

## Opinia Rady Przejrzystości

nr 111/2012 z dnia 18 czerwca 2012 r.

w sprawie objęcia refundacją leków mogących znaleźć zastosowanie w transplantologii twarzy określonych w załączniku do pisma o sygn. MZ-PLR-460-14910-32/DG/12 w zakresie wskazań do stosowania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego

*Rada Przejrzystości uważa za niezasadne objęcie refundacją leków mogących znaleźć zastosowanie w transplantologii twarzy, określonych w załączniku do pisma o sygn. MZ-PLR-460-14910-32/DG/12, w zakresie wskazań do stosowania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego.*

### Uzasadnienie

*Przeszczep twarzy nie jest obecnie zaliczany do świadczeń gwarantowanych w Polsce, stąd objęcie refundacją leków mogących znaleźć zastosowanie w transplantologii twarzy, określonych w załączniku do pisma o sygn. MZ-PLR-460-14910-32/DG/12 w zakresie wskazań do stosowania odmiennych, niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego, Rada uważa za niezasadne.*

### Przedmiot zlecenia

Przedmiotem zlecenia Ministra Zdrowia było przygotowanie opinii Rady Przejrzystości w sprawie wydania z urzędu decyzji o objęciu refundacją leków wymienionych w załączniku do pisma zlecającego z dnia 15 czerwca 2012 r., o sygn. MZ-PLR-460-14910-32/DG/12. Zakres zlecenia, pod względem substancji czynnych i wskazań związanych z transplantacją twarzy, w większości pokrywa się ze zleceniem przekazanym pismem z dnia 31 maja 2012 r., o sygnaturze MZ-PL-460-14444-21/GB/12, rozpatrywanym na posiedzeniu w dniu 11 czerwca 2012 r. (Opinia Rady Przejrzystości nr 97/2012 z dnia 11 czerwca 2012 r. ).

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

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

Lp	Nazwa leku, postać, dawka, wielkość opakowania, kod EAN13	Substancja czynna	Wskazanie w zleceniu MZ
1	Myfortic, tabl., 360 mg, 120 tabl., 5909990219209	acidum mycophenolicum	Stan po przeszczepie twarzy
2	Myfortic, tabl., 180 mg, 120 tabl., 5909990219797		
3	Imuran, tabl. powł., 25 mg, 100 tabl. (4 blist.po 25 szt.), 5909990144211	azathioprinum	Stan po przeszczepie twarzy
4	Azathioprine VIS, tabl., 50 mg, 50 tabl., 5909990232819		
5	Azathioprine VIS, tabl., 50 mg, 30 tabl., 5909990232826		
6	Imuran, tabl. powł., 50 mg, 100 tabl. (4 blist.po 25 szt.), 5909990277810		
7	Sandimmun Neoral, kaps. elastyczne, 25 mg, 50 kaps., 5909990336616	ciclosporinum	Stan po przeszczepie twarzy
8	Sandimmun Neoral, kaps. elastyczne, 50 mg, 50 kaps., 5909990336715		
9	Sandimmun Neoral, kaps. elastyczne, 100 mg, 50 kaps., 5909990336814		
10	Sandimmun Neoral, roztwór doustny , 100 mg/ml, 50 ml, 5909990336913		

11	Sandimmun Neoral, kaps. elastyczne, 10 mg, 60 kaps., 5909990406111		
12	Equoral, kaps. elastyczne, 25 mg, 50 kaps. (5 blist. po 10 szt.), 5909990946426		
13	Equoral, kaps. elastyczne, 50 mg, 50 kaps. (5 blist. po 10 szt.), 5909990946525		
14	Equoral, kaps. elastyczne, 100 mg, 50 kaps. (5 blist. po 10 szt.), 5909990946624		
15	Equoral, roztwór doustny, 100 mg/ml, 50 ml, 5909990946716		
16	Cyclaid, kaps. miękkie, 25 mg, 50 kaps., 5909990787289		
17	Cyclaid, kaps. miękkie, 50 mg, 50 kaps., 5909990787357		
18	Cyclaid, kaps. miękkie, 100 mg, 50 kaps., 5909990787463		
19	Certican, tabl., 0,25 mg, 60 tabl., 5909990211654	<i>everolimusum</i>	Stan po przeszczepie twarzy
20	Certican, tabl., 0,75 mg, 60 tabl., 5909990211845		
21	Certican, tabl., 0,5 mg, 60 tabl., 5909990211357		
22	Myfenax, kaps. twarde, 250 mg, 100 kaps., 5909990638185	<i>mycophenolas mofetil</i>	Stan po przeszczepie twarzy
23	Myfenax, tabl. powl., 500 mg, 50 tabl., 5909990638208		
24	CellCept, tabl. , 500 mg, 50 tabl., 5909990707515		
25	CellCept, kaps. twarde, 250 mg, 100 kaps., 5909990707614		
26	Mycophenolate mofetil Apotex, kaps., 250 mg, 100 kaps. , 5909990718375		
27	Mycophenolate mofetil Apotex, tabl. powl., 500 mg, 50 tabl. (5 blist. po 10 szt.), 5909990718405		
28	Limfocept, kaps. twarde, 250 mg, 100 kaps. (10 blist. po 10 szt.), 5909990752003		
29	Limfocept, kaps. twarde, 250 mg, 300 kaps. (30 blist. po 10 szt.), 5909990752034		
30	Limfocept, tabl. powl., 500 mg, 50 tabl. (5 blist. po 10 szt.), 5909990752355		
31	Limfocept, tabl. powl., 500 mg, 150 tabl. (15 blist. po 10 szt.), 5909990752362		
32	CellCept, proszek do sporządzenia zawiesiny doustnej, 1 g/5ml, 110 g (175 ml), 5909990980918		
33	Nolfemic, tabl. powl., 250 mg, 100 tabl., 5909990885091		
34	Nolfemic, tabl. powl., 500 mg, 50 tabl., 5909990885107		
35	Mycophenolate mofetil Stada, kaps., 250 mg, 100 kaps., 5909990807703		
36	Mycophenolate mofetil Stada, tabl. powl., 500 mg, 50 tabl., 5909990807741		
37	Mofimutral, tabl. powl., 500 mg, 50 tabl. (5 blist. po 10 szt.), 5909990796069		
38	Mycophenolate mofetil Sandoz 250, kaps. twarde, 250 mg, 100 kaps. (10 blist. po 10), 5909990074563		
39	Mycophenolate mofetil Sandoz 500, tabl. powl., 500 mg, 50 tabl. (5 blist. po 10 szt.), 5909990715268		
40	Rapamune, roztwór doustny , 1 mg/ml, 60 ml (but.+30 strzyk.), 5909990893645	<i>sirolimusum</i>	Stan po przeszczepie twarzy
41	Rapamune, tabl. powl., 1 mg, 30 tabl., 5909990985210		
42	Advagraf, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 0,5 miligram, 30 kaps., 5909990051052	<i>tacrolimusum</i>	Stan po przeszczepie twarzy
43	Advagraf, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 1 miligram, 30 kaps., 5909990051076		
44	Advagraf, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 5 miligram, 30 kaps., 5909990051137		
45	Prograf, kaps. twarde, 1 miligram, 30 kaps. (3 blist. po 10 szt.), 5909990447213		
46	Prograf, kaps. twarde, 5 miligram, 30 kaps. (3 blist. po 10 szt.), 5909990447312		
47	Advagraf, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 3 miligram, 30 kaps., 5909990699957		
48	Cidimus, kaps. twarde, 0,5 mg, 30 kaps., 5909990783489		
49	Cidimus, kaps. twarde, 5 mg, 30 kaps., 5909990783533		
50	Cidimus, kaps. twarde, 1 mg, 30 kaps., 5909990783571		
51	Prograf, kaps. twarde, 0,5 miligram, 30 kaps. (3 blist. po 10 szt.), 5909991148713		
52	Tacni, kaps. twarde, 0,5 mg, 30 kaps., 5909990821006		
53	Tacni, kaps. twarde, 1 mg, 30 kaps., 5909990821228		
54	Tacni, kaps. twarde, 5 mg, 30 kaps., 5909990821280		
55	Taliximun, kaps. twarde, 0,5 mg, 30 kaps. (3 blist. po 10 szt.), 5909990836857		
56	Taliximun, kaps. twarde, 1 mg, 30 kaps. (3 blist. po 10 szt.), 5909990836888		
57	Taliximun, kaps. twarde, 5 mg, 30 kaps. (3 blist. po 10 szt.), 5909990836949		
58	Tacrolimus Intas, kaps., 1 mg, 30 kaps., 5909990881406		
59	Tacrolimus Intas, kaps., 1 mg, 90 kaps., 5909990881475		

60	Tacrolimus Intas, kaps., 0,5 mg, 30 kaps., 5909990881352		
61	Valcyte, tabl. powl., 450 mg, 60 tabl. (but.), 5909990727407	valganciclovirum	Zakażenie wirusem cytomegalii u pacjentów poddawanych przeszczepom twarzy - profilaktyka po zakończeniu hospitalizacji związanej z transplantacją do 110 dni po przeszczepie

### Problem zdrowotny

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

### Opis rozpatrywanej technologii medycznej

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

### Alternatywne technologie medyczne

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

### Dowody naukowe

Z uwagi na krótki termin realizacji nie dokonywano analizy dowodów naukowych dla wszystkich przedmiotowych leków. Poniżej przedstawiono dowody naukowe dla produktu leczniczego zawierającego *valgancyclovirum*, (tabela poniżej), odnoszące się do przeszczepu kończyny, twarzy, rogówki, tkanek lub komórek (materiały analityczne przygotowywano w związku ze zleceniem nr MZ-PL-460-14444-21/GB/12 z dnia 31 maja 2012 r). Ocenę efektywności klinicznej pozostałych leków oparto wyłącznie na opiniach ekspertów klinicznych, przytoczonych w opracowaniu Agencji.

#### *Valgancyclovirum*

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

Wybrane argumenty z opinii ekspertów klinicznych pozyskanych dla rozpatrywanych technologii medycznych, rozumianych jako zastosowanie określonej substancji czynnej w danym wskazaniu, zestawiono w tabeli poniżej. W związku ze zleceniem MZ nr MZ-PL-460-14444-21/GB/12 z dnia 31 maja 2012 r. eksperci ustosunkowali się do stanu po przeszczepie łącznie kończyny, twarzy, rogówki, tkanek lub komórek (a nie wyłącznie do przeszczepu twarzy).

Subst. czynna	Ekspert 1	Ekspert 2*	Ekspert 3	Ekspert 4	Ekspert 5
acidum mycophenolicum		[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]
azathioprinum		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
ciclosporinum		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

everolimus		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
mycophenolas mofetil		[REDACTED]	[REDACTED]		[REDACTED]
sirolimus		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
tacrolimus		[REDACTED]	[REDACTED]		[REDACTED]

valganciclovirum					
------------------	--	--	--	--	--

\* Ekspert zadeklarował konflikt interesów

### Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianej technologii medycznej

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

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

### Dodatkowe uwagi Rady

W przypadku wprowadzenia świadczenia „przeszczep twarzy” do koszyka świadczeń gwarantowanych Rada proponuje uwzględnienie kwestii zastosowania leków w zakresie wskazań odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego jako elementu świadczenia, lub ponowne rozpatrzenie tego zagadnienia. Gdyby planowano przeszczep twarzy poza koszykiem świadczeń gwarantowanych, np. w ramach eksperymentu medycznego, finansowania leków w zakresie wskazań odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego stosowanych w takim projekcie powinno pochodzić z alternatywnych źródeł (np. granty, fundacje, zbiórki publiczne itp.).

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

.....  
 [Redacted signature]

### Tryb wydania opinii

Opinię wydano na podstawie art. 40 ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, z uwzględnieniem opracowania Agencji Oceny Technologii Medycznych: „Stosowanie leków przy danych klinicznych, w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w CHPL. Acidum mycophenolicum, Azathioprinum, Ciclosporinum, Everolimusum, Mycophenolas mofetil, Sirolimusum, Tacrolimusum, Valganciclovirum. Materiały informacyjne.” Dział Rekomendacji Biura Prezesa, czerwiec 2012.