



## Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezese Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

### Stanowisko Rady Przejrzystości

nr 60/2018 z dnia 11 czerwca 2018 roku

w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację leku Modigraf (takrolimus) we wskazaniu: profilaktyka odrzucania przeszczepu serca

*Rada Przejrzystości uważa za zasadne wydawanie zgód na refundację leków Modigraf (takrolimus), granulat do sporządzania zawiesiny doustnej à 0,2 mg oraz 1 mg, we wskazaniu profilaktyka odrzucania przeszczepu serca.*

#### Uzasadnienie

##### Problem decyzyjny

*Podstawowym lekiem immunosupresyjnym po transplantacji serca jest takrolimus, który zmniejsza częstość epizodów odrzucania o kilkanaście procent w stosunku do cyklosporyny. Są to leki o tzw. wąskim oknie terapeutycznym, które wymagają odpowiedniego stężenia we krwi, by były one skuteczne, ale nie toksyczne. Takrolimus jest dostępny w Polsce w postaci kapsułek. Małe dzieci mogą nie być zdolne do połknięcia kapsułki. W takich przypadkach istnieje możliwość sporządzenia zawiesiny z zawartości kapsułki, ale wydzielenie odpowiedniej dawki może być trudne i może być przyczyną pomyłek. Alternatywą jest zastosowanie wnioskowanego Modigrafu, który zawiera takrolimus w postaci granulatu, z którego sporządza się zawiesinę doustną po 0,2 mg oraz 1 mg.*

##### Dowody naukowe

*Nie odnaleziono badań klinicznych bezpośrednio porównujących skuteczność i bezpieczeństwo takrolimusu w postaci zawiesiny doustnej z postacią kapsułkową lub tabletkową tego leku. Odnaleziono badania niższej jakości (jednoramienne, otwartej próby) dotyczące leczenia Modigrafem dzieci do lat 12, po przeszczepieniu serca, nerki oraz wątroby. W ramieniu badania F506-0404A dotyczącym pacjentów stosujących Modigraf po przeszczepieniu serca, odsetek ostrych odrzuceń, potwierdzonych biopsją, wyniósł 12%. Ten sam odsetek przedstawiony w metaanalizie, w raporcie dla leku Prograf, ocenianym przez AOTMiT w 2012 roku, wyniósł dla takrolimusu przyjmowanego w kapsułkach 44,9%. Należy jednak wziąć pod uwagę, że w badaniach dotyczących takrolimusu w kapsułkach brali udział zarówno dorośli, jak i dzieci, jak również to, że w badaniach dotyczących Modigrafu nie podano dokładnego*



okresu obserwacji (od 3 do 12 miesięcy), co może mieć zasadnicze znaczenie dla liczby odnotowanych w tym badaniu odrzuceń, ponieważ ryzyko odrzuceń maleje w czasie od przeszczepu.

Wg publikacji MacDonald 2017, w której opisane są wyniki ankiety przeprowadzonej wśród amerykańskich szpitali wykonujących przeszczepy serca, 95% szpitali przyznało, że raportowało przynajmniej 1 błąd medyczny zagrażający bezpieczeństwu pacjenta, związany z podaniem przygotowanego roztworu doustnego takrolimusu z kapsułek lub tabletek. Dodatkowo, 15 z 20 szpitali raportowało takie błędy co roku, a jeden z nich przynajmniej raz na miesiąc, natomiast 60% uznało konieczność przygotowywania we własnym zakresie roztworu doustnego z takrolimusu za poważny lub bardzo poważny problem.

#### Problem ekonomiczny

Zgodnie z danymi przekazanymi przez Ministerstwo Zdrowia za lata 2016 - 2018, produkt leczniczy Modigraf nie był w tym okresie sprowadzany do Polski w ramach procedury importu docelowego w analizowanym wskazaniu.

Wyniki uproszczonej analizy wpływu na budżet wykazały, że w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o wydawaniu zgód na refundację produktu leczniczego Modigraf, wydatki płatnika publicznego wzrosną o około 1,6 mln zł w pierwszym roku.

Powyższe obliczenia obarczone są znaczną niepewnością ze względu na rozbieżności w oszacowanej populacji docelowej przez ekspertów klinicznych (od 8 do 30 pacjentów rocznie), a liczbą pacjentów, wobec których złożono wnioski do Ministra Zdrowia w sprawie wydania zgody na refundację, a także ze względu na fakt, iż dawkowanie takrolimusu przyjęto na podstawie danych z badań uwzględnionych w analizie klinicznej, podczas gdy w praktyce klinicznej może być ono bardzo zróżnicowane, co podkreśla się w Charakterystyce Produktu Leczniczego dla leku Modigraf. Zgodnie z opinią prof. L. Cierpki, pediatryczni pacjenci będą najprawdopodobniej stosować Modigraf przez kilka lat, do momentu, kiedy będzie możliwe przejście na takrolimus w kapsułkach/tabletkach. Należy jednak wziąć pod uwagę, że zazwyczaj dawki takrolimusu są największe w okresie pooperacyjnym, a następnie zmniejszane, więc całkowity koszt w dłuższym okresie będzie mniejszy niż oszacowany w 1 roku leczenia.

#### Główne argumenty decyzji

U pacjentów mających problem z połknięciem takrolimusu w postaci kapsułek, można wprowadzić sporządzić zawiesinę z ich zawartości, ale może to spowodować niewłaściwe dawkowanie i być przyczyną pomyłek. Odnaleziono 2 rekomendacje dla produktu leczniczego Modigraf: szkocką SMC 2010 i francuską HAS 2009. Obie rekomendacje są pozytywne, aczkolwiek

*szkockie SMC ogranicza rekomendację do pacjentów, którzy nie są w stanie połączyć postaci kapsułkowej takrolimusu lub u których konieczne jest dostosowanie dawkowania poniżej najmniejszej dostępnej dawki dla kapsułek (0,5 mg).*

*W opinii obu powołanych przez AOTMiT ekspertów, największą korzyść ze stosowania Modigrafu odniosą pacjenci pediatryczni, którzy nie są w stanie przyjąć takrolimusu w kapsułkach (szacowana populacja docelowa wynosi 8 do 30 pacjentów rocznie). Eksperti zwracają także uwagę na możliwość precyzyjniejszego dawkowania leku w postaci zawiesiny doustnej oraz na korzystniejszy profil bezpieczeństwa takrolimusu w porównaniu z cyklosporyną i nie widzą możliwości nadużyć lub niewłaściwego zastosowania związanego z refundacją Modigrafu.*

#### **Tryb wydania stanowiska**

Stanowisko wydano na podstawie art. 31h ust 2 ustawy z 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2017 r., poz. 1938 z późn. zm.), w związku z art. 39 ust. 3 ustawy z 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2016 r. poz. 1536 z późn. zm.), z uwzględnieniem opracowania na potrzeby oceny zasadności wydawania zgody na refundację nr: OT.4311.22.2018 „Modigraf (takrolimus) we wskazaniu: profilaktyka odrzucania przeszczepu serca”. Data ukończenia: 5 czerwca 2018 r.