
Rapport mycofenolaatmofetil (Cellcept®) bij longtransplantatie

Vraagstelling

Mycofenolaat mofetil (Cellcept®) kent thans de volgende geregistreerde indicaties (Sectie 4.1 van de 1B tekst):

4.1 Therapeutische indicaties

CellCept wordt gebruikt samen met ciclosporine en corticosteroiden als profylaxe tegen acute orgaanafstoting bij patiënten die een allogene nier-, hart- of levertransplantatie ondergaan.

Het huidige CFH-advies luidt als volgt:

Mycofenolaatmofetil is na nier- of harttransplantatie een aanvulling als preventie van transplantaatafstoting in de acute fase. Er zijn gepubliceerde meerjaarsgegevens. Bij harttransplantaties is er slechts één vergelijkend onderzoek, waaruit blijkt dat op korte termijn de transplantaatoverleving is toegenomen. Er is nog onvoldoende onderzoek gedaan naar de effectiviteit van mycofenolaat mofetil als rescuetherapie en de effectiviteit bij andere orgaantransplantaties.

De vanaf 1 januari 2006 geldende nadere voorwaarden voor de toepassing van mycofenolaat mofetil luiden als volgt (Staatscourant 5 september 2005, nr. 171 pag. 15):

*41. R-DNA-interferon, erythropoëtine en analoga, **mycofenolaat-mofetil en mycofenolzuur**, galantamine en rivastigmine, glatirameer, anagrelide en levodopa/carbidopa, intestinale gel*

Voorwaarde:

Uitsluitend voor een verzekerde die:

- a. voor het geneesmiddel een medische indicatie heeft waarvoor het geneesmiddel krachtens de Wet op de Geneesmiddelenvoorziening is geregistreerd, of
- b. voor dat geneesmiddel een niet-geregistreerde medische indicatie heeft en lijdt aan een ziekte die in Nederland niet vaker voorkomt dan bij 1 op 150 000 inwoners, de werkzaamheid van dat geneesmiddel bij die indicatie wetenschappelijk is onderbouwd en in Nederland voor die aandoening geen behandeling mogelijk is met enig ander voor die aandoening geregistreerd geneesmiddel of rationele apotheekbereiding.

Voorts is van belang dat in het Farmacotherapeutisch Kompas 2006 (blz. 1132) in het hoofdstuk betreffende Niet-geregistreerde geneesmiddelen en nadere voorwaarden voor vergoeding het volgende is vermeld in paragraaf 6.2 Door de CFH beoordeelde indicaties van op bijlage 2 van de Regeling zorgverzekering opgenomen geneesmiddelen:

6.2.4 Mycofenolaat mofetil en mycofenolzuur

De CFH heeft voor het geneesmiddel mycofenolaat mofetil de volgende ongeregistreerde indicaties beoordeeld op de in Bijlage 2 van de Regeling zorgverzekering gestelde voorwaarden. De volgende ongeregistreerde indicaties voldoen aan de gestelde voorwaarden:

- secundaire profylaxe na falen van eerdere immunosuppressieve therapie bij orgaantransplantatie;
- glomerulonefritis, niet (meer) reagerend op eerdere immunosuppressieve therapie of waar deze niet meer kan worden gebruikt;
- refractaire auto-immuunziekten, zoals ANCA geassocieerde vasculitis en gesystematiseerde lupus erythematosus.

In verband met vragen uit het veld ligt thans de vraag voor wat de waarde is van de toepassing van mycofenolaatmofetil als onderdeel van de immunosuppressieve behandeling na **long**transplantatie als

- **primaire** therapie ter voorkoming van afstotingsreacties; of als
- rationale '**rescue**' therapie na falen van azathioprine met als gevolg afstotingsreacties.

Samengevat, mycofenolaat mofetil is niet geregistreerd voor de indicatie voorkoming of behandeling van afstotingsreacties na longtransplantatie. De vraag luidt dus of desondanks de toepassing van mycofenolaat mofetil na longtransplantatie als een "algemeen aanvaarde medische indicatie" kan worden beschouwd en dus voor vergoeding volgens de Regeling zorgverzekering (onderdeel farmaceutische zorg) in aanmerking komt. Dit is het geval indien:

1. de verzekerde een ziekte heeft die in Nederland niet vaker voorkomt dan bij 1 op 150 000 inwoners;
2. de werkzaamheid van dat geneesmiddel bij die indicatie wetenschappelijk is onderbouwd; en
3. in Nederland voor die aandoening geen behandeling mogelijk is met enig ander voor die aandoening geregistreerd geneesmiddel of rationele apotheekbereiding.

Inleiding

De eerste longtransplantaties werden verricht in de jaren '60 en '70 maar van enig klinisch belangrijk resultaat was pas sprake na de invoering van ciclosporine als immunosuppressivum in 1979. Door verbeteringen van de heelkundige techniek en van de bewaring van de te transplanteren organen zijn in de loop der jaren belangrijke verbeteringen tot stand gebracht. Thans overleeft 70-80% van de patiënten tenminste één jaar na de transplantatie. Na infecties in de eerste maanden na de transplantatie is een bronchiolitis obliterans de voornaamste doodsoorzaak na het eerste jaar post-transplantatie. Er is tot op heden nog geen definitieve immunosuppressieve behandeling die internationaal tot de standaardbehandeling is verheven (Trulock et al., 2006).

Ter verbetering van de overleving op langere termijn is het nodig de immunosuppressieve behandeling na de transplantatie verder te verbeteren. De meest gebruikte immunosuppressieve behandelingen zijn samengesteld uit een calcineurine remmer (ciclosporine, tacrolimus), een purinesyntheseremmer (azathioprine, mycofenolaat mofetil) en een glucocorticosteroid.

Het is van belang te vermelden dat de Landelijke Werkgroep Longtransplantatie bestaande uit alle acht in Nederland werkzame longtransplantatie-artsen in september 2006 is overeengekomen dat het immunosuppressieve beleid na longtransplantatie bestaat uit tacrolimus, mycofenolaatmofetil and prednison. Dit betekent een aanpassing van het beleid want in het protocol voor medicatie na longtransplantatie (30 mei 2006) werd nog geen duidelijke voorkeur voor azathioprine of mycofenolaat mofetil uitgesproken. De eerder genoemde werkgroep volgt de internationale ontwikkelingen en richtlijnen op dit gebied.

Behoort mycofenolaat mofetil na longtransplantatie tot de verzekerde zorg?

Komt longtransplantatie in Nederland voor bij minder dan 1 op de 150.000 inwoners (dat wil zeggen bij minder dan ongeveer 115 inwoners)?

Volgens de gegevens van de Nederlandse Transplantatiestichting (www.transplantatiestichting.nl) werden in 2005 net als in 2004 54 longtransplantaties verricht.

Longtransplantaties worden in Nederland dus bij minder dan ongeveer 110 inwoners uitgevoerd en komen in Nederland dus voor bij minder dan 1 op de 150.000 inwoners.

Is de werkzaamheid van mycofenolaat mofetil bij het immunosuppressieve beleid na longtransplantaties wetenschappelijk onderbouwd?

Deze vraag valt uiteen in twee deelvragen:

Is de toepassing van mycofenolaat mofetil als primaire immunosuppressieve behandeling voldoende wetenschappelijk onderbouwd?

Is de toepassing van mycofenolaat mofetil als 'rescue' therapie voldoende wetenschappelijk onderbouwd?

Primaire immunosuppressieve behandeling

Reichenspurner et al. (1999) verrichtten een retrospectief onderzoek naar de waarde van tacrolimus bij de immunosuppressieve behandeling van patiënten die een longtransplantatie ondergingen. In totaal ging het om 86 patiënten van wie 78 konden worden gebruikt voor de onderhavige analyse. De eerste 34 patiënten werden behandeld met ciclosporine, azathioprine en antilymfocytenglobuline (konijn), de volgende 30 met tacrolimus en azathioprine en de laatste 12 met tacrolimus en mycofenolaat mofetil. Uit de resultaten blijkt dat de vervanging van ciclosporine door tacrolimus betere resultaten geeft (acute afstotingsreacties) dan met het oorspronkelijke beleid. Tevens bleek dat in de groep die werd behandeld met tacrolimus en mycofenolaat mofetil het percentage patiënten dat geen afstotingsreactie toonde het hoogst was van de drie groepen. Hoewel de resultaten veelbelovend zijn kunnen aan deze retrospectieve analyse geen definitieve conclusies worden verbonden.

Palmer et al. (2001) verrichtten een onderzoek bij 81 patiënten die een longtransplantatie ondergingen om na te gaan of primaire behandeling met azathioprine resp. mycofenolaat mofetil als onderdeel van de immunosuppressieve behandeling verschillen in afstotingsreacties, cytomegalievirus (CMV) infecties, bijwerkingen of overleving zou opleveren. Achtendertig patiënten werden behandeld met azathioprine en 43 met mycofenolaat mofetil. De incidentie van een acute afstotingsreactie graad II (blijkend uit een biopsie) was 58% in de azathioprine groep en 63% in de mycofenolaat mofetil groep. De 6-maanden overlevingspercentages waren 86% en 82% in resp. de azathioprine groep en de mycofenolaat mofetil groep. De percentages patiënten die een CMV infectie kregen of bijwerkingen ondervonden waren niet verschillend. De onderzoekers concluderen dat er dus geen klinisch relevant verschil is tussen immunosuppressieve behandeling met azathioprine of met mycofenolaat mofetil. Hiertegenover staan de resultaten van enkele kleine niet-gerandomiseerde onderzoeken die in vergelijking met historische controles erop lijken te wijzen dat mycofenolaat mofetil ten opzichte van azathioprine een lagere incidentie van acute rejectiereacties (op basis van biopsie) en/of een lager percentage bronchiolitis obliterans syndroom zou geven (O'Hair et al., 1998; Ross et al., 1998; Zuckermann et al., 1999).

Een recent prospectief, gerandomiseerd onderzoek met ongeveer dezelfde vraagstelling laat de volgende resultaten zien (Glanville et al., 2003; McNeil et al., 2006). De volgende twee combinaties van immunosuppressiva werden vergeleken: ciclosporine en glucocorticosteroïden in combinatie met azathioprine (2 mg/kg/dag) resp. mycofenolaat mofetil (3 g/dag gedurende 3 maanden, daarna 2 g/dag). De analyse na 3 jaar van de gegevens van 315 patiënten toont geen verschillen aan tussen de twee groepen betreffende acute afstotingsreacties, tijd tot acute afstotingsreactie, incidentie van bronchiolitis obliterans syndroom en infecties. De 3-jaarsoverleving was 69% in de azathioprinegroep en 75% in de mycofenolaatmofetilgroep. Dit verschil in overleving was niet statistisch significant. In de azathioprine-groep (59,6%) vielen gedurende het drie jaar durende onderzoek meer patiënten uit dan in de mycofenolaat mofetil-groep (46,5%; $p=0,02$) voornamelijk als gevolg van onvoldoende therapeutische werking in de azathioprine-groep (22,4% versus 10,7%). Als gevolg van dit verschil in uitval was de totale gemiddelde waarnemingsduur voor de mycofenolaat mofetil-groep langer (947 ± 326 dagen) dan voor de azathioprine-groep (876 ± 395 dagen).

Conclusie

Hoewel de resultaten in geringe mate duiden op betere resultaten met mycofenolaat mofetil dan met azathioprine zijn er voor de primaire immunosuppressieve behandeling

thans geen duidelijke redenen om de voorkeur te geven aan mycofenolaat mofetil boven azathioprine.

'Rescue' therapie

Indien een primair ingestelde immunosuppressieve behandeling niet meer de gewenste onderdrukking van afstotingsreacties oplevert, kan het nuttig zijn om een andere vorm van immunosuppressieve behandeling in te stellen. Men spreekt van 'rescue' therapie. Bij de behandeling van acute, herhaald optredende acute, of slecht behandelbare acute afstotingsreacties speelt mycofenolaat mofetil geen rol. Hier gaat het om toediening van hoge doses glucocorticosteroiden, toediening van tacrolimus in plaats van ciclosporine of polyclonale of monoclonale antilymfocytenantilichamen, of andere vormen van behandeling.

Bij de behandeling van chronische afstotingsreacties is enig onderzoek verricht naar de vraag of vervanging van azathioprine door mycofenolaat mofetil zinvol is. Het gaat echter om slechts om twee kleine onderzoeken bij in totaal 14 patiënten. De resultaten duiden er mogelijk op dat deze vervanging de afstotingsreacties tot staan kan brengen en een stabilisatie kan bewerkstelligen. Er zijn echter geen gegevens over de resultaten op langere termijn.

Conclusie

Er zijn geen duidelijke en overtuigende aanwijzingen dat 'rescue' therapie in de vorm van vervanging van azathioprine door mycofenolaat mofetil zinvol is. Meer onderzoek is nodig maar gelet op de ernst van deze complicatie kan men overwegen om deze vorm van behandeling het voordeel van de twijfel te schenken.

Is in Nederland voor immunosuppressie na longtransplantatie geen behandeling mogelijk met enig ander voor die aandoening geregistreerd geneesmiddel of rationele apotheekbereiding?

Met uitzondering van azathioprine zijn in Nederland geen geneesmiddelen geregistreerd voor toepassing bij longtransplantatie. Azathioprine kan echter ernstige bijwerkingen teweegbrengen die staking van de behandeling noodzakelijk maken. Behandeling met een rationele apotheekbereiding is niet mogelijk omdat deze niet voorhanden is.

Algemene conclusie

Hoewel er geen statistisch significante verschillen zijn gevonden bij **de primaire immunosuppressieve behandeling** van patiënten die een longtransplantatie hebben ondergaan tussen azathioprine en mycofenolaat mofetil en er derhalve op grond van gepubliceerde gegevens betreffende de toepassing van mycofenolaat mofetil bij longtransplantaties geen duidelijke reden is om de voorkeur te geven aan mycofenolaat mofetil boven azathioprine, is er in het veld een redelijk onderbouwde voorkeur voor mycofenolaat mofetil boven azathioprine. Deze vorm van behandeling kan derhalve als een "algemeen aanvaarde medische indicatie" worden beschouwd en komt dus voor vergoeding volgens de Regeling zorgverzekering (onderdeel farmaceutische zorg) in aanmerking.

Er zijn slechts zeer beperkte gegevens beschikbaar betreffende de waarde van vervanging van azathioprine door mycofenolaat mofetil als **'rescue' therapie** bij falen van de primaire immunosuppressieve behandeling. Mogelijk kan vervanging van azathioprine door mycofenolaat mofetil stabilisatie tot stand brengen en men kan overwegen om deze handelwijze het voordeel van de twijfel te geven gelet op de ernst van de situatie. Deze vorm van behandeling kan dan als een "algemeen aanvaarde medische indicatie" worden beschouwd en komt dan voor vergoeding volgens de Regeling zorgverzekering (onderdeel farmaceutische zorg) in aanmerking.

Opmerking

Desgevraagd heeft het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen dit rapport van commentaar voorzien. Er werden geen tegenstrijdigheden gevonden tussen dit rapport en de betreffende rapporten van de CHMP en de conclusie wordt onderschreven.

Literatuur

Glanville AR, Corris PA, McNeil KD, Walers T. Mycophenolate mofetil vs. azathioprine in lung transplantation for the prevention of bronchiolitis obliterans syndrome: results of a 3-year international randomised trial. *J Heart Lung Transplant* 2003;22 suppl 1:S207.

Knoop C, Haverich A, Fischer S. Immunosuppressive therapy after human lung transplantation. *Eur Resp J* 2004;23:159-171.

Lama R, Santos F, Algar FJ, Alvarez A, Baamonde C. Lung transplants with tacrolimus and mycophenolate mofetil: a review. *Transpl Proc* 2003;35:1968-1973.

McNeil K, Glanville A, Wahlers T, Knoop C, Speich R, Mamelok R, Maurer J, Ives J, Corris PA. Comparison of mycophenolate mofetil and azathioprine for prevention of bronchiolitis obliterans syndrome in de nove lung transplant recipients. *Transplantation* 2006;81:998-1003.

O'Hair DP, Cantu E, McGregor C, Jorgensen B, Gerow-Smith R, Galantowicz ME, Schulman LL. Preliminary experience with mycophenolate mofetil used after lung transplantation. *J Heart Lung Transplant* 1998;17:864-868.

Palmer SM, Baz MA, Sandres L, Miralles AP, Lawrence CM, Rea JB, Zander DS, Edwards LJ, Staples ED, Tapson VF, Davis RD. Results of a randomized, prospective, multicenter trial of mycophenolate mofetil versus azathioprine in the prevention of acute lung allograft rejection. *Transplant* 2001;71:1772-1776.

Reichenspurner H, Kur F, Treede H, Meiser BM, Deutsch O, Welz A et al. Optimization of the immunosuppressive protocol after lung transplantation. *Transplantation* 1999;68:67-71.

Ross DJ, Waters PF, Levine M, Kramer M, Ruzevich S, Kass RM. Mycophenolate mofetil versus azathioprine immunosuppressive regimens after lung transplantation: preliminary experience. *J Heart Lung Transplant* 1998;17:768-774.

Speich R, Boehler A, Thurnheer R, Weder W. Salvage therapy with mycophenolate mofetil for lung transplant bronchiolitis obliterans: importance of dosing. *Transplantation* 1997;64:533-535.

Trulock EP, Edwards LB, Taylor DO, Boucek MM, Keck BM, Hertz MI. Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: twenty-third official adult lung and heart-lung transplantation report – 2006. *J Heart Lung Transplant* 2006;25:880-892.

Whyte RI, Rossi SJ, Mulligan MS, Florn R, Baker L, Gupta S, Martinez FJ, Lynch JP. Mycophenolate mofetil for obliterative bronchiolitis syndrome after lung transplantation. *Ann Thorac Surg* 1997;6:945-948.

Zuckermann A, Klepetko W, Birsan T, Taghavi S, Artemiou O, Wisser W, Dekan G, Wolner E. Comparison between mycophenolate mofetil- and azathioprine-based immunosuppressions in clinical lung transplantation. *J Heart Lung Transplant* 1999;18:432-440.