odpowiedzi klinicznej i tolerancji hematologicznej. Ze względu na zagrożenie odrzucenia przeszczepu, leczenie azatiopryną należy prowadzić dożywotnio, nawet jeśli wymagane są małe dawki leku.</p>
Ewerolimus [na podst. ChPL Certican]	<p>Jest wskazany do stosowania w profilaktyce odrzucania przeszczepionego narządu u dorosłych biorców <u>allogenicznych przeszczepów nerki lub serca</u>, u których istnieje małe lub umiarkowane ryzyko immunologiczne odrzucenia. Lek należy stosować w skojarzeniu z cyklosporyną w m kroemulsji i kortykosteroidami.</p> <p>Jest wskazany do stosowania w profilaktyce odrzucania przeszczepionego narządu u dorosłych biorców <u>przeszczepów wątroby</u>. W przypadku transplantacji wątroby Certican należy stosować w skojarzeniu z takrolimusem i kortykosteroidami</p>	<p>U pacjentów po przeszczepieniu nerki lub serca zalecana początkowa dawka wynosi 0,75 mg, dwa razy na dobę.</p> <p>W populacji pacjentów po przeszczepieniu wątroby zalecana dawka wynosi 1,0 mg dwa razy na dobę, podawana z takrolimusem, a leczenie rozpoczyna się po około 4 tygodniach od transplantacji.</p>
Kwas mykofenolowy	Jest wskazany do stosowania w skojarzeniu z cyklosporyną i kortykosteroidami w profilaktyce ostrego	Zalecana dawka wynosi 720 mg dwa razy na dobę (dawka dobową 1 440 mg). Taka dawka mykofenolanu

Substancja czynna	Wskazanie zarejestrowane	Dawka i schemat dawkowania
[na podst. ChPL Myfortic]	odrzucania przeszczepu u dorosłych pacjentów, którzy otrzymali alogeniczny przeszczep nerki.	sodu odpowiada 1 g mykofenolanu mofetylu podawanemu dwa razy na dobę (dawka dobową 2 g) w zakresie zawartości kwasu mykofenolowego.
Syrolimus [na podst. ChPL Rapamune]	Jest wskazany w profilaktyce odrzucania przeszczepu u dorosłych biorców przeszczepów nerki, obciążonych małym lub umiarkowanym ryzykiem immunologicznym. Zalecane jest stosowanie początkowo produktu, w skojarzeniu z cyklosporyną w mikroemulsji i kortykosteroidami przez okres od 2 do 3 miesięcy. Syrolimus można stosować w terapii podtrzymującej w skojarzeniu z kortykosteroidami tylko pod warunkiem stopniowego odstawienia cyklosporyny w mikroemulsji.	<p><u>Leczenie początkowe</u> (2 do 3 miesięcy po transplantacji): najwcześniej jak to tylko możliwe po przeszczepieniu, w pojedynczej dawce nasycającej 6 mg, a następnie podaje się dawkę 2 mg raz na dobę do czasu uzyskania wyników stężeń terapeutycznych produktu leczniczego. Leczenie należy optymalizować, zmniejszając stopniowo dawki steroidów i cyklosporyny w mikroemulsji. Zalecane minimalne stężenia cyklosporyny w okresie pierwszych 2–3 miesięcy po przeszczepieniu wynoszą 150-400 ng/ml.</p> <p><u>Leczenie podtrzymujące</u>: należy stopniowo, w ciągu 4 do 8 tygodni, odstawić cyklosporynę oraz dostosować dawkę syrolimusu tak, aby stężenia minimalne we krwi pełnej mieściły się w zakresie od 12 do 20 ng/ml. Lek należy podawać z kortykosteroidami.</p>
Takrolimus [na podst. ChPL Cidimus]	Profilaktyka odrzucania przeszczepu u biorców alogenicznych przeszczepów wątroby, nerki lub serca. Leczenie w przypadkach odrzucenia przeszczepu alogenicznego opornego na leczenie innymi immunosupresyjnymi produktami leczniczymi.	<p>Zalecane dawkowanie - przeszczepienie wątroby</p> <p><u>Dorośli</u>: doustna dawka początkowa: od 0,10 mg/kg mc. na dobę do 0,20 mg/kg mc. na dobę, podawane w dwóch dawkach podzielonych (np. rano i wieczorem). Jeśli stan kliniczny pacjenta nie pozwala na doustne podawanie dawki: dożylnie podawanie leku w dawce od 0,01 mg/kg mc. na dobę do 0,05 mg/kg mc. na dobę w ciągłym wlewie dożylnym trwającym 24 godziny.</p> <p><u>Dzieci</u>: doustna dawka początkowa wynosi 0,30 mg/kg mc. na dobę, podawane w dwóch dawkach podzielonych (np. rano i wieczorem). Jeśli stan kliniczny pacjenta nie pozwala na doustne podawanie dawki, początkową dawkę 0,05 mg/kg mc. na dobę należy podawać w ciągłym wlewie dożylnym trwającym 24 godziny.</p> <p>Zalecane dawkowanie – przeszczepienie nerki</p> <p><u>Dorośli</u>: doustna dawka początkowa: od 0,20 mg/kg mc. na dobę do 0,30 mg/kg mc. na dobę, podawane w dwóch dawkach podzielonych (np. rano i wieczorem). Podawanie produktu leczniczego należy rozpocząć w ciągu 24 godzin od zakończenia zabiegu chirurgicznego. Jeśli stan kliniczny pacjenta nie pozwala na doustne podawanie dawki: dożylnie podawanie w dawce 0,05 mg/kg mc. na dobę do 0,10 mg/kg mc. na dobę w ciągłym wlewie dożylnym trwającym 24 godziny.</p> <p><u>Dzieci</u>: doustna dawka początkowa wynosi 0,30 mg/kg mc. na dobę, podawane w dwóch dawkach podzielonych (np. rano i wieczorem). Jeśli stan kliniczny pacjenta nie pozwala na doustne podawanie dawki, początkową dawkę od 0,075 mg/kg mc. na dobę do 0,1 mg/kg mc. na dobę należy podawać w ciągłym wlewie dożylnym trwającym 24 godziny.</p> <p>Zalecane dawkowanie – przeszczepienie serca</p> <p><u>Dorośli</u>: po indukcji przeciwciał, doustną terapię należy rozpocząć od dawki początkowej 0,075 mg/kg mc. na dobę, podawanej w dwóch dawkach podzielonych (np. rano i wieczorem). Jeśli stan kliniczny pacjenta nie pozwala na doustne podawanie leku: dożylnie podawanie w dawce od 0,01 mg/kg mc. na dobę do 0,02 mg/kg mc. na dobę w ciągłym wlewie dożylnym trwającym 24 godziny.</p> <p><u>Dzieci</u>: u pacjentów bez indukcji przeciwciał: stosowanie dożylnej dawki początkowej od 0,03 mg/kg mc. na dobę do 0,05 mg/kg mc. na dobę podawanej w ciągłym wlewie trwającym 24 godziny. Po indukcji przeciwciał zaleca się, aby doustną terapię rozpocząć od dawki początkowej 0,10 mg/kg mc. na dobę do 0,30 mg/kg mc. na dobę, podawanej w dwóch dawkach podzielonych (np. rano i wieczorem).</p>

2.2.2. Komparatory

W przypadku transplantacji kończyny, poza interwencjami ocenianymi w niniejszym opracowaniu, jako opcje terapeutyczne wytyczne wymieniają bazyliksymab, mykofenolan mofetylu i kortykosteroidy (prednizon i metyloprednizolon). U pacjentów przechodzących HSCT, wytyczne kliniczne zalecają stosowanie, oprócz ocenianych substancji, cyklosporyny, metotreksatu, mykofenolanu mofetylu oraz globuliny antytymocytarnej. Wytyczne kliniczne dotyczące przeszczepu rogówki wskazują na konieczność stosowania immunosupresji po przeszczepie, jednak nie wymieniają konkretnych preparatów.

Do alternatywnych technologii lekowych finansowanych w omawianym wskazaniu pozarejestacyjnym należą cyklosporyna, mykofenolan mofetylu i prednizon.

„Profil wskazań i zakres użycia ocenianych technologii (leków) dotyczy bardzo różnorodnej populacji chorych. Co powoduje, że trudno jednoznacznie wskazać technologię (leki) alternatywną. Większość z ocenianych leków została umieszczona na liście leków pierwszego rzutu lub leków z wyboru do stosowania w różnych fazach procedury przeszczepiania, czy to narządów, czy komórek (...) (np. *Ciclosporinum*, *Tacrolimusum*, *Acidum mycophenolicum*, (...)), inne muszą zostać zastosowane wobec nieskuteczności lub nietolerancji wymienionych powyżej i innych leków używanych w opiece nad pacjentem poddanym transplantacji (...) (np. *Azathioprinum*, *Everolimusum*, *Sirolimusum*, (...)). (...) Opinia powstała na podstawie doświadczeń własnych i piśmiennictwa (załącznik, pozycje 1-30).”

2.3. Interwencje podlegające wcześniej ocenie w Agencji, które wiążą się merytorycznie z dokonywaną oceną

Tabela 10. Wcześniejsze uchwały/stanowiska/rekomendacje/opinie Agencji dotyczące ocenianych leków immunosupresyjnych w omawianych wskazaniach

Data i nr stanowiska/uchwały	Preparat	Wskazanie	Rekomendacja
Opinia Rady Przejrzystości nr 324/2013 z dnia 2 grudnia 2013 r.	azatiopryna, everolimus, kwas mykofenolowy, prednizon, prednizon, syrolimus, takrolimus	1. stan po przeszczepie kończyny, rogówki, tkanek lub komórek w odniesieniu do produktów zawierających azatioprynę, everolimus, kwas mykofenolowy, syrolimus, takrolimus. 2. stan po przeszczepie narządu, kończyny, tkanek, komórek i szpiku w odniesieniu do produktów leczniczych zawierających prednizon. 3. stan po przeszczepie narządu unaczynionego bądź szpiku u dzieci do 18 roku życia – w odniesieniu do produktów leczniczych zawierających everolimus, kwas mykofenolowy, syrolimus, takrolimus. 4. stan po przeszczepie nerki – u dzieci do 18 roku życia w odniesieniu do produktów leczniczych zawierających prednizon, prednizon.	Rada Przejrzystości uważa za zasadne utrzymanie finansowania produktów leczniczych zawierających azatioprynę, everolimus, kwas mykofenolowy, prednizon, prednizon, sirolimus, takrolimus w zakresie następujących wskazań: 1. stan po przeszczepie kończyny, rogówki, tkanek lub komórek w odniesieniu do produktów zawierających azatioprynę, everolimus, kwas mykofenolowy, sirolimus, takrolimus. Powyższe leki stosowane są w leczeniu immunosupresyjnym, wchodzą 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. <u>Uzasadnienie</u> Podstawowymi lekami są – obok cyklosporyny i glikokortykoidów – pochodne kwasu mykofenolowego (zalecenia stosowania w przeszczepie kończyny i rogówki Polskiego Towarzystwa Transplantacyjnego - PTT z 2012 r.) i takrolimusu (zalecenia PTT 2012 – przeszczep kończyny). Everolimus i syrolimus stosowane są u pacjentów z wysokim ryzykiem wznowy nowotworu lub nietolerancji na cyklosporynę lub takrolimus. Stosowanie takrolimusu, everolimusu i syrolimusu znajduje się w zaleceniach PTT z 2012 r. Azatiopryna stosowana jest rzadko, szczególnie w transplantacji rąbka rogówki przy nietolerancji mykofenolanu. W transplantacji kończyny ma zastosowanie w przypadku nietolerancji

Data i nr stanowiska/uchwały	Preparat	Wskazanie	Rekomendacja
			mykofenolanów lub przeciwwskazań do ich stosowania.
Opinia Rady Przejrzystości nr 109/2012 z dnia 18 czerwca 2012 r.	<p>Acidum mycophenolicum, Azathioprinum, Cyclosporinum, Everolimusum, Mycophenolas mofetil, Syrolimusum, Tacrolimusum</p>	Stan po przeszczepie kończyny, twarzy, rogówki, tkanek lub komórek	<p>Rada Przejrzystości uważa za zasadne objęcie refundacją leków stosowanych w transplantologii, określonych w załączniku do pisma (..), 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.</p> <p><u>Uzasadnienie</u></p> <p>Zdaniem Rady istotność wskazań (stanów klinicznych), w których stosowane są leki stosowane w transplantologii, określone w załączniku do pisma (...) uzasadnia objęcie ich refundacją.</p>
Opinia Rady Przejrzystości nr 97/2012 z dnia 11 czerwca 2012 r.	<p>Acidum mycophenolicum, Azathioprinum, Cyclosporinum, Everolimusum, Mycophenolas mofetil, Syrolimusum, Tacrolimusum</p>	Stan po przeszczepie kończyny, twarzy, rogówki, tkanek lub komórek	<p>Rada nie była w stanie szczegółowo ustosunkować się odrębnie do każdej z 27 pozycji wymienionych w załączonych poniżej tabelach, ze względu na konieczność rozpatrzenia tematów w bardzo krótkim czasie (14 dni od daty wpłynięcia zlecenia) oraz konieczność rozpatrzenia innych tematów. (...)</p> <p><u>Uzasadnienie</u></p> <p>Rada nie widzi podstaw do kwestionowania opinii ekspertów dotyczących stosowania i finansowania omawianych technologii lekowych we wskazaniach off-label.</p>
Uchwała Rady Przejrzystości nr 200 z dnia 16 lipca 2012 ws. uzasadnienia opinii nr 7/2012 z dnia 15 lutego 2012	<p>Azatiopryna (Azathioprine VIS®, Imuran®); Cyklosporyna (Equora®, Sandimmun Neoral®); Ewerolimus (Certican®); Kwas mykofenolowy (Myfortic®); Mykofenolan mofetylu (Cellcept®, Limfocept®, Mycophenolate Mofetil®, Myfenax®); Syrolimus (Rapamune®); Takrolimus o standardowym uwalnianiu (Prograf®, Cidimus®); Takrolimus o przedłużonym uwalnianiu (Advagraf®)</p>	Objęcie refundacją leków immunosupresyjnych po przeszczepie narządu unaczynionego, kończyny lub jej części, w zakresie wskazań do stosowania/dawkowania/sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego	<p>Rada Przejrzystości uzupełnia opinię nr 7/2012 z dnia 15 lutego 2012 r.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u></p> <p>Stosowanie zaakceptowanych leków immunosupresyjnych jest standardową metodą zapobiegania odrzucaniu przeszczepów narządów unaczynionych, kończyny lub jej części, stosownie do wytycznych międzynarodowych organizacji i stowarzyszeń lekarskich. Decyzja ta uzupełnia lukę w leczeniu immunosupresyjnym po transplantacji narządów unaczynionych oraz kończyny lub jej części w Polsce.</p>
Opinia Rady Przejrzystości nr 7/2012 z dnia 15 lutego 2012			<p>Rada Przejrzystości uważa za zasadne objęcie refundacją w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego leków immunosupresyjnych po przeszczepie narządu unaczynionego, kończyny lub jej części (w zastosowaniu do przeszczepów innych niż wymienione w ChPL), dla których wydano decyzję o objęciu refundacją, pod warunkiem stosowania ww. w oparciu o aktualne dowody naukowe oraz wytyczne i dyrektywy etyczne międzynarodowych organizacji i medycznych towarzystw naukowych.</p>

3. Opinie ekspertów

Wystąpiono o opinię do 9 ekspertów klinicznych. Do dnia zakończenia prac nad opracowaniem otrzymano odpowiedź od jednego z nich. Opinie ekspertów uzyskane przy poprzednim opracowaniu obejmującym oceniane zagadnienia znajdują się w raporcie nr AOTM-OT-434-39/2013.

Opinię eksperta przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 11. Opinia w sprawie finansowania ocenianych substancji czynnych we wskazaniu: stan po przeszczepieniu kończyny, rogówki, tkanek lub komórek wg eksperta klinicznego, ankietowanego przez Agencję

Oceniana substancja czynna	Argumenty za finansowaniem	Argumenty przeciw finansowaniu	Stanowisko własne eksperta
Kwas mykofenolowy	„Lek od wielu lat jest z powodzeniem stosowany w immunoterapii związanej z procedurą przeszczepień zarówno narządowych, jak i komórkowych. Jego znaczenie, skuteczność i bezpieczeństwo stosowania zostało potwierdzone w wielu badaniach klinicznych. Podstawowe zastosowania, to profilaktyka, ale także leczenie odrzucania przeszczepu (GF) i choroby przeszczep przeciwko biorcy (GvHD). Uwaga 1. wobec zakresu stosowania AM nie rozumiem zasadności wyszczególnienia w "Zakres wskazań pozarejestacyjnych ... stan po przeszczepieniu kończyny, rogówki, tkanek lub komórek - uważam, że bardziej zasadny jest zapis zgodny z ustawą transplantacyjną ... po przeszczepieniu komórek, tkanek lub narządów”.	„nie znajduję takich przyczyn”	„uważam, że lek powinien być finansowany ze środków publicznych we wskazaniach przedstawionych na początku formularza”
Azatiopryna	„Jest to jeden z najstarszych leków immunosupresyjnych. Nadal znajduje zastosowanie w profilaktyce i leczeniu GF w transplantologii narządowej. Zastosowanie AZA w transplantologii komórkowej jest ograniczone do jednostkowych, niepodających się leczeniu przewlekłych GvHD lub innych raczej rzadko występujących powikłań, dla których nie przedstawiono dotychczas zalecanego postępowania. W dużych badaniach wykazano wzrost zachorowalności na wtórne nowotwory u pacjentów leczonych z zastosowaniem AZA. Uwaga 1. komentarz jak wyżej”	„lek jest stosowany tylko w uzasadnionych przypadkach, populacyjnie dotyczy to niewielkiej grupy chorych, niemniej takich, u których rokowanie jest bardzo obciążone, wobec nieskuteczności innych leków immunosupresyjnych, dlatego pomimo poważnych powikłań związanych z jego stosowaniem nie znajduję przyczyny dla której nie miałby być finansowany ze środków publicznych”	„lek jest stosowany tylko w uzasadnionych przypadkach, populacyjnie dotyczy to niewielkiej grupy chorych, niemniej takich, u których rokowanie jest bardzo obciążone, wobec nieskuteczności innych leków immunosupresyjnych, dlatego pomimo poważnych powikłań związanych z jego stosowaniem nie znajduję przyczyny dla której nie miałby być finansowany ze środków publicznych”
Ewerolimus	„Lek immunosupresyjny stosowany w transplantologii narządowej oraz jednostkowo w przeszczepieniach komórkowych. Nie posiada jeszcze zbyt dobrze opracowanego profilu wskazań, oraz komentarz jak w Uwaga 1.”	„Lek nie posiada jeszcze zbyt dobrze opracowanego profilu wskazań w transplantologii narządowej, a w komórkowej były tylko jednostkowe zastosowania.”	„mam wątpliwości co do zasadności finansowania leku ze środków publicznych”
Syrolimus	„Lek immunosupresyjny o podobnej do innych skuteczności w profilaktyce i leczeniu GF i GvHD, niemniej dane pochodzą z badań o stosunkowo małej liczebności i krótkim okresie	„Lek immunosupresyjny o podobnej do innych skuteczności w profilaktyce i leczeniu GF i GvHD, niemniej dane pochodzą z badań o stosunkowo małej liczebności i krótkim okresie	„uważam, że lek powinien być finansowany ze środków publicznych we wskazaniach przedstawionych na początku formularza”

Oceniana substancja czynna	Argumenty za finansowaniem	Argumenty przeciw finansowaniu	Stanowisko własne eksperta
	obserwacji, dlatego zalecane jest zachowanie ostrożności przy jego stosowaniu, oraz komentarz jak w Uwaga 1."	obserwacji."	
Takrolimus	„Lek o tym samym mechanizmie działania jak CsA. Bazałny dla transplantologii zarówno komórkowej jak i narządowej. Stosowany w podstawowych protokołach zarówno zapobiegania jak i leczenie GF i GvHD, oraz komentarz jak w Uwaga 1."	„nie znajduję takich przyczyn”	„uważam, że lek powinien być finansowany ze środków publicznych we wskazaniach przedstawionych na początku formularza”

4. Rekomendacje dotyczące technologii wnioskowanej

4.1. Rekomendacje kliniczne

W dniach 18–20 listopada 2016 roku przeprowadzono wyszukiwanie rekomendacji klinicznych odnoszących się do stosowania substancji azatiopryna, ewerolimus, kwas mykofenolowy, syrolimus, takrolimus w stanach po przeszczepie kończyny, rogówki, tkanek lub komórek, z użyciem słów kluczowych: *transplantation, tissue transplantation, corneal transplantation, bone marrow transplantation, cell transplantation, hand transplantation, limb transplantation*.

Przeszukano następujące bazy danych:

- MEDLINE (przez PubMed),
- TRIP Database,
- Guidelines Advisory Committee,
- National Guideline Clearinghouse,
- Access Medicine.

Przeprowadzono także wyszukiwanie rekomendacji klinicznych na stronach następujących organizacji:

- American Society of Transplantation (AST) – USA,
- European Society for Organ Transplantation (ESOT) – Europa,
- National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) – Wielka Brytania;
- Polskie Towarzystwo Transplantacyjne (PTT) – Polska,
- Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK) – Polska,
- Transplantation Society (TTS) – Europa, Kanada, Australia
- European LeukemiaNet (ELN) – Europa

Jako kontrolę przeszukiwano także zasoby Internetu.

Odnalezione informacje przedstawiono poniżej.

Tabela 12. Rekomendacje kliniczne

Autorzy rekomendacji	Przedmiot rekomendacji	Treść Rekomendacji
PTT 2014	Leczenie immunosupresyjne po przeszczepieniu kończyny górnej	<p><u>Immunosupresja w transplantacji kończyn na świecie</u></p> <p>Brak randomizowanych badań klinicznych, w związku z niską liczbą przeszczepów, stanowi istotną przeszkodę w ustaleniu standardowego, skutecznego programu immunosupresyjnego o niskim stopniu szkodliwości. W rezultacie chorzy otrzymują immunosupresję podobną, ale nieco silniejszą, aniżeli biorcy unaczynionych przeszczepów narządowych. Większość biorców otrzymuje leczenie indukcyjne: u 50% stosowano thymoglobulinę, u 25% bazyliksymab, u 14% alemtuzumab (w ośrodkach w Louisville, Walencji i Innsbrucku).</p> <p>Podstawowy program leczenia immunosupresyjnego obejmuje takrolimus, mykofenolan mofetylu i prednizon. Stosowano też inne warianty leczenia immunosupresyjnego: 21,7% pacjentów otrzymywało jedynie takrolimus i steroidy, u 8,7% stosowano syrolimus, u 8,7% stosowano niskie dawki takrolimusu, steroidów i ewerolimusu, 4,3 % było leczonych z użyciem syrolimusu i MMF, 13% nie otrzymywało steroidów. Konwersje do inh bitorów mTOR stosowano w miejsce takrolimusu, z powodu jego nefro lub neurotoksyczności lub w miejsce MMF w jednym przypadku z powodu z powodu chłoniaka a w 1 z powodu waskuloopatii. U dwóch biorców, u których nie zastosowano indukcji oraz u dwóch, którzy otrzymywali dwu-lekowy protokół immunosupresyjny, dodatkowo w terapii podtrzymującej stosowano miejscowo maści z takrolimusem i z kortykosteroidami.</p> <p><u>Przeszczepianie kończyny – doświadczenia własne</u></p> <p>U wszystkich chorych po przeszczepieniu kończyny górnych w Ośrodku Transplantacji w Trzebnicy stosowano czterolekowy program immunosupresyjny, w skład którego wchodzi indukcja bazyliksymabem, a w leczeniu podstawowym takrolimus, mykofenolan mofetylu i kortykosteroidy.</p> <p><u>Epizody ostrego odrzucania i ich leczenie</u></p> <p>W Ośrodku Transplantacyjnym w Trzebnicy, epizody ostrego odrzucania leczono wlewami metyloprednizolonu od 250-500 mg przez 3 dni oraz miejscowym stosowaniem takrolimusu i kortykosteroidów w postaci maści lub żelu. Dodatkowo wzmacniano podstawowe leczenie immunosupresyjne, zwiększając dawki leków.</p>

Autorzy rekomendacji	Przedmiot rekomendacji	Treść Rekomendacji
PTOK 2013	Transplantacja krwiotwórczych komórek macierzystych	<p><u>Choroba „przeszczep-przeciw-gospodarzowi”</u></p> <p>Ostra GVHD występuje umownie do 100. dnia po alloHSCT i jest wyrazem alloreaktywności obecnych w materiale przeszczepowym limfocytów dawcy wobec organizmu biorcy. Klinicznie manifestuje się zajęciem skóry (rumień, wysypka, pęcherze, złuszczenie), jelit (biegunka, ból, niedrożność) i wątroby (żółtaczką). Profilaktyka polega na stosowaniu inhibitorów kalcyneuryny (cyklosporyna, takrolimus) w skojarzeniu z metotreksatem lub mykofenolanem mofetylu. W przypadku HSCT od dawców niespokrewnionych lub niezgodnych w zakresie HLA rodzinnych można też stosować deplecję limfocytów T z materiału przeszczepowego ex vivo lub in vivo, podając globulinę antytymocytarną w ramach protokołu przygotowawczego. Leczenie ostrej GVHD polega na stosowaniu glikokortykosteroidów (zazwyczaj metyloprednizolonu w początkowej dawce 2 mg/kg/d.). W przypadku steroidooporności leczenie jest indywidualizowane. Przewlekła GVHD, występująca po 100. dniu od alloHSCT, ma złożoną patogenezę i różnorodną symptomatologię. Może być kontynuacją procesu ostrego lub występować w konsekwencji nieprawidłowej odnowy limfocytów powstałych już w organizmie biorcy z komórek macierzystych (w drugim przypadku objawy przypominają obraz chorób z autoagresji). Do najczęstszych objawów należą zmiany w obrębie skóry (twadzinopodobne lub przypominające liszaj płaski, zaburzenia pigmentacji, zmiany w obrębie przydatków), błon śluzowych (zapalenie, zespół suchości jamy ustnej), oczu (suche zapalenie spojówki i twardówki), przewodu pokarmowego (zespół złego wchłaniania), wątroby (cholestaza), płuc (zarostowe zapalenie oskrzel ków), powięzi i stawów (zapalenie). Oprócz leczenia immunosupresyjnego, obejmującego zazwyczaj stosowanie prednizonu w początkowej dawce 1 mg/kg w monoterapii lub w skojarzeniu z inhibitorami kalcyneuryny, konieczna jest opieka wielospecjalistyczna.</p> <p><u>Nawrót choroby</u></p> <p>Wybór postępowania w przypadku nawrotu lub progresji zależy od masy i dynamiki nowotworu. W chorobach o wolnym przebiegu z silnym spodziewanym efektem „przeszczep-przeciw-nowotworowi” może ono polegać na redukcji lub odstawieniu immunosupresji oraz infuzji limfocytów dawcy. W odniesieniu do nowotworów o agresywnym przebiegu celowe są stosowanie leczenia cytoredukcyjnego i ponowna transplantacja od tego samego lub innego dawcy ze zmianą protokołu przygotowawczego i ewentualnie źródła komórek krwiotwórczych. W przypadku progresji po autoHSCT należy rozważyć alloHSCT.</p>
EBMT-ELN 2014	Profilaktyka i leczenie choroby przeszczep przeciw gospodarzowi: rekomendacje grupy roboczej EBMT-ELN standardowej praktyki	<p><u>Profilaktyka GVHD: kondycjoowanie mieloablacyjne</u></p> <p>Standardową profilaktykę stanowi CsA+krótka kurs MTX. Takrolimus+MTX jest uważany za równoważny, jednakże doświadczenie w Europie jest zbyt ograniczone, by zarekomendować stosowanie tego schematu. Instytucje stosujące takrolimus+MTX powinny stworzyć instytucjonalne wytyczne i kierować się nimi. Wykazano skuteczność ATG w zmniejszeniu występowania GVHD i poprawie jakością życia u pacjentów po transplantacji od dawcy niespokrewnionego. Z tego względu ATG może być włączony w schemacie profilaktyki w transplantacjach od niespokrewnionego dawcy. Instytucje stosujące ATG powinny kierować się wytycznymi EBMT/ELN lub stworzyć wytyczne instytucjonalne i kierować się nimi.</p> <p><u>Profilaktyka GVHD: zredukowane kondycjonowanie</u></p> <p>Standardową profilaktykę stanowi CsA+MMF. ATG może być włączony w schemacie profilaktyki w transplantacjach od niespokrewnionego dawcy. Instytucje stosujące ATG powinny kierować się wytycznymi EBMT/ELN lub stworzyć wytyczne instytucjonalne i kierować się nimi.</p> <p><u>Profilaktyka w przeszczepie krwi pępowinowej</u></p> <p>Rekomendowaną profilaktykę stanowi CsA+MMF.</p> <p><u>Leczenie ostrej GVHD</u></p> <p>Pierwszą linię leczenia ostrej GVHD stanowi metyloprednizolon. Leczenie rozpoczyna się w ostrej GVHD przy stopniu II lub wyższym. Leczenie może być zmienione w przypadku jawnej progresji po 5 dniach, jednakże nie ma dowodów na to, że zmiana w terapii wpłynie na wyniki. Leczenie metyloprednizolonem nie jest przerywane przed zniknięciem wszystkich oznak GVHD. Niepowodzenie leczenia (oporność na kortykosteroidy) jest definiowane jako brak odpowiedzi po 7 dniach leczenia lub jawna progresja po 5 dniach.</p> <p>Wskazaniem do leczenia drugiej linii jest niepowodzenie leczenia metyloprednizolonem zdefiniowane jak powyżej. Nie ma standardowej terapii drugiej linii w ostrej GVHD. Powszechnie stosowane są MMF, anty-TNF-Abs, inne przeciwciała monoklonalne, ATG, fotofereza pozaustrojowa, MTX i mezenchymalne komórki macierzyste. Kontynuacja inhibitorów kalcyneuryny i kortykosteroidów z optymalną terapią wspomagającą jest uznawana za poprawną opcję. Centra powinny mieć i kierować się swoimi instytucjonalnymi wytycznymi, a pacjenci powinni być leczeni w ramach badań klinicznych, na ile to</p>

Autorzy rekomendacji	Przedmiot rekomendacji	Treść Rekomendacji
		<p>możliwe.</p> <p><u>Leczenie przewlekłej GVHD</u></p> <p>Wskazanie dla rozpoczęcia leczenia przewlekłej GVHD zależy od typu i nasilenia objawów i szybkości progresji objawów w kontekście innych istotnych zmiennych, takich jak ryzyko chorób, chimeryzm i minimalnej choroby resztkowej. Rekomenduje się ocenę przewlekłej GVHD zgodnie z wytycznymi NIH. Pierwszą linią leczenia nowozdiagnozowanej przewlekłej GVHD u pacjentów nie otrzymującego jakiegokolwiek leku immunosupresyjnego lub otrzymujących jedynie CsA (lub takrolimus), jest kortykosteroid. Jeśli pacjent otrzymuje już kortykosteroidy (np. po leczeniu przewlekłej GVHD), CsA jest dodawane do terapii, a dawka kortykosteroidów jest zwiększana. Nie ma standardowego postępowania terapeutycznego jeśli pacjent otrzymuje już kortykosteroidy i CsA w momencie wystąpienia przewlekłej GVHD. Kontynuacja kortykosteroidów i CsA z optymalnym leczeniem wspomagającym jest prawidłowym rozwiązaniem. Alternatywnie, pacjent powinien być leczony w ramach badania klinicznego, jeśli to możliwe. Czas potrzebny do wstępnej oceny efektywności pierwszej linii leczenia przewlekłej GVHD wynosi przynajmniej 1 miesiąc. Nie ma standardowej terapii drugiej linii w przewlekłej GVHD. Najszerzej stosowanymi środkami w drugiej linii, w dołączeniu do kortykosteroidów, są fotofereza pozaustrojowa, MMF, rytuksymab, inhibitory kalcyneuryny i inhibitory mTOR. Centra powinny mieć i kierować się swoimi instytucjonalnymi wytycznymi, a pacjenci powinni być leczeni w ramach badań, na ile to możliwe.</p>
NICE 2011	Allotransplantacja ręki	Długoterminowa immunosupresja jest potrzebna aby zredukować prawdopodobieństwo odrzucenia.
NICE 2009	Przeszczep śródbłonna rogówki	Miejscowe i/lub systemowe antybiotyki, sterydy i immunosupresanty są często przepisywane po operacji.

Ponadto ekspert kliniczny, ankietowany przez Agencję, wskazał dodatkowe wytyczne kliniczne grupy ekspertów z 2010 r. dotyczące przeszczepienia szpiku kostnego (Wolff 2010). W dokumencie tym w pierwszej linii leczenia przewlekłego GVHD wymieniono: sterydy (rekomendacja A, poziom dowodów I), inhibitory kalcyneuryny (rekomendacja C, poziom dowodów II), mykofenolan mofetylu w schemacie trójlekowym (rekomendacja D, poziom dowodów II), azatioprynę (rekomendacja D, poziom dowodów II), talidomid (rekomendacja D, poziom dowodów II)².

4.2. Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych

Wyszukiwanie rekomendacji dotyczących finansowania przeprowadzono w dniach 27–28.04.2016. Podczas wyszukiwania na stronach następujących agencji HTA oraz organizacji działających w ochronie zdrowia:

- CADTH – Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (Kanada);
- HAS – Haute Autorité de Santé (Francja);
- NICE – National Institute for Health and Clinical Excellence (Wielka Brytania);
- ONTARIO – Ministry of Health and Long-Term Care (Kanada);
- PBAC – Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (Australia);
- PHARMAC – Pharmaceutical Management Agency (Nowa Zelandia);
- PTAC – Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee (Nowa Zelandia);
- SIGN – Scottish Intercollegiate Guidelines Network (Szkocja);
- SMC – Scottish Medicines Consortium (Szkocja).

Nie odnaleziono rekomendacji refundacyjnych dotyczących stosowania preparatów zawierających substancje azatiopryna, ewerolimus, kwas mykofenolowy, syrolimus, takrolimus w stanach po przeszczepie, których użyto jako słów kluczowych.

² Siła rekomendacji: A – powinny być zawsze oferowane, B – powinny być generalnie oferowane, C – dowody dla efektywności są niewystarczające, żeby być za lub przeciwko lub dowody mogą nie przeważać negatywnych konsekwencji lub też kosztowego podejścia, opcjonalne, D – umiarkowane dowody dla braku skuteczności lub niekorzystnych wyników podtrzymujących rekomendację przeciwko stosowaniu. Generalnie nie powinna być oferowana. Poziom dowodów naukowych: I – dowód z ≥ 1 poprawnego RCT, II – dowód z >1 dobrze zaprojektowanego badania klinicznego bez randomizacji, z kohortowego lub kliniczno-kontrolnego analitycznego badania (preferowany >1 ośrodek) lub z wielu serii przypadków, lub wyników z niekontrolowanych eksperymentów, III – dowody z opinii uznanych autoritetów: doświadczenia klinicznego, badań opisowych lub raportów z komisji eksperckich.

5. Finansowanie ze środków publicznych

5.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce

Wśród ocenianych leków znajdujących się na wykazie leków refundowanych, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 maja 2016 r., stosowanych obecnie w Polsce w przedmiotowym wskazaniu: stan po przeszczepie kończyny, rogówki, tkanek lub komórek, można wyróżnić azatioprynę, kwas mykofenolowy, ewerolimus, syrolimus i takrolimus. Ponadto w niniejszym wskazaniu refundowane są także: cyklosporyna, mykofenolan mofetylu, prednizon (szczegółowe informacje znajdują się w zał. 9.2. Zestawienie informacji dotyczących finansowania w Polsce wybranych interwencji stosowanych w stanach po przeszczepie).

Poniżej zestawiono wielkości kwoty refundacji i ilości zrefundowanych opakowań jednostkowych substancji azatiopryna, ewerolimus, kwas mykofenolowy, syrolimus, takrolimus we wszystkich refundowanych wskazaniach narastająco od początku roku do grudnia 2015 r. Zestawienie zawiera jedynie substancje oceniane w niniejszym opracowaniu.

Tabela 13. Łączna wartość refundacji substancji azatiopryna, ewerolimus, kwas mykofenolowy, syrolimus, takrolimus według kodów EAN (styczeń–grudzień 2015) – wg danych DGL NFZ

Nazwa, postać i dawka leku	Kod EAN	Ilość wydanego leku	Kwota refundacji (PLN)
		Styczeń–grudzień 2015 rok	
Azatiopryna			
Azathioprine VIS, tabl., 50 mg	5909990232819	98 282,80	2 604 269,98
Azathioprine VIS, tabl., 50 mg	5909990232826	16 411,00	240 375,99
Imuran, tabl. powł., 50 mg	5909990277810	40 946,00	2 283 003,96
Ewerolimus			
Certican, tabl., 0,5 mg	5909990211357	4 899,00	4 543 920,48
Certican tabletki, tabl., 0,25 mg	5909990211654	2 598,00	1 170 373,02
Certican tabletki, tabl., 0,75 mg	5909990211845	8 691,00	12 046 768,92
Kwas mykofenolowy			
Myfortic 180 mg powlekane tabletki dojelitowe, tabl. dojel., 180 mg	5909990219797	3 224,00	1 184 755,52
Myfortic 360 mg powlekane tabletki dojelitowe, tabl. dojel., 360 mg	5909990219209	10 580,00	7 809 732,80
Syrolimus			
Rapamune, roztwór doustny, 1 mg/ml	5909990893645	389,00	394 873,90
Rapamune, tabl. draż., 1 mg	5909990985210	8 916,00	4 511 133,40
Takrolimus			
Advagraf, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 0,5 mg	5909990051052	9 347,00	763 260,49
Advagraf, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 1 mg	5909990051076	51 909,00	8 642 358,21
Advagraf, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 5 mg	5909990051137	12 293,00	9 948 847,83
Advagraf, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 3 mg	5909990699957	20 710,00	9 968 551,40
Cidimus, kaps. twarde, 0,5 mg	5909990783489	35,00	2 857,75
Cidimus, kaps. twarde, 5 mg	5909990783533	0,00	0,00
Cidimus, kaps. twarde, 1 mg	5909990783571	116,00	18 606,40
Prograf, kaps. twarde, 1 mg	5909990447213	220 781,00	36 757 918,29
Prograf, kaps. twarde, 5 mg	5909990447312	8 345,00	6 753 698,35
Prograf, kaps. twarde, 0,5 mg	5909991148713	44 203,00	3 609 192,28
Tacni, kaps. twarde, 0,5 mg	5909990821006	184,00	14 589,36
Tacni, kaps. twarde, 1 mg	5909990821228	1 085,00	166 656,00
Tacni, kaps. twarde, 5 mg	5909990821280	41,00	29 994,37
Taliximun, kaps. twarde, 0,5 mg	5909990836857	690,00	48 838,20
Taliximun, kaps. twarde, 1 mg	5909990836888	3 265,00	425 592,75
Taliximun, kaps. twarde, 5 mg	5909990836949	149,00	88 559,64

6. Wskazanie dowodów naukowych

6.1. Analiza kliniczna

6.1.1. Metodologia analizy klinicznej

W celu identyfikacji dowodów naukowych dostarczających informacji na temat ocenianej technologii lekowej przeprowadzono przegląd systematyczny następujących baz informacji medycznej: Medline (przez PubMed), Embase (przez Ovid) oraz Cochrane Library.

Dokonano dwóch przeszukań: w pierwszym poszukiwano przeglądów systematycznych odpowiadających analizowanemu problemowi decyzyjnemu. W związku z faktem, że odnalezione przeglądy nie obejmowały wszystkich interwencji i wskazań ocenianych w niniejszym opracowaniu, wykonano kolejne przeszukiwanie, w którym poszukiwano badań pierwotnych. Ze względu na ograniczenia czasowe ograniczono się do randomizowanych badań z grupą kontrolną.

Struktura zastosowanych kwerend była dostosowana do przedstawionego w zleceniu problemu decyzyjnego. Posługiwano się słowami kluczowymi ograniczającymi wyniki wyszukiwania względem populacji, interwencji oraz rodzajów badań łącząc kwerendy odpowiednimi operatorami logicznymi Boole'a. Wyników wyszukiwania nie ograniczano natomiast względem komparatorów i ocenianych punktów końcowych. W trakcie przeszukiwania nie stosowano filtrów językowych oraz nie ograniczano przedziału czasowego. Wyniki uzyskane w bazie Embase ograniczono dodatkowo filtrem, dzięki któremu odfiltrowano pozycje będące abstraktami konferencyjnymi. Implementacja strategii do ww. baz informacji medycznej została przeprowadzona przez jednego analityka. Przeszukania źródeł informacji medycznej dokonano 18.04.2016 (przeszukanie pod kątem przeglądów systematycznych) oraz 21.04.2016 (przeszukanie pod kątem badań pierwotnych) – patrz rozdz. 9.1. Na etapie selekcji publikacji przegląd wyników wyszukiwania przeprowadziło niezależnie dwóch analityków. W przypadku wystąpienia niezgodności między analitykami prowadzono dyskusję do osiągnięcia konsensusu. Prace prowadzono dwuetapowo, najpierw dokonano selekcji badań po tytułach i abstraktach, a następnie w oparciu o pełne teksty publikacji. Do przeglądu włączano publikacje, spełniające predefiniowane kryteria włączenia, przedstawione w tabeli poniżej.

Tabela 14. Kryteria selekcji badań do przeglądu systematycznego

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Populacja	Pacjenci bez względu na wiek w stanie po przeszczepieniu, po przeszczepie kończyny, rogówki, tkanek lub komórek.	Badania przeprowadzone na populacji innej niż wskazana w zleceniu MZ.
Interwencja	Substancje czynne: <ul style="list-style-type: none">• azatiopryna,• ewerolimus,• kwas mykofenolowy,• syrolimus,• takrolimus.	-
Komparatory	Dowolne.	-
Punkty końcowe	Przeżycie, PFS, jakość życia, ostra GVHD, przewlekła GVHD, odpowiedź na leczenie, nawroty choroby, bezpieczeństwo	Parametry laboratoryjne
Typ badań	Pierwsze przeszukiwanie: przeglądy systematyczne badań pierwotnych. Drugie przeszukiwanie: randomizowane badania z grupą kontrolną.	Inne typy badań.
Inne kryteria	Przeglądy opublikowane w postaci pełnych tekstów w języku angielskim lub polskim. Badania przeprowadzone u ludzi.	Badania opublikowane w postaci doniesień konferencyjnych lub abstraktów. Badania opublikowane w języku innym niż angielski lub polski.

6.1.2. Wyniki analizy klinicznej

Przeszukanie pod kątem przeglądów systematycznych

Kryteria włączenia do analizy spełniły 3 publikacje:

- Wang 2015,
- Ziakas 2014,
- Ram 2009.

Przeszukanie pod kątem randomizowanych badań z grupą kontrolną

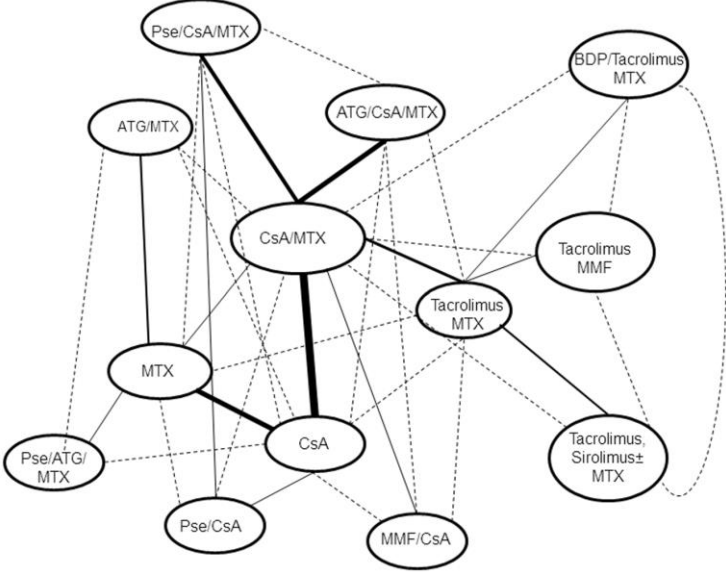
Kryteria włączenia do analizy spełniło 6 publikacji, w tym:

- Kanda 2016,
- Armand 2016,
- Pidala 2015 (dodatkowa publikacja do badania Pidala 2012 opisanego w przeglądach systematycznych Wang 2015 i Ziakas 2014)
- Jim 2014 (dodatkowa publikacja do badania Pidala 2012 opisanego w przeglądach systematycznych Wang 2015 i Ziakas 2014),
- Wingard 1998,
- Sullivan 1998.

Tabela 15. Wyniki analizy klinicznej – przeglądy systematyczne

Przegląd systematyczny	Metodyka	PICOS	Wyniki i wnioski
<p>Wang 2015</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> National Natural Science Foundation of China</p>	<p>Cel: ocena skuteczności schematów lekowych z syrolimusem w profilaktyce GVHD w porównaniu ze schematami bez syrolimusu.</p> <p>Synteza wyników: jakościowa i ilościowa.</p> <p>Wyszukiwanie: Medline (przez PubMed), Embase, Cochrane Central (do sierpnia 2014).</p>	<p>Populacja: pacjenci z nowotworami hematologicznymi przechodzący allo-HSCT.</p> <p>Interwencja: schematy lekowe z syrolimusem.</p> <p>Komparator: schematy lekowe bez syrolimusu.</p> <p>Punkty końcowe: Pierwszorzędowe: wystąpienie ostrej GVHD, wystąpienie przewlekłej GVHD, przeżycie wolne od zdarzeń (EFS), przeżycie całkowite (OS). Pozostałe: śmiertelność związana z leczeniem (TRM), nawrót choroby, mikroangiopatia zakrzepowa (TMA), komplikacje</p>	<p>Włączone badania:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 2 badania dot. porównania SIR/TAC vs TAC/MTX (Pidala 2012, Cutler 2014), • 1 badanie dot. porównania SIR vs TAC/MTX vs CsA/MMF (Armand 2013, wyniki raportowane w postaci abstraktu konferencyjnego), • 1 badanie dot. porównania schematu SIR/MMF/TAC vs MMF/TAC (Kornblit 2014), • 1 badanie dot. porównania SIR vs TAC/MTX (Pulsipher 2014). <p>Wyniki: <u>Pierwszorzędowe punkty końcowe:</u> Autorzy przeglądu wykonali metaanalizę pięciu włączonych badań dla wszystkich pięciu pierwszorzędowych punktów końcowych. Wykazano przewagę schematów z SIR w porównaniu ze schematami bez SIR w odniesieniu do redukcji występowania przypadków ostrej GVHD stopnia 2–4 (RR=0,65; 95%CI: 0,47–0,89). Obserwowano istotną statystycznie heterogeniczność. Nie wykazano istotnej statystycznie różnicy schematów z SIR w porównaniu ze schematami bez SIR w odniesieniu do występowania przypadków ostrej GVHD stopnia 3–4 (RR=0,91; 95%CI: 0,59–1,40). Nie wykazano także istotnej statystycznie różnicy w odniesieniu do występowania przypadków przewlekłej GVHD, mierzonej około 2 lata po HSCT (RR=1,04; 95%CI: 0,88–1,23). Nie wykazano istotnej statystycznie różnicy schematów z SIR w porównaniu ze schematami bez SIR w odniesieniu do EFS i OS raportowanych około 2 lat po leczeniu (RR=0,97; 95%CI: 0,85–1,10 dla EFS i RR=0,92; 95%CI: 0,82–1,02 dla OS).</p>

Przeгляд systematyczny	Metodyka	PICOS	Wyniki i wnioski
		związane z przyjmowaniem SIR (SOS), reaktywacja zakażenia wirusem cytomegalii. Metodyka badań: RCT.	<p>Pozostałe punkty końcowe:</p> <p>Nawrót choroby raportowano we wszystkich pięciu badaniach. Nie wykazano istotnej statystycznie różnicy schematów z SIR w porównaniu ze schematami bez SIR w odniesieniu do wystąpienia nawrotów choroby (RR=0,99; 95%CI: 0,80–1,21).</p> <p>Cztery z pięciu badań raportowały wystąpienie TRM w przebiegu dwóch lat po leczeniu. W odniesieniu do tego punktu końcowego nie wykazano istotnej statystycznie różnicy schematów z SIR w porównaniu ze schematami bez SIR (RR=1,18; 95%CI: 0,75–1,85).</p> <p>Również cztery badania raportowały wystąpienie TMA i SOS. Autorzy analizy wykluczyli badanie, które raportowało brak przypadków TMA i SOS (nie podano przyczyny wykluczenia), więc do metaanalizy włączono pozostałe trzy badania. W odniesieniu do TMA nie wykazano istotnej statystycznie różnicy pomiędzy schematami (RR=2,48; 95%CI: 0,87–7,06), wykazano natomiast istotnie statystyczny wzrost występowania SOS u pacjentów przyjmujących schematy z SIR w porównaniu z pacjentami, u których stosowano schematy bez SIR (RR=2,24; 95%CI: 1,26–4,01).</p> <p>Reaktywacja zakażenia wirusem cytomegalii raportowana była w dwóch badaniach. Metaanaliza nie wykazała istotnej statystycznie różnicy schematów z SIR w porównaniu ze schematami bez SIR (RR=0,64; 95%CI: 0,35–1,18).</p> <p>Wnioski:</p> <p>Schematy lekowe z SIR w porównaniu ze schematami bez SIR istotnie statystycznie redukują przypadki ostrej GVHD stopnia 2–4, jednak nie wykazano różnicy między schematami w odniesieniu do ostrej GVHD stopnia 3–4, która jest częstą przyczyną wczesnej TRM. Wydaje się więc, że schematy z SIR są niewystarczające do zapobiegania wszystkim typom GVHD.</p>
<p>Ziakas 2014</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> brak zewnętrznego finansowania</p>	<p>Cel: ocena skuteczności schematów lekowych w profilaktyce GVHD.</p> <p>Synteza wyników: jakościowa i ilościowa.</p> <p>Wyszukiwanie: Medline (przez PubMed), The Cochrane Library (do 13 czerwca 2014).</p>	<p>Populacja: pacjenci po HSCT.</p> <p>Interwencja: leki immunosupresyjne lub schematy lekowe zalecane w wytycznych EBMT-ELN 2014.</p> <p>Komparator: dowolny.</p> <p>Punkty końcowe: wystąpienie ostrej GVHD.</p> <p>Metodyka badań: RCT.</p>	<p>Włączone badania:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 3 badania dot. porównania TAC±MTX vs CsA±MTX (Hiraoka 2001, Nash 2000, Ratanatharathorn 1998), • 1 badanie dot. porównania BDP/TAC/MTX vs TAC/MTX (Martin 2012), • 1 badanie dot. porównania SIR/TAC/MTX vs TAC/MTX (Pulsipher 2014), • 1 badanie dot. porównania SIR/TAC vs TAC/MTX (Pidala 2012), • 1 badanie dot. porównania MMF/TAC vs TAC/MTX (Perkins 2010), • 26 badań dot. interwencji nieocenianych w przedmiotowym opracowaniu. <p>Wyniki:</p> <p>Autorzy przeglądu wykonali metaanalizę sieciową, której schemat zamieszczono poniżej:</p>

Przegląd systematyczny	Metodyka	PICOS	Wyniki i wnioski
			 <p><u>Wyniki porównań bezpośrednich</u></p> <p>W odniesieniu do wystąpienia GVHD stopnia 2–4 wykazano:</p> <ul style="list-style-type: none"> • istotne statystycznie zmniejszenie częstości występowania w schemacie TAC/MTX w porównaniu ze schematem CsA/MTX (OR=0,44; 95%CI: 0,27–0,70, NNT=5), • brak istotnej statystycznie różnicy pomiędzy schematem BDP/TAC/MTX a TAC/MTX (OR=0,95; 95%CI: 0,45–2,02), • brak istotnej statystycznie różnicy pomiędzy schematem SIR/TAC±MTX a TAC/MTX (OR=0,22; 95%CI: 0,05–1,11), • brak istotnej statystycznie różnicy pomiędzy schematem MMF/TAC a TAC/MTX (OR=0,99; 95%CI: 0,36–2,74). <p>W odniesieniu do wystąpienia GVHD stopnia 3–4 wykazano:</p> <ul style="list-style-type: none"> • istotne statystycznie zmniejszenie częstości występowania w schemacie TAC/MTX w porównaniu ze schematem CsA/MTX (OR=0,62; 95%CI: 0,41–0,95), • brak istotnej statystycznie różnicy pomiędzy schematem BDP/TAC/MTX a TAC/MTX (OR=0,63; 95%CI: 0,29–1,41), • brak istotnej statystycznie różnicy pomiędzy schematem SIR/TAC±MTX a TAC/MTX (OR=0,89; 95%CI: 0,38–2,05), • istotne statystycznie zwiększenie częstości występowania w schemacie MMF/TAC w porównaniu ze schematem TAC/MTX (OR=5,29; 95%CI: 1,06–26,54). <p><u>Wyniki porównań pośrednich – GVHD stopnia 2–4</u></p> <p>Wykazano:</p> <ul style="list-style-type: none"> • istotne statystycznie zmniejszenie częstości występowania w schemacie TAC/MTX w porównaniu z monoterapią MTX

Przegląd systematyczny	Metodyka	PICOS	Wyniki i wnioski
			<p>(OR=0,05; 95%CI: 0,01–0,27),</p> <ul style="list-style-type: none"> istotnie statystycznie zmniejszenie częstości występowania w schemacie TAC/MTX w porównaniu z monoterapią CsA (OR=0,22; 95%CI: 0,11–0,41), istotnie statystycznie zmniejszenie częstości występowania w schemacie TAC/SIR±MTX w porównaniu ze schematem CsA/MTX (OR=0,10; 95%CI: 0,02–0,49). <p>Nie wykazano istotnej statystycznie różnicy pomiędzy schematami:</p> <ul style="list-style-type: none"> BDP/TAC/MTX i CsA/MTX, TAC/MMF a CsA/MTX, ATG/CsA/MTX a TAC/MTX, MMF/CsA a TAC/MMF, BDP/TAC a TAC/MMF, TAC/SIR±MTX a TAC/MMF, BDP/TAC/MTX a TAC/SIR±MTX. <p>Wnioski: W ramach porównania bezpośredniego wykazano przewagę schematu TAC/MTX nad standardowo stosowanym schematem CsA/MTX w odniesieniu do GVHD stopnia 2–4 oraz stopnia 3–4 oraz nad schematem MMF/TAC w odniesieniu do GVHD stopnia 3–4.</p>
<p>Ram 2009 Źródło finansowania: nie określono</p>	<p>Cel: ocena skuteczności schematów lekowych w profilaktyce GVHD.</p> <p>Synteza wyników: jakościowa i ilościowa.</p> <p>Wyszukiwanie: The Cochrane Library, Medline (przez PubMed), LILACS, CANCELIT, American Society of Clinical Oncology, European Hematology Association, IBMTR, EBMT, controlled-trials.com, clinicaltrials.gov (nie określono daty przeszukania).</p>	<p>Populacja: pacjenci z chorobami hematologicznymi przechodzący allogeniczny przeszczep BM lub SC.</p> <p>Interwencja: schematy z MTX, schematy MTX/TAC, schematy ze sterydami.</p> <p>Komparator: dla schematów z MTX – te same schematy bez MTX, dla schematów MTX/TAC – MTX/CsA, dla schematów MTX/CsA, dla schematów ze sterydami – te same schematy bez sterydów.</p> <p>Punkty końcowe: nie określono.</p> <p>Metodyka badań: RCT.</p>	<p>Włączone badania:</p> <ul style="list-style-type: none"> 3 badania dot. porównania TAC/MTX vs CsA/MTX (Hiraoka 2001, Nash 2000, Ratanatharathorn 1998), 1 badanie dot. porównania TAC/MTX vs TAC (Nash 1995), 9 badań dot. interwencji nieocenianych w przedmiotowym opracowaniu. <p>Wyniki: Dla porównania TAC/MTX vs CsA/MTX wykazano:</p> <ul style="list-style-type: none"> istotnie statystycznie zmniejszenie częstości występowania ostrej GVHD w schemacie TAC/MTX w porównaniu ze schematem CsA/MTX (RR=0,62; 95%CI: 0,52–0,75) (metaanaliza trzech badań), istotnie statystycznie zmniejszenie częstości występowania ciężkiej postaci ostrej GVHD w schemacie TAC/MTX w porównaniu ze schematem CsA/MTX (RR=0,67; 95%CI: 0,47–0,95) (metaanaliza trzech badań), istotnie statystycznie zwiększenie częstości występowania ostrej niewydolności nerek w schemacie TAC/MTX w porównaniu ze schematem CsA/MTX (RR=1,20; 95%CI: 1,03–1,39) (metaanaliza dwóch badań), brak istotnej statystycznie różnicy pomiędzy schematami w odniesieniu do zgonów (RR=1,10; 95%CI: 0,93–1,30) (metaanaliza trzech badań), brak istotnej statystycznie różnicy pomiędzy schematami w odniesieniu do przewlekłej GVHD (RR=1,05; 95%CI: 0,87–1,25) (metaanaliza trzech badań). <p>Dla porównania TAC/MTX vs TAC wykazano:</p> <ul style="list-style-type: none"> brak istotnej statystycznie różnicy pomiędzy schematami w odniesieniu do ostrej GVHD (RR=0,21; 95%CI: 0,03–1,43) (Nash 1995).

Przeгляд systematyczny	Metodyka	PICOS	Wyniki i wnioski
			<p>Wnioski:</p> <p>Wykazano przewagę schematu TAC/MTX nad standardowo stosowanym schematem CsA/MTX w odniesieniu do ostrej GVHD, jednak nie wykazano różnicy między grupami w odniesieniu do zgonów. Nie wykazano istotnej statystycznie różnicy pomiędzy schematem TAC/MTX a monoterapią TAC w odniesieniu do ostrej GVHD.</p>

Tabela 16. Wyniki analizy klinicznej – badania pierwotne

Badanie i metodyka	Porównywane grupy	Wyniki
<p>Kanda 2016 RCT, otwarte, wieloośrodkowe, <i>non-inferiority</i> <u>Źródło finansowania:</u> Astellas Pharma Inc. i Novartis Pharma KK</p>	<p>Profilaktyka przeciwko ostrej GVHD: TAC+MTX (n=53): 0,03 mg/kg/dz. od 1. dnia w ciągłym wlewie, potem dopasowywano, aby utrzymać ok 15 ng/ml w stężeniu krwi vs CSA+MTX (n=54): 3 mg/kg/dz. od 1. dnia w ciągłym wlewie, potem dopasowywano, aby utrzymać ok 500 ng/ml w stężeniu krwi¹ CSA i TAC zmieniano na formy doustne, kiedy mogły być tolerowane przez pacjenta, odpowiednio w dwukrotnych lub trzykrotnych dawkach. MTX: 10 mg/m² w 1. dniu i 7 mg/m² w dniach: 3., 6., i 11. Dodatkowe leczenie: profilaktyka przeciwko bakteriom, grzybom i <i>Pneumocystis carinii</i>, w przypadku wystąpienia GVHD – (metylo-) prednizolon, korytkosteroidy. <u>Populacja:</u> osoby w wieku 16-55 lat, z AML, ALL lub MDS (chłoniak i CML)² po allo-HSCT, stan ECOG <2, brak ciężkich zaburzeń narządów i nieobecność aktywnego zakażenia</p>	<p><u>Wskaźnik sukcesu</u>³: 39,6% w grupie CSA+MTX i 38,9% w grupie TAC+MTX. Różnica we wskaźniku sukcesu: 0,7% (95% CI: -17,8-19,2) <u>Częstość ostrej GVHD w stopniu 2-4</u>: 39,6% (95% CI: 26,4-52,5) i 33,3% (95% CI: 21,1-46,0) odpowiednio w grupie CSA+MTX i TAC+MTX (p=0,41). <u>Częstość ostrej GVHD w stopniu 3-4</u>: 7,5% (95% CI: 2,4-16,7) i 9,4% (95% CI: 3,4-19,2) odpowiednio w grupie CSA+MTX i TAC+MTX (p=0,76). <u>Częstość przewlekłego GVHD w czasie 3 lat</u>: 38,1% (95% CI: 23,5-52,6) i 46,9% (95% CI: 32,35-60,3) odpowiednio w grupie CSA+MTX i TAC+MTX (p=0,76), wśród osób, których DFS ≥100 dni po HSCT. <u>3-letni OS</u>: 66,3% (95% CI: 48,9-79,0) i 33,3% (95% CI: 10,3-58,8) dla niskiego i wysokiego ryzyka⁴ w grupie CSA+MTX oraz 70,4% (95% CI: 53,8-82,0) i 30,0 (95% CI: 7,7-56,9) odpowiednio w grupie TAC+MTX (p=0,79). <u>3-letnie DFS</u>: 62,1% (95% CI: 45,1-75,2) i 33,3% (95% CI: 10,3-58,8) dla niskiego i wysokiego ryzyka⁴ w grupie CSA+MTX oraz 59,0% (95% CI: 42,4-72,2) i 25,0% (95% CI: 6,0-50,5) odpowiednio w grupie TAC+MTX (p=0,80). <u>Częstość nawrotu i 3-letnia śmiertelność bez nawrotu</u>: 27,1% (95% CI: 15,7-39,7) i 17,5% (95% CI: 8,5-29,2) dla niskiego i wysokiego ryzyka⁴ w grupie CSA+MTX oraz 35,6% (95% CI: 22,9-48,5) i 13,0% (95% CI: 5,6-23,4) odpowiednio w grupie TAC+MTX (p=0,49 i p=0,71). <u>Bezpieczeństwo</u>: Podczas pierwszych 4.tyg maksymalna wartość kreatyniny w surowicy i całkowitej bilirubiny nie różniły się między dwoma grupami (odpowiednio: p=0,26 i p=0,46), ale maksymalna wartość poziomu aminotransferazy alaninowej w surowicy była istotnie statystycznie wyższa w grupie TAC+MTX (p=0,0056). Mikroangiopatia zakrzepowa wystąpiła u 4 i 3 pacjentów odpowiednio w grupie CSA+MTX i TAC+MTX (p=0,72).</p>
<p>Armand 2016 RCT, otwarte, wieloośrodkowe (n=5), prowadzone w jednym kraju (USA) <u>Źródło finansowania:</u> bd, pierwszy autor dostał nagrodę od firmy Genentech, poza tym autorzy publikacji zadeklarowali brak konfliktu interesów</p>	<p>Profilaktyka GVHD: grupa A: SIR+TAC+ MTX (n=66): SIR: 1 mg p.o. w dniu 3, potem 4 mg codziennie do osiągnięcia poziomu 5-12 ng/ml; TAC: 0,05 mg/kg p.o. b.i.d. od dnia 3 do osiągnięcia poziomu 5-10ng/ml; grupa B: TAC+MTX (n=69): TAC w takim samym schemacie, jak w ramieniu A, w jednym ośrodku: CSA+MMF (n=4): CSA: 6 mg/kg b.i.d. od dnia 3 do osiągnięcia poziomu 200-400 ng/ml; MMF: 3g p.o. codziennie w 2-3 podzielonych dawkach od dnia 3. MTX w obu grupach: 5 mg/m² i.v. w dniu 1, 3 i 6, przy czym w grupie B podano dodatkową dawkę w 11 dniu dla biorców przeszczepów od niezwiązanych dawców. Dodatkowo, w obu grupach podawano leczenie wspomagające zgodnie z lokalnymi standardami. Rekomendowano zmniejszanie dawek inhibitorów kalcynury między 100 a 180 dniem, SIR między 180 a 360, a MMF – zakończyć</p>	<p><u>Skumulowana 6-miesięczna częstość występowania ostrej GVHD</u>: - w stopniu 2-4 w grupie A wyniosła 9%, a w grupie B – 25% (p=0,015), - w stopniu 3-4 w grupie A – 3%, a w grupie B – 4% (p=0,7). <u>Skumulowana 2-letnia częstość występowania przewlekłej GVHD</u> wyniosła w grupie A 59%, natomiast w grupie B – 63% (p=0,5). <u>2-letni OS</u>: 70% (95% CI: 57-79) oraz 68% (95% CI: 57-78) w grupie A oraz B (p=0,7) <u>2-letni PFS</u>: 61% (95% CI: 48-71) oraz 58% (95% CI: 45-68) w grupie A oraz B (p=0,9) <u>2-letni odsetek nawrotów/progresji</u>: 26% (95% CI: 16-37) oraz 30% (95% CI: 20-41) w grupie A oraz B (p=0,6) <u>2-letnia śmiertelność niezwiązana z nawrotem</u>: 14% (95% CI: 7-23) oraz 12% (95% CI: 6-21) w grupie A oraz B (p=0,6) <u>Bezpieczeństwo</u>: AE w stopniu 3-4 w grupie A było 128, a w grupie B – 194. Nie raportowano choroby zarostowej żył. Spośród AE szczególnego zainteresowania ze względu na możliwy związek z podaniem SIR neutropenia, trombocytopenia i leukopenia, podobnie jak infekcje, występowały w grupie A rzadziej niż w grupie B (12 vs 16, 13</p>

Badanie i metodyka	Porównywane grupy	Wyniki
	<p>podawać w dniu 30. <u>Populacja:</u> osoby w wieku 18-72 lata z różnymi chłoniakami za wyjątkiem chłoniaka Burkitta i DLBCL ze znaną mutacją MYC po RIC HSCT, KPS>70, bez niekontrolowanych infekcji.</p>	<p>vs 14, 6 vs 9, 9 vs 18), natomiast w grupie A w porównaniu do grupy B stwierdzono częstsze występowanie mikroangiopatii trombocytowej/ niewydolności nerek/ hemolizy (15 vs 8). Z kolei hiperlipidemia występowała tak samo często w obu grupach (2 vs 2).</p>
<p>Pidala 2015 – wyniki z dłuższego okresu obserwacji RCT Pidala 2012 <u>Źródło finansowania:</u> granty naukowe</p>	<p>Profilaktyka GVHD przy przedłużonym stosowaniu SIR: SIR+TAC (n=37): SIR 9 mg p.o. w dniu -1, a następnie podtrzymanie do poziomu 5-14 ng/ml z intencją podawania przez min. rok od HSCT. MTX+TAC (n=37): MTX 15 mg/m² w dniu +1, a następnie w dniach 3, 6 i 11 – 10 mg/m². TAC w obu grupach: 0,02 mg/kg/dziennie i.v. od dnia -3, po wyjściu ze szpitala zamieniano na podanie p.o., rekomendowano zmniejszanie dawek 50 dni po HSCT przy braku ostrej GVHD. Dodatkowo, w obu grupach podawano leczenie wspomagające zgodnie z lokalnymi standardami. <u>Populacja:</u> osoby w wieku 16-70 lat z ostrą białaczką szp kową pośredniego lub wysokiego ryzyka w pierwszej całkowitej remisji lub dalej (ang. 'or beyond'), zespołem mielodysplastycznym na poziomie IPSS≥1,5, MDS, CML, ALL, CLL, ostrą anemią aplastyczną, szpiczakiem mnogim, chłoniakiem Hodgkina lub nieHodgkina, z KPS≥60 po HSCT.</p>	<p>Ogółem, mediana follow-up żyjących pacjentów w momencie wykonywania analizy wynosiła 41 miesięcy (zakres 27-60) w grupie SIR+TAC i 49 miesięcy (zakres 29-63) w grupie MTX+TAC. Compliance pacjentów stosujących SIR był bardzo dobry – zrezygnował z niego tyko jeden pacjent z powodu mikroangiopatii trombocytowej w stopniu 1. Mediana trwania terapii SIR wśród pacjentów (n=27), którzy przeżyli jeden rok lub więcej wynosiła 33 miesięcy (zakres 5-60). <u>Skumulowana częstość występowania umiarkowanej do nasilonej przewlekłej GVHD wg NIH</u> wynosiła w grupie SIR+TAC 33,7%, natomiast w grupie MTX+TAC – 64,6% (p=0,004). W analizie wieloczynnikowej grupa SIR+TAC vs MTX+TAC dla ryzyka umiarkowanej do nasilonej przewlekłej GVHD HR=0,32, 95% CI: 0,15-0,68, p=0,003. Nakładający się podtyp przewlekłej GVHD (tj. obecna przewlekła i ostra GVHD jednocześnie) był zdiagnozowany u 7 pacjentów z grupy SIR+TAC i 14 z grupy MTX+TAC (p=0,15). <u>Skumulowana częstość występowania późnej ostrej GVHD</u> w grupie SIR+TAC wynosiła 20,0%, natomiast w grupie MTX+TAC – 42,9% (p=0,043). Nie stwierdzono istotnych różnic w OS oraz czasie bez niepowodzenia leczenia między grupami badania. <u>Skumulowana częstość nawrotu w ciągu 4 lat:</u> 19% oraz 39% w grupie SIR+TAC oraz MTX+TAC (p=0,06). <u>Śmiertelność niewynikająca z nawrotu w ciągu 4 miesięcy</u> dla całej populacji badania: 32% oraz 11% w grupie SIR+TAC oraz MTX+TAC (p=0,03). Spośród przyczyn śmierci w badaniu – nawrotu nowotworu, GVHD ogółem, sepsy, niewydolności narządowej oraz niewydolności wątroby – śmierć z powodu nawrotu w grupie SIR+TAC w porównaniu do grupy MTX+TAC była istotnie statystycznie rzadziej stwierdzana (6 vs 14 pacjentów, RR=0,43, 95% CI: 0,18-0,99, p=0,048), natomiast śmierć z powodu niewydolności narządowej – istotnie statystycznie częściej (12 vs 3, RR=4, 95% CI: 1,23-13,02, p=0,02). W zakresie pozostałych nie było różnic istotnych statystycznie między grupami.</p>
<p>Jim 2014 (dodatkowe wyniki do badania Pidala 2012) <u>Źródło finansowania:</u> NIH K07-CA138499 (PI: Jim), American Cancer Society MRSG-11-149-01-LIB (PI: Pidala) i Moffitt Cancer Center Foundation</p>		<p><u>Jakość życia:</u> TOI rosło istotnie statystycznie w czasie w obu ramionach (p<0,01). W grupie SIR+TAC wykazano mniejszą poprawę w TOI niż w grupie MTX+TAC (p=0,02). Wynik TOI w 360 dniu w grupie SIR+TAC był istotnie statystycznie niższy średnio 7,7 pkt. niż w grupie MTX+TAC (p=0,03). <i>[w publikacji podano, że różnicę 5-9 pkt. uznawano za klinicznie istotną – przypis analityka Agencji].</i></p>
<p>Wingard 1998 RCT, otwarte, wieloośrodkowe <u>Źródło finansowania:</u> grant z Fujisawa USA</p>	<p>Profilaktyka przeciwko GVHD: TAC+MTX (n=165): 0,03 mg/kg/dz. i.v. od dnia przed przeszczepem⁶ vs CSA+MTX (164): 3,0 mg/kg/dz. i.v. od dnia przed przeszczepem⁶ TAC lub CSA mogły być zmienione na postać p.o. w 4x większej dawce niż i.v., którą podawano w 2 dawkach co 12 h.</p>	<p><u>Częstość GVHS w stopniu 2-4:</u> 37% w grupie CSA+MTX vs 22% w grupie MAC+MTX (p=0,003). <u>Bezpieczeństwo:</u> kreatynina dwukrotnie podwyższona w porównaniu z wartościami początkowymi wystąpiła u 67% i 75%, odpowiednio w grupie CSA+MTX i TAC+MTX (p=0,14). Kreatyninę >2,0 mg/dl obserwowano odpowiednio u 48% i 57% (p=0,088). Hemodializy wykonano odpowiednio u 4% i 10% (p=0,035).</p>

Badanie i metodyka	Porównywane grupy	Wyniki
	<p>MTX: i.v. 15 mg/m² w dniu 1. i 10 mg.m² w dniu 3., 6., i 11. <u>Populacja:</u> osoby w wieku ≥12 lat, z nowotworami hematologicznymi po allo-HSCT, kreatynina <3,0 mg/dl.</p>	
<p>Sullivan 1988 RCT, podwójnie zaślepienie, jednoośrodkowe <u>Źródło finansowania:</u> bd.</p>	<p>Leczenie rozlanej (wielonarządowej) przewlekłej GVHD: AZA+PRED (n=71): AZA 1,5 mg/kg/dzień p.o. w pojedynczej dawce wieczorem PLC+PRED (n=70): PLC w pojedynczej dawce wieczorem PRED u pacjentów z trombocytopenią (płytki<100 000/μl) (n=38) – po analizie interim i wykazaniu zwiększonej śmiertelność, grupa ta została zamknięta, a leczenie zmodyfikowano o stosowanie naprzemiennie CSA i PRED PRED we wszystkich grupach: 1 mg/kg p.o. codziennie. Ostatecznie, do analizy wzięto dane dla 63 pacjentów z grupy AZA+PRED oraz 63 pacjentów z grupy PLC+PRED, łącznie 15 pacjentów nie zostało uwzględnionych ze względu na odchylenia od protokołu. <u>Populacja:</u> osoby w różnym wieku (nie podano dokładniejszych danych, wiadomo, że większość stanowili pacjenci w wieku 10-30 lat) z anemią aplastyczną, ostrą białaczką limfoblastyczną, ostrą białaczką nielimfoblastyczną, przewlekłą białaczką szpikową lub chłoniakiem po HSCT. Na wejściu do badania wszyscy pacjenci byli w remisji hematologicznej po przeszczepie i nie otrzymywali leczenia przewlekłej GVHD. Wcześniejsza profilaktyka GVHD została zakończona przed wejściem do badania. Wszyscy pacjenci dostawali profilaktycznie trimetoprim z sulfametoksazolem.</p>	<p>Po 9 miesiącach terapii w grupie, odpowiednio, AZA+PRED, PLC+PRED oraz PRED:</p> <ul style="list-style-type: none"> całkowita odpowiedź na leczenie (klinicznie nieaktywna GVHD oraz brak zmian w biopsji) wystąpiła u 37%, 33% oraz 16% pacjentów częściowa odpowiedź na leczenie (klinicznie nieaktywna GVHD, ale w biopsji widoczne zmiany oraz brak zajęcia nowych narządów) wystąpiła u 27%, 29% oraz 16% pacjentów niepowodzenie leczenia (progresja choroby po 2 miesiącach lub stabilna choroba z utrzymującym się KPS<50) wystąpiło u 8%, 24% oraz 16% pacjentów zgon lub nawrót choroby przed 9 miesiącem wystąpił u 29%, 14%, oraz 52% pacjentów. <p>Po uzyskaniu całkowitej odpowiedzi, ale nawrocie choroby, leczenie kontynuowano przez kolejne 9 miesięcy. Pacjenci z całkowitą odpowiedzią przerywali leczenie, a ci z częściową – kontynuowali je. Jeśli objawy przewlekłej GVHD utrzymywały się i zmniejszały sprawność po 18 miesiącach, leczenie uznawano za nieskuteczne. <u>Śmiertelność:</u> po min. 3,8 latach obserwacji po HSCT w grupie AZA+PRED, PLC+PRED oraz PRED przeżyło 47%, 61% oraz 26% pacjentów, odpowiednio. Gdy porównywano przeżycie pacjentów z grupy AZA+PRED i PLC+PRED, przeżycie w grupie azatiopryny było istotnie statystycznie niższe (p=0,03). Najczęstszą przyczyną śmierci był nawrót choroby nowotworowej i w tym zakresie nie stwierdzono różnic istotnych statystycznie między grupami. Oszacowano natomiast, że z przyczyn nienowotworowych w grupie AZA+PRED, PLC+PRED oraz PRED zmarło 40%, 21% oraz 58% pacjentów, odpowiednio, i zgon z powodów innych niż nawrót był istotnie statystycznie częstszy w grupie AZA+PRED w porównaniu do grupy PLC+PRED (p=0,003). Spośród przyczyn nienowotworowych pacjenci najczęściej umierali z powodu infekcji. <u>Bezpieczeństwo:</u> w grupie AZA+PRED, PLC+PRED oraz w grupie PRED stwierdzono jedną lub więcej infekcji u 62%, 46% oraz 74% pacjentów, odpowiednio. Wirus <i>Varicella Zoster</i>, bakteriami oraz śródmiąższowe zapalenie płuc występowało częściej w grupie AZA+PRED niż w grupie PLC+PRED. Częstość infekcji w grupie PRED była z kolei większa niż częstość infekcji w grupie PLC+PRED. Profil bezpieczeństwa w grupie PRED był z kolei zasadniczo gorszy od profilu grupy AZA+PRE i PLC+PRED.</p>

TAC – takrolimus, MTX – metotreksat, CSA – cyklosporyna, dz. – dzień, GVHD – choroba przeciwko przeszczepowi gospodarza, allo-HSCT – allogeniczne przeszczepienie macierzystych komórek krwiotwórczych, ALL – ostra białaczka limfoblastyczna, AML – ostra białaczka szpikowa, MDS – zespół mielodysplastyczny, CML – przewlekła białaczka limfoblastyczna, p.o. – doustnie, TOI – Trial Outcome Index (suma podskal FACT-BMT – *Functional Assessment of Cancer Therapy-Bone Marrow Transplant* – PWB dla stanu fizycznego, FWB dla funkcjonowania i BMTS dla szczególnych kwestii BMT), GGN – górna granica normy, IPSS – *International Prognostic Scoring System*, CLL – przewlekła białaczka limfocytowa, SAA – ciężka niedokrwistość aplastyczna, MM – szpiczak mnogi.

¹ dla pacjentów bez GVHD zmniejszono dawki CSA lub TAC od dnia 50. o 5%/tydz. i odstawiono lek ok. dnia 180.

² rozszerzono kryteria podczas okresu włączenia,

³ profilaktykę GVHD uznano za sukces, jeżeli żaden z następujących 4 kryteriów nie wystąpił: zgon w ciągu 100 dni po HSCT, rozwój ostrej GVHD stopnia 2-4 przed dniem 100., odstawienie inh bitora kalcyneuryny przypisanego przed dniem 100. i stosowanie leków immunosupresyjnych innych niż inhibitor kalcyneuryny i MTX. Dozwolono zastosowanie infuzji hydrokortyzonu i miejscowych kortykosteroidów.

⁴ niskie ryzyko choroby definiowano jako ostra białaczka w pierwszej lub drugiej remisji, przewlekła białaczka szpikowa w fazie akceleracji lub pierwszej czy drugiej fazie przewlekłej, zespół mielodysplastyczny z niedokrwistością oporną lub z niedokrwistością oporną i pierścieniowatymi syderoblastami; bardziej zaawansowana choroba była uznawana za wysokie ryzyko choroby.

⁵ umiarkowanego/wysokiego ryzyka w pierwszej całkowitej remisji lub poza.

⁶ dawki tych leków zmniejszono od 9. tyg. jeżeli nie wystąpiła GVHD.

Dodatkowe informacje o skuteczności

Poniżej przedstawiono informacje dotyczące skuteczności zawarte w odnalezionych wytycznych praktyki klinicznej.

PTT 2014

Programy immunosupresyjne, z których wycyfowano steroidy w różnym okresie po transplantacji, nie kontrolowały dobrze alloreaktywności i często zmuszały do powrotu leczenia steroidami. W ośrodku w Louisville u 4 chorych w indukcji stosowano alemtuzumab, a w leczeniu podtrzymującym takrolimus i MMF. Epizody ostrego odrzucania skóry wystąpiły u 3 chorych i były łatwe w leczeniu, natomiast u wszystkich 4 chorych rozwinęły się zmiany w naczyniach o typie hiperplazji błony wewnętrznej. Przywrócenie steroidów nie zahamowało progresji zmian. U jednego chorego wykonano reamputację 9 miesięcy po transplantacji z powodu ciężkiego niedokrwienia kończyny.

W celu zminimalizowania immunosupresji, w latach 2009-2010 (Pittsburgh/Johns Hopkins), u pięciu biorców rąk w indukcji zastosowano alemtuzumab i metyloprednizolon, a następnie takrolimus w monoterapii (poziom 4-12 ng/ml). W 14 dobie chorzy otrzymali infuzje komórek szpiku dawcy. To leczenie nie spowodowało indukcji chimeryzmu i nie zapobiegło epizodom ostrego odrzucania skóry. W biopsji skóry obserwowano niewielki okołonaczyniowe nacieki komórkowe. W biopsji skóry obserwowano niewielkie okołonaczyniowe nacieki komórkowe. U części chorych we krwi pojawiły się DSA, a u jednego chorego łagodne zwężenie światła naczyń. U większości chorych wystąpiły przejściowo objawy uboczne takrolimusu (cukrzyca, hiperurikemia, wzrost stężenia kreatyniny).

Skuteczność czterolekowego programu immunosupresyjnego, w skład którego wchodzi indukcja bazyliksymabem, a w leczeniu podstawowym takrolimus, mykofenolan mofetylu i kortykosteroidy: skuteczność immunosupresyjna tego leczenia była bardzo dobra, tylko jeden pacjent z przeszczepem obu kończyn miał jawne klinicznie ostre odrzucanie, natomiast wszyscy mieli liczne objawy uboczne immunosupresji. We wczesnym okresie po transplantacji, u wszystkich wystąpiła cukrzyca, która nadal jest obserwowana u 2 chorych. Ponadto u większości chorych utrzymuje się dyslipidemia, u 2 nadciśnienie tętnicze, a u jednego obniżenie eGFR. W celu zmniejszenia wymienionych skutków ubocznych leczenia immunosupresyjnego zredukowano dawki metyloprednizolonu oraz obniżono docelowe stężenie takrolimusu, pozostawiając dotychczasową dawkę MMF.

Dodatkowe informacje o efektywności klinicznej – opinia eksperta

Tabela 17. Określenie skuteczności i bezpieczeństwa oraz relacji korzyści do ryzyka stosowania ocenianych substancji czynnych we wskazaniu: stan po przeszczepieniu kończyny, rogówki, tkanek lub komórek

Oceniana technologia lekowa	Skuteczność kliniczna i praktyczna	Bezpieczeństwo	Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania
Kwas mykofenolowy	„Zbyt szeroki zakres i różnorodność wskazań, aby w sposób prosty i czytelny określić skuteczność kliniczną i praktyczną ocenianego leku. Ogólnie należy uznać lek za skuteczny w podanych wskazaniach. Opinię oparto na doświadczeniach własnych i danych pochodzących z literatury (załączony wykaz, pozycje 1-7, 16, 20, 21).”	„Określone w charakterystyce tego produktu do jego użycia w innych wskazaniach. Zbyt szeroki zakres i różnorodność wskazań, aby w sposób prosty i czytelny określić jednoznacznie bezpieczeństwo jego użycia. Ogólnie należy uznać lek za bezpieczny w podanych wskazaniach. Opinię oparto na doświadczeniach własnych i danych pochodzących z literatury (załączony wykaz, pozycje 1-7, 16, 20, 21).”	„Jednoznaczna przewaga korzyści nad ryzykiem. Opinię oparto na doświadczeniach własnych i danych pochodzących z literatury (załączony wykaz, pozycje 1-7, 16, 20, 21).”
Azatiopryna	„Lek jest stosowany tylko w uzasadnionych przypadkach, populacyjnie dotyczy to niewielkiej grupy chorych, niemniej takich, u których rokowanie jest bardzo obciążone, wobec nieskuteczności innych leków immunosupresyjnych, dlatego pomimo poważnych powikłań związanych z jego stosowaniem lek należy uznać za	„Lek jest stosowany tylko w uzasadnionych przypadkach, populacyjnie dotyczy to niewielkiej grupy chorych, niemniej takich, u których rokowanie jest bardzo obciążone, wobec nieskuteczności innych leków immunosupresyjnych, dlatego pomimo poważnych powikłań związanych z jego stosowaniem lek należy uznać za bezpieczny w	„Nie w sposób jednoznaczny jak powyżej, niemniej jednak należy uznać przewagę korzyści nad ryzykiem. Opinię oparto na doświadczeniach własnych i danych pochodzących z literatury (załączony wykaz, pozycje 1-3 i 8-10, 19-21)”

³ Wykaz literatury, na podstawie której ekspert kliniczny przygotował swoją opinię podano w załączniku.

Oceniana technologia lekowa	Skuteczność kliniczna i praktyczna	Bezpieczeństwo	Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania
	skuteczny w przedstawionych wskazaniach. Opinię oparto na doświadczeniach własnych i danych pochodzących z literatury (załączony wykaz, pozycje 1-3 i 8-10, 19-21)"	przedstawionych wskazaniach. Opinię oparto na doświadczeniach własnych i danych pochodzących z literatury (załączony wykaz, pozycje 1-3 i 8-10, 19-21)"	
Ewerolimus	„skuteczność kliniczna i praktyczna w trakcie sprawdzania, mało badań, wąskie zakresy wskazań, krótki czas obserwacji. Opinię oparto na doświadczeniach własnych i danych pochodzących z literatury (załączony wykaz, pozycje 1-3, 13-15 i 20-21)"	„Bezpieczeństwo użycia leku w trakcie sprawdzania, mało badań, wąskie zakresy wskazań, krótki czas obserwacji. Opinię oparto na doświadczeniach własnych i danych pochodzących z literatury (załączony wykaz, pozycje 1-3, 13-15 i 20-21)"	„Wyniki dotychczasowych badań podkreślają, że jest to lek immunosupresyjny o wyższym profilu bezpieczeństwa niż inne porównywalne, co pomimo jeszcze małego poznania każe wskazać na przewagę korzyści nad ryzykiem. Opinię oparto na doświadczeniach własnych i danych pochodzących z literatury (załączony wykaz, pozycje 1-3, 13-15 i 20-21)"
Sirolimus	„Zbyt szeroki zakres i różnorodność wskazań, aby w sposób prosty i czytelny określić skuteczność kliniczną i praktyczną ocenianego leku. Ogólnie należy uznać lek za skuteczny w podanych wskazaniach. Opinię oparto na doświadczeniach własnych i danych pochodzących z literatury (załączony wykaz, pozycje 1-3, 16-18, 20, 21, 23, 24)."	„Określone w charakterystyce tego produktu do jego użycia w innych wskazaniach. Zbyt szeroki zakres i różnorodność wskazań, aby w sposób prosty i czytelny określić jednoznacznie bezpieczeństwo jego użycia. Ogólnie należy uznać lek za bezpieczny w podanych wskazaniach. Opinię oparto na doświadczeniach własnych i danych pochodzących z literatury (załączony wykaz, pozycje 1-3, 16-18, 20, 21, 23, 24)."	„Jednoznaczna przewaga korzyści nad ryzykiem. Opinię oparto na doświadczeniach własnych i danych pochodzących z literatury (załączony wykaz, pozycje 1-3, 16-18, 20, 21, 23, 24)."
Takrolimus	„Zbyt szeroki zakres i różnorodność wskazań, aby w sposób prosty i czytelny określić skuteczność kliniczną i praktyczną ocenianego leku. Ogólnie należy uznać lek za skuteczny w podanych wskazaniach. Opinię oparto na doświadczeniach własnych i danych pochodzących z literatury (załączony wykaz, pozycje 1-3, 19-24)."	„Określone w charakterystyce tego produktu do jego użycia w innych wskazaniach. Zbyt szeroki zakres i różnorodność wskazań, aby w sposób prosty i czytelny określić jednoznacznie bezpieczeństwo jego użycia. Ogólnie należy uznać lek za bezpieczny w podanych wskazaniach. Opinię oparto na doświadczeniach własnych i danych pochodzących z literatury (załączony wykaz, pozycje 1-3, 19-24)."	„Jednoznaczna przewaga korzyści nad ryzykiem. Opinię oparto na doświadczeniach własnych i danych pochodzących z literatury (załączony wykaz, pozycje 1-3, 19-24)."

6.1.3. Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa

Tabela 18. Informacje o bezpieczeństwie na podstawie Charakterystyk Produktu Leczniczego.

Substancja czynna	Działania niepożądane występujące bardzo często ($\geq 1/10$)	Działania niepożądane występujące często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)
Azatiopryna [na podst. ChPL Azathioprine VIS]	<ul style="list-style-type: none"> Leukopenia. 	<ul style="list-style-type: none"> Małopłytkowość, gorączka, bóle mięśni i stawów, spadki ciśnienia krwi i zaburzenia rytmu serca, nudności, wymioty, jadłowstręt, zastój żółci i zaburzenie czynności wątroby.
Kwas mykofenolowy [na podst. ChPL Myfortic]	<ul style="list-style-type: none"> Zakażenia wirusowe, bakteryjne i grzybicze, leukopenia, hipokalcemia, hipokaliemia, hiperurykemia, lęk, nadciśnienie, biegunka, bóle stawów. 	<ul style="list-style-type: none"> Zakażenia górnych dróg oddechowych, zapalenie płuc, niedokrwistość, trombocytopenia, hiperkaliemia, hipomagnezemia, zawroty głowy, ból głowy, niedociśnienie, kaszel, duszność, wzdęcie brzucha, ból brzucha, zaparcie, niestrawność, wzdęcia z oddawaniem wiatrów,

Substancja czynna	Działania niepożądane występujące bardzo często ($\geq 1/10$)	Działania niepożądane występujące często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)
		zapalenie żołądka, nudności, wymioty, • nieprawidłowe wyniki prób czynnościowych wątroby, • trądzik, świąd, • bóle mięśni, • zwiększone stężenie kreatyniny we krwi, • astenia, zmęczenie, obrzęki obwodowe, gorączka.
Ewerolimus [na podst. ChPL Certican]	<ul style="list-style-type: none"> • Zakażenia (wirusowe, bakteryjne, grzybicze), zakażenia górnych dróg oddechowych, zakażenia dolnych dróg oddechowych i zakażenia płuc (w tym zapalenie płuc), zakażenia układu moczowego, • leukopenia, niedokrwistość/erytopenia, trombocytopenia, • hiperlipidemia (cholesterol i trójglicerydy), nowe przypadki cukrzycy, hipokaliemia, • wysięk osierdziowy, • nadciśnienie tętnicze, zaburzenia zakrzepowozatorowe żył, • wysięk opłucnowy, kaszel, duszności, • ból brzucha, biegunka, nudności, wymioty, • obrzęki obwodowe, ból, zaburzenia gojenia, gorączka. 	<ul style="list-style-type: none"> • Posocznica, zakażenia ran, • guzy złośliwe lub nieokreślone, złośliwe i nieokreślone nowotwory skóry, • pancytopenia, mikroangiopatie zakrzepowe (w tym zakrzepowa płamica małopłytkowa /zespół hemolityczno-mocznicowy), • tachykardia, • torbiel limfatyczna, krwawienie z nosa, zakrzepica przeszczepu nerki, • zapalenie trzustki, zapalenie jamy ustnej/owrzodzenia w jamie ustnej, ból jamy ustnej i gardła, • obrzęk naczynioruchowy, trądzik, wysypka, • bóle mięśni, bóle stawów, • białkomocz, martwica kanalików nerkowych, • zaburzenia erekcji, • przepuklina pooperacyjna, • nieprawidłowa aktywność enzymów wątrobowych.
Syrolimus [na podst. ChPL Rapamune]	<ul style="list-style-type: none"> • Zakażenia układu moczowego; • trombocytopenia, niedokrwistość; • hipokaliemia, hipofosfatemia, hipercholesterolemia, hiperglikemia, • hipertrójglicydemia; • ból głowy; • torbiele limfatyczne, nadciśnienie; • ból brzucha, biegunka, zaparcie, nudności; • trądzik; • bóle stawów; • obrzęki obwodowe, gorączka, ból; • zwiększona aktywność dehydrogenazy mleczanowej we krwi, zwiększone; • stężenie kreatyniny we krwi. 	<ul style="list-style-type: none"> • Posocznica, zapalenie płuc, odmiedniczkowe • zapalenie nerek, opryszczka zwykła, zakażenia grzybicze, wirusowe i bakteryjne (takie jak zakażenia wywołane przez • Mycobacterium, w tym gruźlica, wirusy • Epsteina-Barr, CMV, wirusy ospy wietrznej i półpaśca); • rak skóry; • zakrzepowa płamica małopłytkowa lub • zespół hemolitycznomocznicowy, leukopenia, • neutropenia; • cukrzyca; • tachykardia; • zakrzepica żył głębokich; • zapalenie płuc, • wysięk opłucnowy, krwawienie z nosa; • zapalenie błony śluzowej jamy ustnej, wodobrzusze; • zmiany w wynikach • prób wątrobowych; • wysypka; • martwica kości; • białkomocz; • nieprawidłowe gojenie, obrzęki; • zwiększona aktywność AspAT, zwiększona aktywność AlAT.
Takrolimus [na podst. ChPL Cidimus]	<ul style="list-style-type: none"> • stany hiperglikemii, cukrzyca, hiperkaliemia; • Bezsenność; • drżenie, bóle głowy; • nadciśnienie tętnicze; • biegunka, nudności; • zaburzenia czynności nerek. 	<ul style="list-style-type: none"> • Niedokrwistość, leukopenia, trombocytopenia, leukocytoza, nieprawidłowe wyniki badań krwinek czerwonych; • hipomagnezemia, hipofosfatemia, hipokaliemia, hipokalcemia, hiponatremia, zatrzymanie płynów, hiperurykemia, zmniejszenie łąknienia, jadłowstręt, kwasica metaboliczna, hiperlipidemia, hipercholesterolemia, hipertrójglicydemia, inne zaburzenia elektrolitowe; • objawy lękowe, splątanie i dezorientacja, depresja, obniżony nastrój, zaburzenia nastroju, koszmary senne, omamy, zaburzenia psychiczne;

Substancja czynna	Działania niepożądane występujące bardzo często ($\geq 1/10$)	Działania niepożądane występujące często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)
		<ul style="list-style-type: none"> • napady drgawkowe, zaburzenia świadomości, parestezje i zaburzenia czucia, neuropatia obwodowa, zawroty głowy, problemy z pisaniem, zaburzenia neurologiczne; • nieostre widzenie, światłowstręt, choroby oczu; • szумы uszne; • choroba niedokrwienne serca, tachykardia; • krwawienie, incydenty zakrzepowo-zatorowe i niedokrwienne, choroby naczyń obwodowych, niedociśnienie pochodzenia naczyniowego; • duszność, choroby śródmiąższowe płuc, wysięk opłucnowy, zapalenie gardła, kaszel, przekrwienie i zapalenie błony śluzowej nosa; • choroby zapalne przewodu pokarmowego, owrzodzenia i perforacja, krwawienia z przewodu pokarmowego, zapalenie i owrzodzenie błony śluzowej jamy ustnej, wodobrzusze, wymioty, bóle żołądkowo-jelitowe i bóle brzucha, przedmiotowe i podmiotowe objawy dyspeptyczne, zaparcie, wzdęcie z oddawaniem gazów, wzdęcie i rozdęcie, luźne stolce, przedmiotowe i podmiotowe objawy żołądkowo-jelitowe; • nieprawidłowe wyniki oznaczeń enzymów wątrobowych, zaburzenia czynności wątroby, zastój żółci i żółtaczką, uszkodzenie komórek wątroby i zapalenie wątroby, zapalenie dróg żółciowych; • świąd, wysypka, łysienie, trądzik, zwiększone pocenie się; • bóle stawów, kurcze mięśni, bóle kończyn, bóle pleców; • niewydolność nerek, ostra niewydolność nerek, skąpomocz, martwica kanal ków nerkowych, toksyczna nefropatia, nieprawidłowe wyniki badania moczu, objawy dotyczące pęcherza i cewki moczowej; • stany osłabienia, gorączka, obrzęki, bóle i złe samopoczucie, zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej we krwi, zwiększenie masy ciała, zaburzenia odczuwania temperatury ciała; • zaburzenia czynności przeszczepu.

6.1.4. Ograniczenia analizy

Ze względu na ograniczenia czasowe wykonano jedynie przegląd wtórnych opracowań systematycznych oraz randomizowanych badań klinicznych z grupą kontrolną.

Nie odnaleziono badań dotyczących stosowania ocenianych interwencji we wskazaniach stan po przeszczepie rogówki oraz stan po przeszczepie kończyny.

7. Ocena kosztów

Zgodnie z danymi DGL NFZ za rok 2015 wydatki na refundację ocenianych substancji prezentują się jak w tabeli poniżej.

Tabela 19. Kwota refundacji za rok 2015 na podstawie DGL NFZ.

Substancja czynna	Kwota refundacji (PLN)
Azatiopryna	5 127 649,93
Ewerolimus	17 761 062,42
Kwas mykofenolowy	8 994 488,32
Syrolimus	4 906 007,30
Takrolimus	77 239 521,32

Należy jednak zwrócić uwagę, że podane kwoty dotyczą wszystkich wskazań, zarówno rejestracyjnych, jak i pozarejestracyjnych, w których refundowane są wymienione powyżej substancje czynne. Oceniane wskazanie, czyli stan po przeszczepie kończyny, rogówki, tkanek i komórek, stanowi jedynie nieznaną część ponoszonych na refundację kosztów.

Na podstawie Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 25 kwietnia 2016 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdr. 2016 r. poz. 48) obliczono jednostkowe koszty 1 mg leków z ocenianymi substancjami czynnymi z perspektywy NFZ oraz wspólnej. Wyniki tych obliczeń zostały przedstawione w tabeli poniżej.

Tabela 20. Koszt 1 mg leków zawierających oceniane substancje czynne.

Nazwa, postać i dawka leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego albo wyrobu medycznego	Perspektywa NFZ	Perspektywa wspólna
Myfortic 180 mg powlekane tabletki dojelitowe, tabl. dojel., 180 mg	0,013461	0,018029
Myfortic 360 mg powlekane tabletki dojelitowe, tabl. dojel., 360 mg	0,013535	0,017879
Azathioprine VIS, tabl., 50 mg	0,01036	0,01164
Azathioprine VIS, tabl., 50 mg	0,009507	0,01238
Imuran, tabl. powl., 50 mg	0,010928	0,01235
Certican, tabl., 0,5 mg	30,76367	30,87033
Certican tabletki, tabl., 0,25 mg	29,88467	30,098
Certican tabletki, tabl., 0,75 mg	30,65111	30,72222
Rapamune, roztwór doustny, 1 mg/ml	16,91833	17,01283
Rapamune, tabl. draż., 1 mg	16,865	16,97167
Advagraf, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 0,5 mg	4,079333	4,52
Advagraf, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 1 mg	4,185667	4,311667
Advagraf, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 5 mg	4,271	4,2932
Advagraf, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 3 mg	4,256778	4,293222
Cidimus, kaps. twarde, 0,5 mg	4,079333	5,890667
Cidimus, kaps. twarde, 5 mg	4,271	5,2818
Cidimus, kaps. twarde, 1 mg	4,185667	5,388333
Prograf, kaps. twarde, 1 mg	4,185667	4,311667
Prograf, kaps. twarde, 5 mg	4,271	4,2932
Prograf, kaps. twarde, 0,5 mg	4,079333	4,52
Tacni, kaps. twarde, 0,5 mg	4,078667	4,292
Tacni, kaps. twarde, 1 mg	4,185667	4,293
Tacni, kaps. twarde, 5 mg	4,271	4,2932
Taliximun, kaps. twarde, 0,5 mg	4,077333	4,290667
Taliximun, kaps. twarde, 1 mg	4,185667	4,292333

Nazwa, postać i dawka leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego albo wyrobu medycznego	Perspektywa NFZ	Perspektywa wspólna
Taliximun, kaps. twarde, 5 mg	3,929933	3,951267

Zgodnie z opinią eksperta dawkowanie ocenianych leków jest określone indywidualnie i w przypadku ewerolimusu, kwasu mykofenolenowego, syrolimusu i takrolimusu jest uzależnione od stężenia leku we krwi.

Tabela 21. Opinia eksperta na temat dawkowania.

Substancja czynna	Opinia eksperta na temat dawkowania
Ewerolimus, kwas mykofenolenowy, syrolimus, takrolimus	„Zakres dawkowania dla leku określony jest w charakterystyce produktu. Ponieważ mamy bardzo różnorodną populację pacjentów (wiek, masa ciała, doświadczenia ośrodka, cel który należy osiągnąć, rodzaj i faza przeszczepienia, to nie można wskazać jednego dawkowania, tym bardziej, że finalnie to dawkowanie jest najczęściej dostosowywane do monitorowania osiągalnego stężenia leku i osiągniętej jego skuteczności. Opinię oparto na doświadczeniach własnych i danych pochodzących z literatury.”
Azatiopryna	„Lek jest stosowany tyko w uzasadnionych przypadkach, populacyjnie dotyczy to niewielkiej grupy chorych, niemiej takich, u których rokowanie jest bardzo obciążone, wobec nieskuteczności innych leków immunosupresyjnych, dawkowanie najczęściej jest ustalane indywidualnie. Opinię oparto na doświadczeniach własnych i danych pochodzących z literatury.”

W ramach przeszukiwania odnaleziono badanie Joseph 2007 dotyczące immunosupresji takrolimusem w przeszczepie rogówki wysokiego ryzyka. W rzeczonym badaniu przeciętna dawka takrolimusu wynosiła 2,5 mg dziennie i była podawana przez 18-24 miesiące. Przy takim dawkowaniu i konserwatywnym wzięciu pod uwagę leków o najwyższym koszcie/1 mg z odpowiednich perspektyw (4,271 PLN/1 mg z perspektywy NFZ, 5,890667 PLN z perspektywy wspólnej), roczny koszt na pacjenta z perspektywy NFZ wynosi 3899,96 PLN, a z perspektywy wspólnej 5378,92 PLN. Na podstawie danych z POLTRANSPLANT (tabela 3) w roku 2014 i 2015 ilość przeszczepień rogówki wynosiła odpowiednio 938 i 884. Zakładając konserwatywnie przyjmowanie leków przez wszystkich pacjentów przez całe 2 lata, roczny koszt z perspektywy NFZ wynosi 7 105 721,43 PLN, a z perspektywy wspólnej 9 800 383,13 PLN. Należy zauważyć jednak, że nie wszyscy pacjenci przyjmują takrolimus po przeszczepie rogówki i z tego względu rzeczywiste koszty mogą być niższe.

Nie odnaleziono innych źródeł mówiących o przeciętnym dawkowaniu pozostałych ocenianych interwencji i z racji tego niemożliwe było obliczenie wpływu na budżet płatnika refundacji pozostałych ocenianych interwencji.

Wpływ finansowania przedmiotowej technologii na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców

„W Polsce populacja chorych leczonych z użyciem jakiegoś typu transplantacji (..) stanowi marginalną część pacjentów objętych świadczeniami publicznymi. Oznacza to, że wydatki poniesione na cel będący przedmiotem tej oceny przez podmiot zobowiązany do finansowania świadczeń publicznych będą również marginalne. Należy podkreślić, że brak skutecznej terapii we wskazaniach będących przedmiotem oceny skutkuje znaczącym pogorszeniem jakości życia, wzrostem zachorowalności, a nawet śmiertelności i finalnie pociąga znacząco wyższe wydatki ze strony podmiotu finansującego ze środków publicznych na ich opanowanie (powikłania infekcyjne, odrzucanie przeszczepu – kolejne transplantacje, choroba GvHD – długotrwała wielolekowa immunosupresja i jej powikłania, długotrwałe hospitalizacje) niż finansowanie ocenianych leków. Opinię oparto na doświadczeniach własnych i piśmiennictwie (załącznik, pozycje 1-30 (...)).”

8. Podsumowanie

8.1. Kluczowe informacje i wnioski z opracowania

Problem decyzyjny

Zlecenie dotyczy oceny zasadności dalszego finansowania ze środków publicznych leków zawierających substancje czynne: azatiopryna, ewerolimus, kwas mykofenolowy, syrolimus i takrolimus we wskazaniu: stan po przeszczepie kończyny, rogówki, tkanek lub komórek – tj. wskazaniu innym niż ujęte w Charakterystyce Produktu Leczniczego, dla których wydano decyzję o objęciu refundacją na podstawie art. 40 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2015 r. poz. 345, z późn. zm.), w oparciu o ponowną, pogłębioną analizę wskazań pozarejestacyjnych dotychczas objętych refundacją, skierowaną na podstawie art. 31n pkt 5 ustawy z dnia 24 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2015 r. poz. 581, z późn. zm.).

Problem zdrowotny

Przeszczep (transplantacja) to operacja, która polega na chirurgicznym pobraniu zdrowego narządu od dawcy i wszczepieniu 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.

Zgodnie z danymi Centrum Organizacyjno-Koordynacyjnego ds. Transplantacji „Poltransplant” w Polsce w roku 2014 wykonano 1 przeszczep kończyny górnej, 518 przeszczepów HSC oraz 938 przeszczepów rogówki.

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.

Do zarejestrowanych preparatów farmakologicznych o działaniu immunosupresyjnym zalicza się: inhibitory kalcineuryny (cyklosporyna A, takrolimus), leki antyproliferacyjne (azatiopryna, mykofenolan mofetylu, sól sodowa kwasu mykofenolowego), inhibitory m-TOR (syrolimus, ewerolimus), inhibitor kostymulacji (belatacept) oraz glikokortykosteroidy (prednizon, prednizolon, metylprednizolon).

Oceniana technologia medyczna

Wśród ocenianych leków znajdujących się na wykazie leków refundowanych, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 maja 2016 r., stosowanych obecnie w Polsce w przedmiotowych wskazaniach: stan po przeszczepie kończyny, rogówki, tkanek lub komórek można wyróżnić:

- Azatiopryna (Azathioprine VIS, Imuran) – zakres wskazań pozarejestacyjnych objętych refundacją: m.in. stan po przeszczepie kończyny, rogówki, tkanek lub komórek;
- Ewerolimus (Certican) – zakres wskazań pozarejestacyjnych objętych refundacją: stan po przeszczepie kończyny, rogówki, tkanek lub komórek;
- Kwas mykofenolowy (Myfortic) – zakres wskazań pozarejestacyjnych objętych refundacją: stan po przeszczepie kończyny, rogówki, tkanek lub komórek;
- Syrolimus (Rapamune) – zakres wskazań pozarejestacyjnych objętych refundacją: m.in. stan po przeszczepie kończyny, rogówki, tkanek lub komórek;
- Takrolimus (Advagraf, Cidimus, Prograf, Tacni, Taliximun) – zakres wskazań pozarejestacyjnych objętych refundacją: m.in. stan po przeszczepie kończyny, rogówki, tkanek lub komórek.

Alternatywne technologie medyczne

W przypadku transplantacji kończyny, poza interwencjami ocenianymi w niniejszym opracowaniu, jako opcje terapeutyczne wytyczne wymieniają bazyliksymab, mykofenolan mofetylu i kortykosteroidy (prednizon i metylprednizolon). U pacjentów przechodzących HSCT, wytyczne kliniczne zalecają stosowanie, oprócz

ocenianych substancji, cyklosporyny, metotreksatu, mykofenolanu mofetylu oraz globuliny antytymocytarnej. Wytyczne kliniczne dotyczące przeszczepu rogówki wskazują na konieczność stosowania immunosupresji po przeszczepie, jednak nie wymieniają konkretnych preparatów.

Do alternatywnych technologii lekowych finansowanych w omawianym wskazaniu pozarejestacyjnym należą cyklosporyna, mykofenolan mofetylu i prednizon.

Wyniki analizy klinicznej

Kryteria włączenia do analizy spełniły **3 przeglądy systematyczne**: Wang 2015, Ziakas 2014, Ram 2009.

W przeglądzie **Wang 2015** oceniano schematy lekowe z syrolimusem w porównaniu ze schematami lekowymi bez syrolimusu u pacjentów z nowotworami hematologicznymi przechodzących allo-HSCT. Do przeglądu włączono pięć badań spełniających kryteria włączenia. Wykazano przewagę schematów z SIR nad schematami bez SIR w zakresie redukcji przypadków ostrej GVHD stopnia 2–4. Nie wykazano różnicy między schematami w odniesieniu do ostrej GVHD stopnia 3–4.

W przeglądzie **Ziakas 2014** oceniano leki immunosupresyjne lub schematy lekowe zalecane w wytycznych EBMT-ELN 2014 u pacjentów po HSCT. Do przeglądu włączono 33 badania spełniające kryteria włączenia, z czego siedem badań oceniało interwencje oceniane w niniejszym opracowaniu. Wykazano przewagę schematu TAC/MTX nad standardowo stosowanym schematem CsA/MTX w odniesieniu do GVHD stopnia 2–4 oraz stopnia 3–4 oraz nad schematem MMF/TAC w odniesieniu do GVHD stopnia 3–4.

W przeglądzie **Ram 2008** oceniano schematy z MTX, schematy MTX/TAC oraz schematy zawierające sterydy u pacjentów z chorobami hematologicznymi przechodzących allogeniczny przeszczep BM lub SC. Do przeglądu włączono 13 badań spełniających kryteria włączenia, z czego cztery badania oceniały interwencje oceniane w niniejszym opracowaniu. Wykazano przewagę schematu TAC/MTX nad standardowo stosowanym schematem CsA/MTX w odniesieniu do ostrej GVHD, jednak nie wykazano różnicy między grupami w odniesieniu do zgonów. Nie wykazano istotnej statystycznie różnicy pomiędzy schematem TAC/MTX a monoterapią TAC w odniesieniu do ostrej GVHD.

Ponadto kryteria włączenia do analizy spełniło **5 randomizowanych badań pierwotnych** (6 publikacji): Kanda 2016, Armand 2016, Pidala 2015, Jim 2014, Wingard 1998 i Sullivan 1998. W badaniach tych porównywano TAC+MTX vs CSA+MTX (Kanda 2016, Wingard 1998), MTX+TAC vs SIR+TAC (Jim 2014 i Pidala 2015 – w obu publikacjach wyniki długookresowej obserwacji z badania Pidala 2012, włączonego do przeglądów Ziakas 2014 oraz Wang 2015), SIR+TAC+MTX vs TAC+MTX (Armand 2016) oraz AZA+PRED vs PLC+PRED vs PRED (Sullivan 1988), u osób po allogenicznym przeszczepieniu macierzystych komórek krwiotwórczych.

Dla TAC+MTX vs CSA+MTX wykazano: mniejszą częstość wystąpienia ostrej GVHD stopnia 2-4 (33,3% vs 39,6%), 3-letniego przeżycia całkowitego w grupie wysokiego ryzyka choroby (30% vs 33,3%), 3-letniego przeżycia wolnego od choroby w grupie niskiego i wysokiego ryzyka choroby (59% vs 62,1% i 25% vs 33,3%), częstość nawrotu i 3-letniej śmiertelności bez nawrotu w grupie wysokiego ryzyka choroby (13% vs 17,5%), a także większą częstość wystąpienia ostrej GVHD stopnia 3-4 (9,4% vs 7,5%), przewlekłego GVHD w okresie 3 lat (46,9% vs 38,1%), 3-letniego przeżycia całkowitego w grupie niskiego ryzyka choroby (70,4% vs 66,3%), częstość nawrotu i 3-letniej śmiertelności bez nawrotu w grupie niskiego ryzyka choroby (35,6% vs 27,1%). Pomędzy porównywanymi terapiami nie wykazano różnic istotnych statystycznie dla ww. punktów końcowych dotyczących skuteczności.

Pomędzy porównywanymi grupami nie wykazano także różnic istotnych statystycznie odnośnie ocenianego bezpieczeństwa (wartości kreatyniny i bilirubiny, mikroangiopatii). Natomiast wykazano znamienne statystycznie różnicę na niekorzyść TAC+MTX w wykonanych hemodializach i maksymalnej wartości poziomu aminotransferazy alaninowej.

Dla SIR+TAC vs MTX+TAC wykazano istotnie statystycznie i klinicznie mniejszą poprawę jakości życia w 360 dniu – w wyniku Trial Outcome Index w czasie. Z kolei skumulowana częstość występowania umiarkowanej do nasilonej przewlekłej GVHD wg NIH była istotnie statystycznie mniejsza w grupie SIR+TAC niż w grupie MTX+TAC (33,7% vs 64,6%, $p=0,004$, w analizie wieloczynnikowej: HR=0,32 (95% CI: 0,15-0,68, $p=0,003$), podobnie jak skumulowana częstość występowania późnej ostrej GVHD (20,0% vs 42,9%, $p=0,043$). Nie stwierdzono istotnych różnic między grupami badania w zakresie: OS, czasie bez niepowodzenia leczenia, skumulowanej częstości nawrotu w ciągu 4 lat. Natomiast śmiertelność niewynikająca z nawrotu w ciągu 4 miesięcy dla całej populacji badania w grupie SIR+TAC była istotnie statystycznie częstsza niż w grupie MTX+TAC (32% vs 11%, $p=0,03$). Spośród przyczyn śmierci w badaniu – nawrotu nowotworu, GVHD ogółem, sepsy, niewydolności narządowej oraz niewydolności wątroby – śmierć z powodu nawrotu w grupie SIR+TAC w porównaniu do grupy MTX+TAC była istotnie statystycznie rzadziej stwierdzana (6 vs 14 pacjentów, RR=0,43, 95% CI: 0,18-0,99, $p=0,048$), natomiast śmierć z powodu

niewydolności narządowej – istotnie statystycznie częściej (12 vs 3, RR=4, 95% CI: 1,23-13,02, p=0,02). W zakresie pozostałych przyczyn śmierci nie było różnic istotnych statystycznie między grupami.

Porównanie zastosowania w grupie A SIR+TAC+MTX do zastosowania w grupie B TAC+MTX (w jednym ośrodku – CSA+MTX) wykazało, że skumulowana 6-miesięczna częstość występowania ostrej GVHD w stopniu 2-4 w grupie A była istotnie statystycznie mniejsza niż w grupie B (9% vs 25%, p=0,015), natomiast nie stwierdzono różnic istotnych statystycznie między grupami w odniesieniu do ostrej GVHD w stopniu 3-4.

Nie stwierdzono różnic istotnych statystycznie między grupami A i B w zakresie: skumulowanej 2-letniej częstości występowania przewlekłej GVHD, 2-letniego OS, 2-letniego PFS, 2-letniego odsetka nawrotów/progresji i 2-letniej śmiertelności niezwiązanej z nawrotem. Zdarzeń niepożądanych w stopniu 3-4 w grupie A było 128, a w grupie B – 194. Spośród AE szczególnego zainteresowania ze względu na możliwy związek z podaniem SIR neutropenia, trombocytopenia i leukopenia, podobnie jak infekcje, występowały w grupie A rzadziej niż w grupie B (12 vs 16, 13 vs 14, 6 vs 9, 9 vs 18), natomiast w grupie A w porównaniu do grupy B stwierdzono częstsze występowanie mikroangiopatii trombocytowej/ niewydolności nerek/ hemolizy (15 vs 8).

Porównywanie AZA+PRED vs PLC+PRED vs PRED (u pacjentów z trombocytopenią, u których po analizie interim i wykazaniu zwiększonej śmiertelności stosowano naprzemiennie PRED i CSA, n=38) wykazało, że po 9 miesiącach terapii w grupie, odpowiednio, AZA+PRED, PLC+PRED oraz PRED, całkowita odpowiedź na leczenie (klinicznie nieaktywna GVHD oraz brak zmian w biopsji) wystąpiła u 37%, 33% oraz 16% pacjentów, częściowa odpowiedź na leczenie (klinicznie nieaktywna GVHD, ale w biopsji widoczne zmiany oraz brak zajęcia nowych narządów) – u 27%, 29% oraz 16% pacjentów, niepowodzenie leczenia (progresja choroby po 2 miesiącach lub stabilna choroba z utrzymującym się KPS<50) – u 8%, 24% oraz 16% pacjentów, a zgon lub nawrót choroby przed 9 miesiącem – u 29%, 14%, oraz 52% pacjentów.

Po min. 3,8 latach obserwacji po HSCT w grupie AZA+PRED, PLC+PRED oraz PRED przeżyło 47%, 61% oraz 26% pacjentów, odpowiednio. Gdy porównywano przeżycie pacjentów z grupy AZA+PRED i PLC+PRED, przeżycie w grupie azatiopryny było istotnie statystycznie niższe (p=0,03).

Najczęstszą przyczyną śmierci był nawrót choroby nowotworowej i w tym zakresie nie stwierdzono różnic istotnych statystycznie między grupami. Oszacowano natomiast, że z przyczyn nienowotworowych w grupie AZA+PRED oraz PLC+PRED zmarło 40% oraz 21% pacjentów, odpowiednio i zgon z powodów innych niż nawrót był istotnie statystycznie częstszy w grupie AZA+PRED w porównaniu do grupy PLC+PRED (p=0,003). Spośród wszystkich przyczyn nienowotworowych pacjenci najczęściej umierali z powodu infekcji.

W grupie AZA+PRED, PLC+PRED oraz w grupie PRED stwierdzono jedną lub więcej infekcji u 62%, 46% oraz 74% pacjentów, odpowiednio. Wirus *Varicella Zoster*, bakteriemia oraz śródmiąższowe zapalenie płuc występowało częściej w grupie AZA+PRED niż w grupie PLC+PRED. Profil bezpieczeństwa w powyższym zakresie w grupie PRED był z kolei zasadniczo gorszy od profilu grupy AZA+PRE i PLC+PRED.

Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianych technologii medycznych

Rekomendacje kliniczne

Odnaleziono łącznie 5 rekomendacji klinicznych (PTT 2014, PTOK 2013, EBMT-ELN 2014, NICE 2009, NICE 2011) dotyczących stosowania leków immunosupresyjnych w stanach po przeszczepieniu.

Rekomendacje PTT 2014 dotyczące postępowania po przeszczepie kończyny, w związku z brakiem randomizowanych badań klinicznych oparte były na doświadczeniach własnych autorów z Ośrodka Transplantacji w Trzebnicy. Stosowano tam czterolekowy program immunosupresyjny, w skład którego wchodzi indukcja bazyliksymabem, a w leczeniu podstawowym są takrolimus, mykofenolan mofetylu i kortykosteroidy. Skuteczność stosowania tego schematu została określona jako bardzo dobra, jednak u wszystkich pacjentów obserwowano liczne objawy uboczne immunosupresji. Epizody ostrego odrzucania leczono wlewami metyloprednizolonu oraz miejscowym stosowaniem takrolimusu i kortykosteroidów. Wytyczne NICE 2011 dotyczą allotransplantacji ręki. Wg dokumentu długoterminowa immunosupresja jest potrzebna aby zredukować prawdopodobieństwo odrzucenia, jednakże nie wymieniono konkretnych preparatów.

Wytyczne PTOK 2013 oraz EBMT-ELN 2014 dotyczą przeszczepu HSC. Profilaktyka ostrej GVHD polega na stosowaniu inhibitorów kalcyneuryny (cyklosporyna, takrolimus) w skojarzeniu z metotreksatem lub mykofenolanem mofetylu. W leczeniu ostrej GVHD stosuje się glikokortykosteroidy (zazwyczaj metyloprednizolon, a w przypadku wystąpienia steroidooporności leczenie jest indywidualizowane. W przypadku przewlekłej GVHD oprócz leczenia immunosupresyjnego (zazwyczaj prednizonu) w monoterapii lub w skojarzeniu z inhibitorami kalcyneuryny, konieczna jest opieka wielospecjalistyczna.

Wytyczne NICE 2009 dotyczą postępowania przy przeszczepie śródbłonka rogówki. Zgodnie z dokumentem miejscowe i/lub systemowe antybiotyki, steroidy i immunosupresanty są często przepisywane po operacji, nie wymieniono jednak konkretnych preparatów.

Rekomendacje refundacyjne

Nie odnaleziono rekomendacji refundacyjnych dotyczących stosowania preparatów zawierających substancje azatiopryna, ewerolimus, kwas mykofenolowy, syrolimus, takrolimus w stanach po przeszczepie.

Ocena kosztów

Dane dotyczące przeciętnego dawkowania odnaleziono jedynie dla takrolimusu w przeszczepie rogówki wysokiego ryzyka. Na podstawie tych danych oraz liczebności populacji na podstawie danych POLTRANSPLANT oszacowano roczny koszt z perspektywy NFZ na poziomie 7 105 721,43 PLN, a z perspektywy wspólnej na poziomie 9 800 383,13 PLN. Zgodnie z opinią eksperta dawkowanie ocenianych leków jest określone indywidualnie. Nie odnaleziono innych źródeł mówiących o przeciętnym dawkowaniu pozostałych poza takrolimusem ocenianych interwencji i z racji tego odstąpiono od obliczenia wpływu na budżet płatnika refundacji pozostałych ocenianych interwencji.

8.2. Przesłanki finansowania podane w stanowiskach eksperckich

Ekspert kliniczny, ankietowany przez Agencję, uważa że kwas mykofenolowy, azatiopryna, sirolimus i takrolimus powinny być dalej finansowane ze środków publicznych we wskazaniu: stan po przeszczepieniu kończyny, rogówki, tkanek lub komórek. Jednocześnie zgłosił wątpliwości co do dalszej refundacji ewerolimusu w ocenianym wskazaniu.

9. Załączniki

9.1. Strategie wyszukiwania publikacji

Tabela 22. Strategia wyszukiwania – Pubmed (wyszukiwanie pod kątem przeglądów systematycznych)

Numer	Zapytanie	Liczba
1.	Search "Cell Transplantation"[Mesh]	74896
2.	Search "Tissue Transplantation"[Mesh]	167141
3.	Search "Corneal Transplantation"[Mesh]	13527
4.	Search "Hand Transplantation"[Mesh]	347
5.	Search "arm transplantation"	11
6.	Search "extremity transplantation"	34
7.	Search "limb transplantation"	117
8.	Search (#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7)	235187
9.	Search "Azathioprine"[Mesh]	13516
10.	Search "Mycophenolic Acid"[Mesh]	6611
11.	Search "Everolimus"[Mesh]	2774
12.	Search "Syrolimus"[Mesh]	14893
13.	Search "Tacrolimus"[Mesh]	13485
14.	Search (#9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13)	44079
15.	Search (#8 AND #14)	4511
16.	Search (((("Meta-Analysis" [Publication Type]) OR Meta-Analysis[Title/Abstract]) OR metaanalysis[Title/Abstract])	97634
17.	Search (((systematic[Title/Abstract]) AND ((Review[Title/Abstract]) OR "Review" [Publication Type])))	105981
18.	Search (#16 OR #17)	172231
19.	Search (#15 AND #18)	29

Tabela 23. Strategia wyszukiwania – Pubmed (wyszukiwanie pod kątem przeglądów RCT)

Numer	Zapytanie	Liczba
1.	Search "Cell Transplantation"[Mesh]	74896
2.	Search "Tissue Transplantation"[Mesh]	167141
3.	Search "Corneal Transplantation"[Mesh]	13527
4.	Search "Hand Transplantation"[Mesh]	347
5.	Search "arm transplantation"	11
6.	Search "extremity transplantation"	34
7.	Search "limb transplantation"	117
8.	Search (#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7)	235187
9.	Search "Azathioprine"[Mesh]	13516
10.	Search "Mycophenolic Acid"[Mesh]	6611
11.	Search "Everolimus"[Mesh]	2774
12.	Search "Syrolimus"[Mesh]	14893
13.	Search "Tacrolimus"[Mesh]	13485
14.	Search (#9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13)	44079
15.	Search (#8 AND #14)	4511
16.	Search (((((((study* OR trial* OR trail* OR experiment*[Title/Abstract]))) AND ((control OR random* OR blind* OR mask*[Title/Abstract]))) OR (("Randomized Controlled Trial" [Publication Type] OR "Randomized Controlled Trials as Topic"[Mesh] OR "Controlled Clinical Trial"))))	2338673
17.	Search (#15 AND #16)	1195

Tabela 24. Strategia wyszukiwania – Embase (wyszukiwanie pod kątem przeglądów systematycznych)

Numer	Zapytanie	Liczba
-------	-----------	--------

Numer	Zapytanie	Liczba
1.	Cell Transplantation.mp.	132783
2.	Tissue Transplantation.mp.	6413
3.	Corneal Transplantation.mp.	2199
4.	Hand Transplantation.mp.	423
5.	arm transplantation.mp.	16
6.	extremity transplantation.mp.	39
7.	limb transplantation.mp.	178
8.	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7	141042
9.	Azathioprine.mp.	69255
10.	Mycophenolic Acid.mp.	45835
11.	Everolimus.mp.	18913
12.	Syrolimus.mp.	11953
13.	Tacrolimus.mp.	61636
14.	9 or 10 or 11 or 12 or 13	154331
15.	8 and 14	9931
16.	limit 15 to (meta analysis or systematic review)	94

Tabela 25. Strategia wyszukiwania – Embase (wyszukiwanie pod kątem przeglądów RCT)

Numer	Zapytanie	Liczba
1.	Cell Transplantation.mp.	132783
2.	Tissue Transplantation.mp.	6413
3.	Corneal Transplantation.mp.	2199
4.	Hand Transplantation.mp.	423
5.	arm transplantation.mp.	16
6.	extremity transplantation.mp.	39
7.	limb transplantation.mp.	178
8.	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7	141042
9.	Azathioprine.mp.	69255
10.	Mycophenolic Acid.mp.	45835
11.	Everolimus.mp.	18913
12.	Syrolimus.mp.	11953
13.	Tacrolimus.mp.	61636
14.	9 or 10 or 11 or 12 or 13	154331
15.	8 and 14	9931
16.	limit 15 to randomized controlled trial	128
17.	16 and Journal: Conference Abstract.sa_pubt.	5
18.	16 not 17	123

Tabela 26. Strategia wyszukiwania – Cochrane Library (wyszukiwanie pod kątem przeglądów systematycznych)

Numer	Zapytanie	Liczba
1.	Cell Transplantation	3957
2.	Tissue Transplantation	226
3.	Corneal Transplantation	192
4.	Hand Transplantation	4
5.	arm transplantation	13
6.	extremity transplantation	0
7.	limb transplantation	1
8.	#1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6 or #7	4367
9.	Azathioprine	2582

Numer	Zapytanie	Liczba
10.	Mycophenolic Acid	1959
11.	Everolimus	1412
12.	Syrolimus	2236
13.	Tacrolimus	2913
14.	#9 or #10 or #11 or #12 or #13	8254
15.	#8 and #14	150
16.	#15 in Cochrane Reviews	22
17.	#15 in Other Reviews	0

Tabela 27. Strategia wyszukiwania – Cochrane Library (wyszukiwanie pod kątem RCT)

Numer	Zapytanie	Liczba
1.	Cell Transplantation	3957
2.	Tissue Transplantation	226
3.	Corneal Transplantation	192
4.	Hand Transplantation	4
5.	arm transplantation	13
6.	extremity transplantation	0
7.	limb transplantation	1
8.	#1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6 or #7	4367
9.	Azathioprine	2583
10.	Mycophenolic Acid	1959
11.	Everolimus	
12.	Syrolimus	2236
13.	Tacrolimus	2913
14.	#9 or #10 or #11 or #12 or #13	8255
15.	#8 and #14	150
16.	#15 in Trials	127

9.2. Zestawienie informacji dotyczących finansowania w Polsce wybranych interwencji stosowanych w stanach po przeszczepie

Tabela 28. Zestawienie informacji dotyczących finansowania w Polsce substancji azatiopryna, cyklosporyna, kwas mykofenolowy, ewerolimus, mykofenolan mofetylu, prednizon, syrolimus, takrolimus, na podstawie zał. 1A do OBWIESZCZENIE MINISTRA ZDROWIA z dnia 25 kwietnia 2016 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 maja 2016 r. - Leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Kod EAN	UCZ [zł]	CD [zł]	WLF [zł]	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestacyjnych objętych refundacją	PO	WDŚ [zł]
Azatiopryna									
Azathioprine VIS, tabl., 50 mg	50 szt. (1 sło k po 50 szt.)	5909990232819	22,03	29,1	29,1	Nowotwory złośliwe	x	bezpłatny	0
Azathioprine VIS, tabl., 50 mg	50 szt. (1 sło k po 50 szt.)	5909990232819	22,03	29,1	29,1	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	nieswoiste zapalenie jelit inne niż o podłożu autoimmunizacyjnym - u dzieci do 18 roku życia; nefropatia IgA inna niż o podłożu autoimmunizacyjnym - u dzieci do 18 roku życia; zapalenie naczyń inne niż o podłożu autoimmunizacyjnym - u dzieci do 18 roku życia; choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL; stan po przeszczepie kończyny, rogówki, tkanek lub komórek; sarkoidoza; śródmiąższowe zapalenie płuc - w przypadkach innych niż określone w ChPL; ziarniniakowe choroby płuc - w przypadkach innych niż określone w ChPL	ryczałt	3,2
Azathioprine VIS, tabl., 50 mg	30 szt. (1 sło k po 30 szt.)	5909990232826	13,61	18,57	17,46	Nowotwory złośliwe	x	bezpłatny	1,11
Azathioprine VIS, tabl., 50 mg	30 szt. (1 sło k po 30 szt.)	5909990232826	13,61	18,57	17,46	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	nieswoiste zapalenie jelit inne niż o podłożu autoimmunizacyjnym - u dzieci do 18 roku życia; nefropatia IgA inna niż o podłożu autoimmunizacyjnym - u dzieci do 18 roku życia; zapalenie naczyń inne niż o podłożu autoimmunizacyjnym - u dzieci do 18 roku życia; choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL; stan po przeszczepie kończyny, rogówki, tkanek lub komórek; sarkoidoza; śródmiąższowe zapalenie płuc - w przypadkach innych niż określone w ChPL; ziarniniakowe choroby płuc - w przypadkach innych niż określone w ChPL	ryczałt	4,31
Imuran, tabl. powl., 50 mg	100 szt. (4 blist.po 25 szt.)	5909990277810	50,11	61,75	58,2	Nowotwory złośliwe	x	bezpłatny	3,55
Imuran, tabl. powl., 50 mg	100 szt. (4 blist.po 25 szt.)	5909990277810	50,11	61,75	58,2	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	nieswoiste zapalenie jelit inne niż o podłożu autoimmunizacyjnym - u dzieci do 18 roku życia; nefropatia IgA inna niż o podłożu autoimmunizacyjnym - u dzieci do 18 roku życia; zapalenie naczyń inne niż o podłożu autoimmunizacyjnym - u dzieci do 18 roku życia; choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL; stan po przeszczepie kończyny, rogówki, tkanek lub komórek; sarkoidoza; śródmiąższowe zapalenie płuc - w przypadkach innych niż określone w ChPL; ziarniniakowe choroby płuc - w przypadkach innych niż określone w ChPL	ryczałt	7,11
Cyklosporyna									
Cyclaid, kaps. miękkie, 25 mg	50 szt.	5909990787289	53,95	67,13	67,03	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień	choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL; zespół Alporta z białkomoczem u dzieci do 18 roku życia; anemia aplastyczna u dzieci do 18 roku życia; nieswoiste zapalenie jelit u	ryczałt	3,3

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Kod EAN	UCZ [zł]	CD [zł]	WLF [zł]	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestacyjnych objętych refundacją	PO	WDS [zł]
						wydania decyzji	dzieci do 18 roku życia; aplazja lub hipoplazja szpiku kostnego; białaczka z dużych granulanych limfocytów T; wybiórcza aplazja układu czerwokrwińkowego; zespół aktywacji makrofagów; zespół hemofagocytowy; małopłytkowość oporna na leczenie; zespół mielodysplastyczny - leczenie paliatywne; stan po przeszczepie kończyny, rogówki, tkanek lub komórek		
Cyclaid, kaps. miękkie, 50 mg	50 szt.	5909990787357	113,89	134,06	134,06	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL; zespół Alporta z białkomoczem u dzieci do 18 roku życia; anemia aplastyczna u dzieci do 18 roku życia; nieswoiste zapalenie jelit u dzieci do 18 roku życia; aplazja lub hipoplazja szpiku kostnego; białaczka z dużych granulanych limfocytów T; wybiórcza aplazja układu czerwokrwińkowego; zespół aktywacji makrofagów; zespół hemofagocytowy; małopłytkowość oporna na leczenie; zespół mielodysplastyczny - leczenie paliatywne; stan po przeszczepie kończyny, rogówki, tkanek lub komórek	ryczałt	3,2
Cyclaid, kaps. miękkie, 100 mg	50 szt.	5909990787463	238,09	268,47	268,12	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL; zespół Alporta z białkomoczem u dzieci do 18 roku życia; anemia aplastyczna u dzieci do 18 roku życia; nieswoiste zapalenie jelit u dzieci do 18 roku życia; aplazja lub hipoplazja szpiku kostnego; białaczka z dużych granulanych limfocytów T; wybiórcza aplazja układu czerwokrwińkowego; zespół aktywacji makrofagów; zespół hemofagocytowy; małopłytkowość oporna na leczenie; zespół mielodysplastyczny - leczenie paliatywne; stan po przeszczepie kończyny, rogówki, tkanek lub komórek	ryczałt	3,55
Equoral, kaps. elastyczne, 25 mg	50 szt. (5 blist.po 10 szt.)	5909990946426	54	67,18	67,03	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL; zespół Alporta z białkomoczem u dzieci do 18 roku życia; anemia aplastyczna u dzieci do 18 roku życia; nieswoiste zapalenie jelit u dzieci do 18 roku życia; aplazja lub hipoplazja szpiku kostnego; białaczka z dużych granulanych limfocytów T; wybiórcza aplazja układu czerwokrwińkowego; zespół aktywacji makrofagów; zespół hemofagocytowy; małopłytkowość oporna na leczenie; zespół mielodysplastyczny - leczenie paliatywne; stan po przeszczepie kończyny, rogówki, tkanek lub komórek	ryczałt	3,35
Equoral, kaps. elastyczne, 50 mg	50 szt. (5 blist.po 10 kaps.)	5909990946525	113,94	134,12	134,06	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL; zespół Alporta z białkomoczem u dzieci do 18 roku życia; anemia aplastyczna u dzieci do 18 roku życia; nieswoiste zapalenie jelit u dzieci do 18 roku życia; aplazja lub hipoplazja szpiku kostnego; białaczka z dużych granulanych limfocytów T; wybiórcza aplazja układu czerwokrwińkowego; zespół aktywacji makrofagów; zespół hemofagocytowy; małopłytkowość oporna na leczenie; zespół mielodysplastyczny - leczenie paliatywne; stan po przeszczepie kończyny, rogówki, tkanek lub komórek	ryczałt	3,26
Equoral, kaps.	50 szt. (5 blist.po 10 kaps.)	5909990946624	238,14	268,53	268,12	We wszystkich zarejestrowanych	choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL; zespół Alporta z białkomoczem u dzieci do 18 roku życia; anemia	ryczałt	3,61

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Kod EAN	UCZ [zł]	CD [zł]	WLF [zł]	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestacyjnych objętych refundacją	PO	WDŚ [zł]
elastyczne, 100 mg						wskazaniach na dzień wydania decyzji	aplastyczna u dzieci do 18 roku życia; nieswoiste zapalenie jelit u dzieci do 18 roku życia; aplazja lub hipoplazja szpiku kostnego; białaczka z dużych granulanych limfocytów T; wybiórcza aplazja układu czerwonych krwinek; zespół aktywacji makrofagów; zespół hemofagocytowy; małopłytkowość oporna na leczenie; zespół mielodysplastyczny - leczenie paliatywne; stan po przeszczepie kończyny, rogówki, tkanek lub komórek		
Equoral, roztwór doustny, 100 mg/ml	50 ml	5909990946716	277,56	311,23	311,23	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL; zespół Alporta z białkomoczem u dzieci do 18 roku życia; anemia aplastyczna u dzieci do 18 roku życia; nieswoiste zapalenie jelit u dzieci do 18 roku życia; aplazja lub hipoplazja szpiku kostnego; białaczka z dużych granulanych limfocytów T; wybiórcza aplazja układu czerwonych krwinek; zespół aktywacji makrofagów; zespół hemofagocytowy; małopłytkowość oporna na leczenie; zespół mielodysplastyczny - leczenie paliatywne; stan po przeszczepie kończyny, rogówki, tkanek lub komórek	ryczałt	3,2
Sandimmun Neoral, kaps. miękkie, 25 mg	50 szt.	5909990336616	82,97	97,60	67,03	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL; zespół Alporta z białkomoczem u dzieci do 18 roku życia; anemia aplastyczna u dzieci do 18 roku życia; nieswoiste zapalenie jelit u dzieci do 18 roku życia; aplazja lub hipoplazja szpiku kostnego; białaczka z dużych granulanych limfocytów T; wybiórcza aplazja układu czerwonych krwinek; zespół aktywacji makrofagów; zespół hemofagocytowy; małopłytkowość oporna na leczenie; zespół mielodysplastyczny - leczenie paliatywne; stan po przeszczepie kończyny, rogówki, tkanek lub komórek	ryczałt	33,77
Sandimmun Neoral, kaps. miękkie, 50 mg	50 szt.	5909990336715	150,52	172,53	134,06	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL; zespół Alporta z białkomoczem u dzieci do 18 roku życia; anemia aplastyczna u dzieci do 18 roku życia; nieswoiste zapalenie jelit u dzieci do 18 roku życia; aplazja lub hipoplazja szpiku kostnego; białaczka z dużych granulanych limfocytów T; wybiórcza aplazja układu czerwonych krwinek; zespół aktywacji makrofagów; zespół hemofagocytowy; małopłytkowość oporna na leczenie; zespół mielodysplastyczny - leczenie paliatywne; stan po przeszczepie kończyny, rogówki, tkanek lub komórek	ryczałt	41,67
Sandimmun Neoral, kaps. miękkie, 100 mg	50 szt.	5909990336814	301,32	334,87	268,12	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL; zespół Alporta z białkomoczem u dzieci do 18 roku życia; anemia aplastyczna u dzieci do 18 roku życia; nieswoiste zapalenie jelit u dzieci do 18 roku życia; aplazja lub hipoplazja szpiku kostnego; białaczka z dużych granulanych limfocytów T; wybiórcza aplazja układu czerwonych krwinek; zespół aktywacji makrofagów; zespół hemofagocytowy; małopłytkowość oporna na leczenie; zespół mielodysplastyczny - leczenie paliatywne; stan po przeszczepie kończyny, rogówki, tkanek lub komórek	ryczałt	69,95

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Kod EAN	UCZ [zł]	CD [zł]	WLF [zł]	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestacyjnych objętych refundacją	PO	WDS [zł]
Sandimmun Neoral, roztwór doustny, 100 mg/ml	but. 50 ml	5909990336913	359,01	396,75	311,23	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL; zespół Alporta z białkomoczem u dzieci do 18 roku życia; anemia aplastyczna u dzieci do 18 roku życia; nieswoiste zapalenie jelit u dzieci do 18 roku życia; aplazja lub hipoplazja szpiku kostnego; białaczka z dużych granularnych limfocytów T; wybiórcza aplazja układu czerwonych krwi; zespół aktywacji makrofagów; zespół hemofagocytowy; małopłytkowość oporna na leczenie; zespół mielodysplastyczny - leczenie paliatywne; stan po przeszczepie kończyny, rogówki, tkanek lub komórek	ryczałt	88,72
Sandimmun Neoral, kaps. miękkie, 10 mg	60 szt.	5909990406111	46,72	55,86	32,17	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL; zespół Alporta z białkomoczem u dzieci do 18 roku życia; anemia aplastyczna u dzieci do 18 roku życia; nieswoiste zapalenie jelit u dzieci do 18 roku życia; aplazja lub hipoplazja szpiku kostnego; białaczka z dużych granularnych limfocytów T; wybiórcza aplazja układu czerwonych krwi; zespół aktywacji makrofagów; zespół hemofagocytowy; małopłytkowość oporna na leczenie; zespół mielodysplastyczny - leczenie paliatywne; stan po przeszczepie kończyny, rogówki, tkanek lub komórek	ryczałt	26,89
Kwas mykofenolowy									
Myfortic 180 mg powlekane tabletki dojelitowe, tabl. dojel., 180 mg	120 szt. (12 blist.po 10 szt.)	5909990219797	352,5	389,43	293,96	Stan po przeszczepie narządu unaczynionego bądź szp ku	stan po przeszczepie kończyny, rogówki, tkanek lub komórek	ryczałt	98,67
Myfortic 360 mg powlekane tabletki dojelitowe, tabl. dojel., 360 mg	120 szt. (12 blist.po 10 szt.)	5909990219209	710,73	772,38	587,93	Stan po przeszczepie narządu unaczynionego bądź szp ku	stan po przeszczepie kończyny, rogówki, tkanek lub komórek	ryczałt	187,65
Ewerolimus									
Certican, tabl., 0,5 mg	60 szt. (6 blist. po 10 szt.)	5909990211357	848,89	926,11	926,11	Stan po przeszczepie narządu unaczynionego bądź szp ku	stan po przeszczepie kończyny, rogówki, tkanek lub komórek	ryczałt	3,2
Certican tabletki, tabl., 0,25 mg	60 szt. (6 blist.po 10 szt.)	5909990211654	407,46	451,47	451,47	Stan po przeszczepie narządu unaczynionego bądź szp ku	stan po przeszczepie kończyny, rogówki, tkanek lub komórek	ryczałt	3,2
Certican tabletki, tabl., 0,75 mg	60 szt. (6 blist.po 10 szt.)	5909990211845	1273,61	1382,5	1382,5	Stan po przeszczepie narządu unaczynionego bądź szp ku	stan po przeszczepie kończyny, rogówki, tkanek lub komórek	ryczałt	3,2
Mykofenolan mofetylu									

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Kod EAN	UCZ [zł]	CD [zł]	WLF [zł]	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestacyjnych objętych refundacją	PO	WDS [zł]
CellCept, tabl., 500 mg	50 szt.	5909990707515	216	244,97	244,97	Stan po przeszczepie narządu unaczynionego bądź szp ku	steroidozależny zespół nerczycowy; cyklosporynozależny zespół nerczycowy; nefropatia toczniowa; zapalenie naczyń; toczeń rumieniowaty układowy; twardzina układowa; stan po przeszczepie kończyny, rogówki, tkanek lub komórek ; neuropatia zapalna; miopatia zapalna; steroidooporny zespół nerczycowy; nefropatia IgA; choroby autoimmunizacyjne u pacjentów z niedoborami odporności; cytopenie w przebiegu autoimmunizacyjnego zespołu limfoproliferacyjnego	ryczałt	3,2
CellCept, kaps. twarde, 250 mg	100 szt.	5909990707614	216	244,97	244,97	Stan po przeszczepie narządu unaczynionego bądź szp ku	steroidozależny zespół nerczycowy; cyklosporynozależny zespół nerczycowy; nefropatia toczniowa; zapalenie naczyń; toczeń rumieniowaty układowy; twardzina układowa; stan po przeszczepie kończyny, rogówki, tkanek lub komórek ; neuropatia zapalna; miopatia zapalna; steroidooporny zespół nerczycowy; nefropatia IgA; choroby autoimmunizacyjne u pacjentów z niedoborami odporności; cytopenie w przebiegu autoimmunizacyjnego zespołu limfoproliferacyjnego	ryczałt	3,2
CellCept, proszek do sporządzania zawiesiny doustnej, 1 g/5 ml	110 g (175 ml)	5909990980918	302,34	337,9	337,9	Stan po przeszczepie narządu unaczynionego bądź szp ku	steroidozależny zespół nerczycowy; cyklosporynozależny zespół nerczycowy; nefropatia toczniowa; zapalenie naczyń; toczeń rumieniowaty układowy; twardzina układowa; stan po przeszczepie kończyny, rogówki, tkanek lub komórek ; neuropatia zapalna; miopatia zapalna; steroidooporny zespół nerczycowy; nefropatia IgA; choroby autoimmunizacyjne u pacjentów z niedoborami odporności; cytopenie w przebiegu autoimmunizacyjnego zespołu limfoproliferacyjnego	ryczałt	3,2
Mycophenolate Mofetil Accord, tabl. powł., 500 mg	50 szt.	5909990750993	108	131,57	131,57	Stan po przeszczepie narządu unaczynionego bądź szp ku	steroidozależny zespół nerczycowy; cyklosporynozależny zespół nerczycowy; nefropatia toczniowa; zapalenie naczyń; toczeń rumieniowaty układowy; twardzina układowa; stan po przeszczepie kończyny, rogówki, tkanek lub komórek ; neuropatia zapalna; miopatia zapalna; steroidooporny zespół nerczycowy; nefropatia IgA; choroby autoimmunizacyjne u pacjentów z niedoborami odporności; cytopenie w przebiegu autoimmunizacyjnego zespołu limfoproliferacyjnego	ryczałt	3,2
Mycophenolate Mofetil Accord, kaps. twarde, 250 mg	100 szt.	5909990754472	108	131,57	131,57	Stan po przeszczepie narządu unaczynionego bądź szp ku	steroidozależny zespół nerczycowy; cyklosporynozależny zespół nerczycowy; nefropatia toczniowa; zapalenie naczyń; toczeń rumieniowaty układowy; twardzina układowa; stan po przeszczepie kończyny, rogówki, tkanek lub komórek ; neuropatia zapalna; miopatia zapalna; steroidooporny zespół nerczycowy; nefropatia IgA; choroby autoimmunizacyjne u pacjentów z niedoborami odporności; cytopenie w przebiegu autoimmunizacyjnego zespołu limfoproliferacyjnego	ryczałt	3,2
Mycophenolate mofetil Apotex, kaps.	100 szt. (10 blist.po 10 szt.)	5909990718375	215,46	244,4	244,4	Stan po przeszczepie narządu unaczynionego bądź	steroidozależny zespół nerczycowy; cyklosporynozależny zespół nerczycowy; nefropatia toczniowa; zapalenie naczyń; toczeń rumieniowaty układowy; twardzina układowa; stan po	ryczałt	3,2

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Kod EAN	UCZ [zł]	CD [zł]	WLF [zł]	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestacyjnych objętych refundacją	PO	WDS [zł]
twarde, 250 mg						szp ku	przeszczepienie kończyny, rogówki, tkanek lub komórek; neuropatia zapalna; miopatia zapalna; steroidooporny zespół nerczycowy; nefropatia IgA; choroby autoimmunizacyjne u pacjentów z niedoborami odporności; cytopenie w przebiegu autoimmunizacyjnego zespołu limfoproliferacyjnego		
Mycophenolate mofetil Apotex, tabl. powl., 500 mg	50 szt. (5 blist.po 10 szt.)	5909990718405	215,46	244,4	244,4	Stan po przeszczepie narządu unaczynionego bądź szp ku	steroidozależny zespół nerczycowy; cyklosporynozależny zespół nerczycowy; nefropatia toczniowa; zapalenie naczyń; toczeń rumieniowaty układowy; twardzina układowa; stan po przeszczepienie kończyny, rogówki, tkanek lub komórek; neuropatia zapalna; miopatia zapalna; steroidooporny zespół nerczycowy; nefropatia IgA; choroby autoimmunizacyjne u pacjentów z niedoborami odporności; cytopenie w przebiegu autoimmunizacyjnego zespołu limfoproliferacyjnego	ryczałt	3,2
Mycophenolate mofetil Sandoz 500 mg tabletki powlekane, tabl. powl., 500 mg	50 szt.	5909990715268	140,4	165,59	165,59	Stan po przeszczepie narządu unaczynionego bądź szp ku	steroidozależny zespół nerczycowy; cyklosporynozależny zespół nerczycowy; nefropatia toczniowa; zapalenie naczyń; toczeń rumieniowaty układowy; twardzina układowa; stan po przeszczepienie kończyny, rogówki, tkanek lub komórek; neuropatia zapalna; miopatia zapalna; steroidooporny zespół nerczycowy; nefropatia IgA; choroby autoimmunizacyjne u pacjentów z niedoborami odporności; cytopenie w przebiegu autoimmunizacyjnego zespołu limfoproliferacyjnego	ryczałt	3,2
Mycophenolate mofetil Stada, kaps., 250 mg	100 szt.	5909990807703	137,16	162,19	162,19	Stan po przeszczepie narządu unaczynionego bądź szp ku	steroidozależny zespół nerczycowy; cyklosporynozależny zespół nerczycowy; nefropatia toczniowa; zapalenie naczyń; toczeń rumieniowaty układowy; twardzina układowa; stan po przeszczepienie kończyny, rogówki, tkanek lub komórek; neuropatia zapalna; miopatia zapalna; steroidooporny zespół nerczycowy; nefropatia IgA; choroby autoimmunizacyjne u pacjentów z niedoborami odporności; cytopenie w przebiegu autoimmunizacyjnego zespołu limfoproliferacyjnego	ryczałt	3,2
Mycophenolate mofetil Stada, tabl. powl., 500 mg	50 szt.	5909990807741	137,16	162,19	162,19	Stan po przeszczepie narządu unaczynionego bądź szp ku	steroidozależny zespół nerczycowy; cyklosporynozależny zespół nerczycowy; nefropatia toczniowa; zapalenie naczyń; toczeń rumieniowaty układowy; twardzina układowa; stan po przeszczepienie kończyny, rogówki, tkanek lub komórek; neuropatia zapalna; miopatia zapalna; steroidooporny zespół nerczycowy; nefropatia IgA; choroby autoimmunizacyjne u pacjentów z niedoborami odporności; cytopenie w przebiegu autoimmunizacyjnego zespołu limfoproliferacyjnego	ryczałt	3,2
Myfenax, kaps. twarde, 250 mg	100 kaps.	5909990638185	214,92	243,84	243,84	Stan po przeszczepie narządu unaczynionego bądź szp ku	steroidozależny zespół nerczycowy; cyklosporynozależny zespół nerczycowy; nefropatia toczniowa; zapalenie naczyń; toczeń rumieniowaty układowy; twardzina układowa; stan po przeszczepienie kończyny, rogówki, tkanek lub komórek; neuropatia zapalna; miopatia zapalna; steroidooporny zespół nerczycowy; nefropatia IgA; choroby autoimmunizacyjne u	ryczałt	3,2

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Kod EAN	UCZ [zł]	CD [zł]	WLF [zł]	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestacyjnych objętych refundacją	PO	WDS [zł]
							pacjentów z niedoborami odporności; cytopenie w przebiegu autoimmunizacyjnego zespołu limfoproliferacyjnego		
Myfenax, tabl. powł., 500 mg	50 tabl.	5909990638208	214,92	243,84	243,84	Stan po przeszczepie narządu unaczynionego bądź szpiku	steroidozależny zespół nerczycowy; cyklosporynozależny zespół nerczycowy; nefropatia toczniowa; zapalenie naczyń; toczeń rumieniowaty układowy; twardzina układowa; stan po przeszczepie kończyny, rogówki, tkanek lub komórek ; neuropatia zapalna; miopatia zapalna; steroidooporny zespół nerczycowy; nefropatia IgA; choroby autoimmunizacyjne u pacjentów z niedoborami odporności; cytopenie w przebiegu autoimmunizacyjnego zespołu limfoproliferacyjnego	ryczałt	3,2
Prednizon									
Encorton, tabl., 1 mg	20 szt.	5909990170616	7,56	8,32	1,18	Nowotwory złośliwe	x	bezpłatny	7,14
Encorton, tabl., 1 mg	20 szt.	5909990170616	7,56	8,32	1,18	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	eozynofilowe zapalenie jelit u dzieci do 18 roku życia; miastenia; zespół miasteniczny; miopatia zapalna; neuropatia zapalna (z wyjątkiem zespołu Guillaina - Barrego); obturacyjne choroby płuc - w przypadkach innych niż określone w ChPL; choroby autoimmunizacyjne - w przypadkach innych niż określone w ChPL; stan po przeszczepie narządu, kończyny, tkanek, komórek lub szpiku	ryczałt	8,32
Encorton, tabl., 5 mg	20 szt.	5909990297016	9,72	12,09	5,92	Nowotwory złośliwe	x	bezpłatny	6,17
Encorton, tabl., 5 mg	20 szt.	5909990297016	9,72	12,09	5,92	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	eozynofilowe zapalenie jelit u dzieci do 18 roku życia; miastenia; zespół miasteniczny; miopatia zapalna; neuropatia zapalna (z wyjątkiem zespołu Guillaina - Barrego); obturacyjne choroby płuc - w przypadkach innych niż określone w ChPL; choroby autoimmunizacyjne - w przypadkach innych niż określone w ChPL; stan po przeszczepie narządu, kończyny, tkanek, komórek lub szpiku	ryczałt	9,37
Encorton, tabl., 10 mg	20 szt.	5909990405329	16,2	20,34	11,84	Nowotwory złośliwe	x	bezpłatny	8,5
Encorton, tabl., 10 mg	20 szt.	5909990405329	16,2	20,34	11,84	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	eozynofilowe zapalenie jelit u dzieci do 18 roku życia; miastenia; zespół miasteniczny; miopatia zapalna; neuropatia zapalna (z wyjątkiem zespołu Guillaina - Barrego); obturacyjne choroby płuc - w przypadkach innych niż określone w ChPL; choroby autoimmunizacyjne - w przypadkach innych niż określone w ChPL; stan po przeszczepie narządu, kończyny, tkanek, komórek lub szpiku	ryczałt	11,7
Encorton, tabl., 20 mg	20 szt.	5909990405428	21,6	27,95	23,68	Nowotwory złośliwe	x	bezpłatny	4,27
Encorton, tabl., 20	20 szt.	5909990405428	21,6	27,95	23,68	We wszystkich zarejestrowanych	eozynofilowe zapalenie jelit u dzieci do 18 roku życia; miastenia; zespół miasteniczny; miopatia zapalna; neuropatia zapalna (z	ryczałt	8,54

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Kod EAN	UCZ [zł]	CD [zł]	WLF [zł]	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestacyjnych objętych refundacją	PO	WDS [zł]
mg						wskazaniach na dzień wydania decyzji	wyjątkiem zespołu Guillaina - Barrego); obturacyjne choroby płuc - w przypadkach innych niż określone w ChPL; choroby autoimmunizacyjne - w przypadkach innych niż określone w ChPL; stan po przeszczepie narządu, kończyny, tkanek, komórek lub szpiku		
Encorton, tabl., 5 mg	100 szt.	5909990641192	22,45	29,6	29,6	Nowotwory złośliwe	x	bezpłatny	0
Encorton, tabl., 5 mg	100 szt.	5909990641192	22,45	29,6	29,6	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	eozynofilowe zapalenie jelit u dzieci do 18 roku życia	ryczałt	5,33
Sirolimus									
Rapamune, roztwór doustny, 1 mg/ml	60 ml (but.+30 strzyk.)	5909990893645	937,18	1020,77	1018,3	Stan po przeszczepie narządu unaczynionego bądź szpiku	stan po przeszczepie kończyny, rogówki, tkanek lub komórek; stwardnienie guzowate; limfangioleiomiomatoza; nowotwór z epitheloidalnych komórek przynaczyniowych; cytopenie w przebiegu autoimmunizacyjnego zespołu limfoproliferacyjnego - oporne na stosowanie steroidów lub przy zbyt nasilonych objawach niepożądanych przewlekłej steroidoterapii w wysokich dawkach; zespół gumiatych zmian barwnikowych	ryczałt	5,67
Rapamune, tabl. draż., 1 mg	30 szt.	5909990985210	461,47	509,15	509,15	Stan po przeszczepie narządu unaczynionego bądź szpiku	stan po przeszczepie kończyny, rogówki, tkanek lub komórek; stwardnienie guzowate; limfangioleiomiomatoza; nowotwór z epitheloidalnych komórek przynaczyniowych; cytopenie w przebiegu autoimmunizacyjnego zespołu limfoproliferacyjnego - oporne na stosowanie steroidów lub przy zbyt nasilonych objawach niepożądanych przewlekłej steroidoterapii w wysokich dawkach; zespół gumiatych zmian barwnikowych	ryczałt	3,2
Takrolimus									
Advagraf, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 0,5 mg	30 szt.	5909990051052	54,83	67,80	64,39	Stan po przeszczepie narządu unaczynionego bądź szpiku	stan po przeszczepie kończyny, rogówki, tkanek lub komórek; miastenia; idiopatyczny zespół nerczycowy - w przypadku nietolerancji cyklosporyny lub oporności na cyklosporynę; toczniowe zapalenie nerek - w przypadku nietolerancji cyklosporyny lub oporności na cyklosporynę	ryczałt	6,61
Advagraf, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 1 mg	30 szt.	5909990051076	109,64	129,35	128,77	Stan po przeszczepie narządu unaczynionego bądź szpiku	stan po przeszczepie kończyny, rogówki, tkanek lub komórek; miastenia; idiopatyczny zespół nerczycowy - w przypadku nietolerancji cyklosporyny lub oporności na cyklosporynę; toczniowe zapalenie nerek - w przypadku nietolerancji cyklosporyny lub oporności na cyklosporynę	ryczałt	3,78
Advagraf, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 5 mg	30 szt.	5909990051137	587,76	643,98	643,85	Stan po przeszczepie narządu unaczynionego bądź szpiku	stan po przeszczepie kończyny, rogówki, tkanek lub komórek; miastenia; idiopatyczny zespół nerczycowy - w przypadku nietolerancji cyklosporyny lub oporności na cyklosporynę; toczniowe zapalenie nerek - w przypadku nietolerancji cyklosporyny lub oporności na cyklosporynę	ryczałt	3,33

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Kod EAN	UCZ [zł]	CD [zł]	WLF [zł]	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestacyjnych objętych refundacją	PO	WDŚ [zł]
Advagraf, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 3 mg	30 szt.	5909990699957	347,9	386,39	386,31	Stan po przeszczepie narządu unaczynionego bądź szp ku	stan po przeszczepie kończyny, rogówki, tkanek lub komórek; miastenia; idiopatyczny zespół nerczycowy - w przypadku nietolerancji cyklosporyny lub oporności na cyklosporynę; toczniowe zapalenie nerek - w przypadku nietolerancji cyklosporyny lub oporności na cyklosporynę	ryczałt	3,28
Cidimus, kaps. twarde, 0,5 mg	30 szt.	5909990783489	74,41	88,36	64,39	Stan po przeszczepie narządu unaczynionego bądź szp ku	stan po przeszczepie kończyny, rogówki, tkanek lub komórek; miastenia; idiopatyczny zespół nerczycowy - w przypadku nietolerancji cyklosporyny lub oporności na cyklosporynę; toczniowe zapalenie nerek - w przypadku nietolerancji cyklosporyny lub oporności na cyklosporynę	ryczałt	27,17
Cidimus, kaps. twarde, 5 mg	30 szt.	5909990783533	729	792,27	643,85	Stan po przeszczepie narządu unaczynionego bądź szp ku	stan po przeszczepie kończyny, rogówki, tkanek lub komórek; miastenia; idiopatyczny zespół nerczycowy - w przypadku nietolerancji cyklosporyny lub oporności na cyklosporynę; toczniowe zapalenie nerek - w przypadku nietolerancji cyklosporyny lub oporności na cyklosporynę	ryczałt	151,62
Cidimus, kaps. twarde, 1 mg	30 szt.	5909990783571	140,4	161,65	128,77	Stan po przeszczepie narządu unaczynionego bądź szp ku	stan po przeszczepie kończyny, rogówki, tkanek lub komórek; miastenia; idiopatyczny zespół nerczycowy - w przypadku nietolerancji cyklosporyny lub oporności na cyklosporynę; toczniowe zapalenie nerek - w przypadku nietolerancji cyklosporyny lub oporności na cyklosporynę	ryczałt	36,08
Envarsus, tabl. o przedł. uwalnianiu, 0,75 mg	30 szt.	5909991192709	117,47	137,98	137,97	Stan po przeszczepie narządu unaczynionego bądź szp ku	x	ryczałt	3,21
Envarsus, tabl. o przedł. uwalnianiu, 1 mg	30 szt.	5909991192730	156,63	181,05	181,05	Stan po przeszczepie narządu unaczynionego bądź szp ku	x	ryczałt	3,2
Envarsus, tabl. o przedł. uwalnianiu, 1 mg	90 szt.	5909991192754	469,92	518,19	518,19	Stan po przeszczepie narządu unaczynionego bądź szp ku	x	ryczałt	3,2
Envarsus, tabl. o przedł. uwalnianiu, 4 mg	30 szt.	5909991192761	626,57	686,76	686,76	Stan po przeszczepie narządu unaczynionego bądź szp ku	x	ryczałt	3,66
Prograf, kaps. twarde, 1 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909990447213	109,64	129,35	128,77	Stan po przeszczepie narządu unaczynionego bądź szp ku	stan po przeszczepie kończyny, rogówki, tkanek lub komórek; miastenia; idiopatyczny zespół nerczycowy - w przypadku nietolerancji cyklosporyny lub oporności na cyklosporynę; toczniowe zapalenie nerek - w przypadku nietolerancji cyklosporyny lub oporności na cyklosporynę	ryczałt	3,78

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Kod EAN	UCZ [zł]	CD [zł]	WLF [zł]	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestacyjnych objętych refundacją	PO	WDS [zł]
Prograf, kaps. twarde, 5 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909990447312	587,76	643,98	643,85	Stan po przeszczepie narządu unaczynionego bądź szp ku	stan po przeszczepie kończyny, rogówki, tkanek lub komórek; miastenia; idiopatyczny zespół nerczycowy - w przypadku nietolerancji cyklosporyny lub oporności na cyklosporynę; toczniowe zapalenie nerek - w przypadku nietolerancji cyklosporyny lub oporności na cyklosporynę	ryczałt	3,33
Prograf, kaps. twarde, 0,5 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909991148713	54,83	67,80	64,39	Stan po przeszczepie narządu unaczynionego bądź szp ku	stan po przeszczepie kończyny, rogówki, tkanek lub komórek; miastenia; idiopatyczny zespół nerczycowy - w przypadku nietolerancji cyklosporyny lub oporności na cyklosporynę; toczniowe zapalenie nerek - w przypadku nietolerancji cyklosporyny lub oporności na cyklosporynę	ryczałt	6,61
Tacni, kaps. twarde, 0,5 mg	30 szt.	5909990821006	51,57	64,38	64,38	Stan po przeszczepie narządu unaczynionego bądź szp ku	stan po przeszczepie kończyny, rogówki, tkanek lub komórek; miastenia; idiopatyczny zespół nerczycowy - w przypadku nietolerancji cyklosporyny lub oporności na cyklosporynę; toczniowe zapalenie nerek - w przypadku nietolerancji cyklosporyny lub oporności na cyklosporynę	ryczałt	3,2
Tacni, kaps. twarde, 1 mg	30 szt.	5909990821228	109,1	128,79	128,77	Stan po przeszczepie narządu unaczynionego bądź szp ku	stan po przeszczepie kończyny, rogówki, tkanek lub komórek; miastenia; idiopatyczny zespół nerczycowy - w przypadku nietolerancji cyklosporyny lub oporności na cyklosporynę; toczniowe zapalenie nerek - w przypadku nietolerancji cyklosporyny lub oporności na cyklosporynę	ryczałt	3,22
Tacni, kaps. twarde, 5 mg	30 szt.	5909990821280	587,76	643,98	643,85	Stan po przeszczepie narządu unaczynionego bądź szp ku	stan po przeszczepie kończyny, rogówki, tkanek lub komórek; miastenia; idiopatyczny zespół nerczycowy - w przypadku nietolerancji cyklosporyny lub oporności na cyklosporynę; toczniowe zapalenie nerek - w przypadku nietolerancji cyklosporyny lub oporności na cyklosporynę	ryczałt	3,33
Taliximun, kaps. twarde, 0,5 mg	30 szt.	5909990836857	51,55	64,36	64,36	Stan po przeszczepie narządu unaczynionego bądź szp ku	stan po przeszczepie kończyny, rogówki, tkanek lub komórek; miastenia; idiopatyczny zespół nerczycowy - w przypadku nietolerancji cyklosporyny lub oporności na cyklosporynę; toczniowe zapalenie nerek - w przypadku nietolerancji cyklosporyny lub oporności na cyklosporynę	ryczałt	3,2
Taliximun, kaps. twarde, 1 mg	30 szt.	5909990836888	109,09	128,77	128,77	Stan po przeszczepie narządu unaczynionego bądź szp ku	stan po przeszczepie kończyny, rogówki, tkanek lub komórek; miastenia; idiopatyczny zespół nerczycowy - w przypadku nietolerancji cyklosporyny lub oporności na cyklosporynę; toczniowe zapalenie nerek - w przypadku nietolerancji cyklosporyny lub oporności na cyklosporynę	ryczałt	3,2
Taliximun, kaps. twarde, 5 mg	30 szt.	5909990836949	538,92	592,69	592,69	Stan po przeszczepie narządu unaczynionego bądź szp ku	stan po przeszczepie kończyny, rogówki, tkanek lub komórek; miastenia; idiopatyczny zespół nerczycowy - w przypadku nietolerancji cyklosporyny lub oporności na cyklosporynę; toczniowe zapalenie nerek - w przypadku nietolerancji cyklosporyny lub oporności na cyklosporynę	ryczałt	3,2

Tabela 29. Zestawienie informacji dotyczących finansowania w Polsce substancji azatiopryna, everolimus, kwas mykofenolowy, prednizolon, prednizon, syrolimus, takrolimus, na podstawie zał. B do OBWIESZCZENIE MINISTRA ZDROWIA z dnia 25 kwietnia 2016 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 maja 2016 r. - Leki dostępne w ramach chemioterapii

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Kod EAN	UCZ [zł]	CHB [zł]	WLF [zł]	Zakres wskazań objętych refundacją	PO	WDŚ [zł]
Cyklosporyna								
Sandimmun, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 50 mg/ml	10 amp. po 1 m	5909990119813	118,80	124,74	124,74	C.10	bezpłatny	0

C.10. – wg ICD-10: D61 (inne niedokrwistości aplastyczne) z podkodami D61.0, D61.2, D61.2, D61.3, D61.8, D61.9, D76 (niektóre choroby dotyczące układu siateczkowo-śródbłonkowego i chłonnego) z podkodami D76.0, D76.1, D76.2 i D76.3, C80 (nowotwór złośliwy bez określenia jego umiejscowienia), C97 (nowotwory złośliwe niezależnych (pierwotnych) mnogich umiejscowień), D76.0 (histiocytoza z komórek Langerhansa niesklasyfikowana gdzie indziej), z D76.1

B.53. – leczenie wysoko zróżnicowanego nowotworu neuroendokrynnego trzustki (ICD-10 C25.4)

Tabela 30. Zestawienie informacji dotyczących finansowania w Polsce substancji azatiopryna, everolimus, kwas mykofenolowy, prednizolon, prednizon, syrolimus, takrolimus, na podstawie zał. B do OBWIESZCZENIE MINISTRA ZDROWIA z dnia 25 kwietnia 2016 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 maja 2016 r. - Leki dostępne w ramach programu lekowego

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Kod EAN	UCZ [zł]	CHB [zł]	WLF [zł]	Zakres wskazań objętych refundacją	PO	WDŚ [zł]
Ewerolimus								
Afinitor, tabl., 5 mg	30 tabl.	5909990711567	12088,44	12692,86	12692,86	B.10.; B.53.	bezpłatny	0
Afinitor, tabl., 10 mg	30 tabl.	5909990711598	16159,18	16967,14	16967,14	B.10.; B.53.	bezpłatny	0

B.10. – leczenie Raka Nerki (ICD-10 C 64)

B.53. – leczenie wysoko zróżnicowanego nowotworu neuroendokrynnego trzustki (ICD-10 C25.4)

9.3. Wykaz literatury, na podstawie której ekspert kliniczny przygotował swoją opinię

1. Hematopoietic Stem Cell Transplantation. The EBMT Handbook. Editors: J Apperley, E. Carreras, E. Gluckmann, T. Masszi. Revised edition 2012
2. Transplantologia Praktyczna. Redaktorzy: L. Pączek, K. Mucha, B. Foronczewicz. Tomy 1-7, lata 2007-2015
3. Transplantologia Kliniczna. Redaktorzy: W. Rowiński, J. Wałaszewski, L. Paczek. Wydawnictwo Lekarskie PZWL 2004
4. Akamatsu N, Sugawara Y, Tamura S, Matsui Y, Kaneko J, Makuuchi M. Efficacy of mycophenolate mofetil for steroid-resistant acute rejection after living donor liver transplantation *World J Gastroenterol* 2006, 14; 12(30): 4870-4872
5. Platz KP, Mueller AR, Neuhaus R, Keck HH, Lobeck H, Neuhaus P. FK 506 and Mycophenolate Mofetil Rescue for Acute Steroid-Resistant and Chronic Rejection After Liver Transplantation. *Transplantation Proceedings* 1997, 29; 2872-2874
6. Platz KP, Mueller AR, Neuhaus P. Indications for Mycophenolate Mofetil Therapy after Liver Transplantation. *Transplantation Proceedings* 1997, 29; 2800-2881
7. Behrend M, Lueck R, Pichlmayr R. Long-Term Experience With Mycophenolate Mofetil in the Prevention of Renal Allograft Rejection. *Transplantation Proceedings* 1997, 29; 2927-2929
8. Chien SH, Liu CJ, Hong YC, Teng CJ, Hu YW, Shen CC, Ku FC, Chen SC, Yeh CM, Chiou TJ, Gau JP, Tzeng CH. Use of azathioprine for graft-vs-host disease is the major risk for development of secondary malignancies after haematopoietic stem cell transplantation: a nationwide population-based study. *Br J Cancer* 2015, 112; 177-184
9. Kim JY, Lee MJ, Kim B, Park ChW, Chang YS, Chung S. Membranoproliferative glomerulonephritis following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Clin Exp Nephrol* 2010, 14; 630-632
10. Epstein JB, Gorsky M, Epstein S, Nantel S. Topical azathioprine in the treatment of immune-mediated chronic oral inflammatory conditions. A series of cases. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2001, 91; 56-61
11. Helbig G, Stella-Holowiecka B, Wojnar J, Krawczyk M, Krzemien S, Wojciechowska-Sadus M, Markiewicz M, Wylezol I, Kopera M, Holowiecki J. Pure red-cell aplasia following major and bi-directional ABO-incompatible allogeneic stem-cell transplantation: recovery of donor-derived erythropoiesis after long-term treatment using different therapeutic strategies. *Ann Hematol* 2007, 86; 677-683
12. Monika Prochorec-Sobieszek. Charakterystyka proliferacji z dużych ziarnistych limfocytów T. *Journal of Transfusion Medicine* 2009, 2, 3; 81-136
13. Junghanss Ch, Rathsack S, Wacke R, Weirich V, Vogel H, Drewelow B, Mueller S, Altmann S, Freund M, Lange S. Everolimus in Combination with Cyclosporin A as Pre- and post-transplantation Immunosuppressive Therapy in Nonmyeloablative Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2012, 18; 1061-1068
14. Mielke S, Lutz M, Schmidhuber J, Kapp M, Ditz D, Ammer J, Einsele H, Grigoleit GU, Holler E, Wolff D. Salvage therapy with everolimus reduces the severity of treatment-refractory chronic GVHD without impairing disease control: A dual center retrospective analysis. *Bone Marrow Transplantation* 2014, 49; 1412-1418
15. Lutz M, Kapp M, Einsele H, Grigoleit GU, Mielke S. Improvement of quality of life in patients with steroid-refractory chronic graft-versus- host disease treated with the mTOR inhibitor everolimus. *Clin Transplant* 2014, 28; 1410-1415
16. Cieri N, Greco R, Crucitti L, Morelli M, Giglio F, Levati G, Assanelli A, Carrabba MG, Bellio L, Milani R, Lorentino F, Lupo Stanghellini MT, De Freitas T, Markt S, Bernardi M, Corti C, Vago L, Bonini Ch, Ciceri F, Peccatori J. Post-transplantation Cyclophosphamide and Sirolimus after Haploidentical Hematopoietic Stem Cell Transplantation Using a Treosulfan-based Myeloablative Conditioning and Peripheral. *Blood Stem Cells. Biol Blood Marrow Transplant* 2015, 21; 1506-1514
17. Armand P, Kim HT, Sainvil MM, Lange PB, Giardino AA, Bachanova V, Devine SM, Waller EK, Jagirdar N, Herrera AF, Cutler C, Ho VT, Koreth J, Alyea EP, McAfee SL, Soiffer RJ, Chen YB, Antin JH. The addition of sirolimus to the graft-versus-host disease prophylaxis regimen in reduced intensity allogeneic stem cell transplantation for lymphoma: a multicentre randomized trial. *British Journal of Haematology*, 2016, 173; 96-104
18. Park JA, Lee HH, Kwon HS, Baik ChR, Song SA, Lee JN. Sirolimus for Refractory Autoimmune Hemolytic Anemia after Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation: A Case Report and Literature Review of the Treatment of Post-Transplant Autoimmune. Hemolytic Anemia *Transfusion Medicine Reviews* 2016, 30, 6-14
19. Zohren F, Schroeder T, Czibere A, Fenk R, Bruns I, Kondakci M, Saure C, Haas R, Kobbe G. Tacrolimus and mycophenolate mofetil as GvHD prophylaxis following nonmyeloablative conditioning and unrelated hematopoietic SCT for adult patients with advanced hematologic diseases *Bone Marrow Transplantation* 2011, 46; 747-755
20. Khaled SK, Palmer JM, Herzog J, Stiller T, Tsai NCh, Senitzer D, Liu X, Thomas SH, Shayani S, Weitzel J, Forman SJ, Nakamura R. Influence of Absorption, Distribution, Metabolism, and Excretion Genomic Variants on Tacrolimus/Sirolimus Blood Levels and Graft-versus-Host Disease after Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2016, 22; 268-276
21. Perez-Simón JA, Martino R, Parody R, Cabrero M, Lopez-Corral L, Valcarcel D, Martinez C, Solano C, Vazquez L, Márquez-Malaver FJ, Sierra J, Caballero D. The combination of sirolimus plus tacrolimus improves outcome after

- reduced-intensity conditioning, unrelated donor hematopoietic stem cell transplantation compared with cyclosporine plus mycophenolate. Stem Cell Transplantation. Ferrata Storti Foundation 2013
22. Lins Fuentes de Araújo R, de Fátima Lyko K, Araújo Moreira Funke V, Carvalho Torres-Pereira C. Oral cancer after prolonged immunosuppression for multiorgan chronic graft-versus-host disease. *Rev Bras Hematol Hemother* 2014, 36 (1); 65-68
 23. Inamoto Y, Flowers MED. Treatment of chronic graft-versus-host disease in 2011. *Curr Opin Hematol.* 2011, 18 (6); 414-420.
 24. Wolff D, Gerbitz A, Ayuk F, Kiani A, Hildebrandt GC, Vogelsang GB, Elad S, Lawitschka A, Socie G, Pavletic SZ, Holler E, Greinix H. Consensus Conference on Clinical Practice in Chronic Graft-versus-Host Disease (GVHD): First-Line and Topical Treatment of Chronic GVHD. *Biol Blood Marrow Transplant* 2010, 16; 1611-1628
 25. Ljungman P, de la Camara R, Cordonnier C, Einsele H, Engelhard D, Reusser P, Styczynski J, Ward K for the European Conference on Infections in Leukemia. Management of CMV, HHV-6, HHV-7 and Kaposi-sarcoma herpesvirus (HHV-8) infections in patients with hematological malignancies and after SCT Bone Marrow Transplantation 2008, 42; 227-240
 26. Valganciclovir for Off-Label Indications: A Review of Clinical Effectiveness. Canadian Agency for Drug and Technologies in Health. 2015
 27. Ljungman P. CMV infections after hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplantation* 2008, 42; S70-S72
 28. European Conference on Infection in Leukemia (ECIL) 2009-2014
 29. Groll AH, Castagnola E, Cesaro S, Dalle JH, Engelhard D, Hope W, Roilides E, Styczynski J, Warris A, Lehrnbecher T, on behalf of the Fourth European Conference on Infections in Leukaemia, a joint venture of the Infectious Diseases Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT-IDWP), the Infectious Diseases Group of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC-IDG), the International Immunocompromised Host Society (ICHS), and the European Leukaemia Net (ELN): Fourth European Conference on Infections in Leukaemia (ECIL-4): guidelines for diagnosis, prevention, and treatment of invasive fungal diseases in paediatric patients with cancer or allogeneic haemopoietic stem-cell transplantation. *Lancet Oncol* 2014, 15; e327-340
 30. Guidelines for Preventing Infectious Complications among Hematopoietic Cell Transplantation Recipients: A Global Perspective. *Biol Blood Marrow Transplant* 2009, 15;1143-1238

10. Piśmiennictwo

Problem zdrowotny, opis ocenianej technologii

Biuletyn Informacyjny 2015 Centrum Organizacyjno-Koordinacyjne do spraw Transplantacji POLTRANSPLANT, http://www.poltransplant.org.pl/biuletyn_2015.html, dostęp 28.04.2016.

Raport nr AOTM-OT-434-39/2013

Charakterystyka Produktu Leczniczego Acidum mycophenolicum

Charakterystyka Produktu Leczniczego Azathioprinum

Charakterystyka Produktu Leczniczego Everolimusum

Charakterystyka Produktu Leczniczego Syrolimusum

Charakterystyka Produktu Leczniczego Tacrolimusum

Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 25 kwietnia 2016r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdr. 2016 r. poz. 48)

Rekomendacje kliniczne

- EBMT-ELN 2014** Ruutu T, Gratwohl A, de Witte T, Afanasyev B, Apperley J, Bacigalupo A, Dazzi F, Dreger P, Duarte R, Finke J, Garderet L, Greinix H, Holler E, Kröger N, Lawitschka A, Mohty M, Nagler A, Passweg J, Ringdén O, Socié G, Sierra J, Sureda A, Wiktor-Jedrzejczak W, Madrigal A, Niederwieser D. Prophylaxis and treatment of GVHD: EBMT-ELN working group recommendations for a standardized practice. *Bone Marrow Transplant.* 2014 Feb;49(2):168-73. doi: 10.1038/bmt.2013.107. Epub 2013
- NICE 2009** Corneal endothelial transplantation. Interventional procedure guidance (IPG304).
- NICE 2011** Hand allotransplantation. Interventional procedure guidance (IPG383).
- PTOK 2013** Polska Unia Onkologii. Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych 2013 rok, aktualizacja na dzień 17.12.2014 http://www.onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/PTOK_2013_15_Transplantacja.pdf, dostęp 28.04.2016.
- PTT 2014** Durlik M, Rutkowski B. Zalecenia dotyczące leczenia immunosupresyjnego po przeszczepieniu narządów unaczynionych 2014. http://ptt.viamedica.pl/index.php/content/download/8592/126689/file/Zalecenia_2014.pdf
- Wolff 2010** Wolff D., et al., Consensus Conference on Clinical Practice in Chronic Graft-versus-Host Disease (GVHD): First-Line and Topical Treatment of Chronic GVHD, *Biol Blood Marrow Transplant* 16: 1611-1628 (2010)

Badania kliniczne

- Armand 2016** Armand P. The addition of sirolimus to the graft-versus-host disease prophylaxis regimen in reduced intensity allogeneic stem cell transplantation for lymphoma: A multicentre randomized trial. *British journal of haematology.* 2016;173:96-104.
- Jim 2014** Jim HS, Barata A, Small BJ, Jacobsen PB, Pidala J. Quality of life associated with sirolimus for prevention of graft-versus-host disease: results from a randomized trial. *Haematologica.* 2014;99:548-553
- Joseph 2007** Joseph A, Raj D, Shanmuganathan V, Powell R J, Dua H S, Tacrolimus immunosuppression in high-risk corneal grafts, *Br J Ophthalmol* 2007;91:51-55. doi: 10.1136/bjo.2006.097428
- Kanda 2016** Kanda Y, Kobayashi T, Mori T et al. A randomized controlled trial of cyclosporine and tacrolimus with strict control of blood concentrations after unrelated bone marrow transplantation. *Bone marrow transplantation.* 2016;51:103-109
- Pidala 2015** Pidala J, Kim J, Alsina M et al. Prolonged sirolimus administration after allogeneic hematopoietic cell transplantation is associated with decreased risk for moderate-severe chronic graft-versus-host disease. *Haematologica.* 2015;100:970-977.
- Ram 2009** Ram R, Gafter-Gvili A, Yeshurun M, Paul M, Raanani P, Shpilberg O. Prophylaxis regimens for GVHD: systematic review and meta-analysis. *Bone Marrow Transplant.* 2009 Apr;43(8):643-53. doi: 10.1038/bmt.2008.373.
- Sullivan 1988** Sullivan KM, Witherspoon RP, Storb R et al. Prednisone and azathioprine compared with prednisone and placebo for treatment of chronic graft-v-host disease: prognostic influence of prolonged thrombocytopenia after allogeneic marrow transplantation. *Blood.* 1988;72:546-554.
- Wang 2015** Wang L, Gu Z, Zhai R, Li D, Zhao S, Luo L, Zhao X, Wei H, Pang Z, Wang L, Liu D, Wang Q, Gao C. The efficacy and safety of sirolimus-based graft-versus-host disease prophylaxis in patients undergoing allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Transfusion.* 2015 Sep;55(9):2134-41. doi: 10.1111/trf.13110.
- Wingard 1998** Wingard JR, Nash RA, Przepiorka D et al. Relationship of tacrolimus (FK506) whole blood concentrations and efficacy and safety after HLA-identical sibling bone marrow transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant.* 1998;4:157-163
- Ziakas 2014** Ziakas PD, Zervou FN, Zacharioudakis IM, Mylonakis E. Graft-versus-host disease prophylaxis after transplantation: a network meta-analysis. *PLoS One.* 2014 Dec 8;9(12):e114735. doi: 10.1371/journal.pone.0114735.