



Rekomendacja nr 59/2018

z dnia 21 czerwca 2018 r.

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację produktu lecniczego: Modigraf, Tacrolimusum, granulat do sporządzania zawiesiny doustnej à 0,2 mg oraz 1 mg we wskazaniu: profilaktyka odrzucania przeszczepu serca

Prezes Agencji rekomenduje wydawanie zgód na refundację produktu leczniczego Modigraf, Tacrolimusum, granulat do sporządzania zawiesiny doustnej à 0,2 mg oraz 1 mg we wskazaniu: profilaktyka odrzucania przeszczepu serca.

Uzasadnienie rekomendacji

Prezes Agencji, biorąc pod uwagę dostępne dowody naukowe, wytyczne kliniczne oraz stanowisko Rady Przejrzystości, uznaje za zasadne finansowanie ze środków publicznych takrolimusu w postaci granulatu w ocenianym wskazaniu.

W odnalezionym badaniu (F506-0403 i F506-0404A) dotyczącym pacjentów stosujących Modigraf po przeszczepieniu serca, odsetek ostrych odrzuceń, potwierdzonych biopsją, wyniósł 12%. Ciężkie działania niepożądane odnotowano u 8 pacjentów (47,1%).

Należy mieć jednak na uwadze, że analiza kliniczna podlega ograniczeniom, wśród których można wymienić: małą liczbę dowodów naukowych (1 badanie) i fakt, że ten typ badań jest nisko sklasyfikowany w hierarchii wiarygodności doniesień naukowych, a także małą liczebność populacji badanej z ocenianym wskazaniem (17 pacjentów).

Należy również wskazać, że nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących skuteczność kliniczną takrolimusu w postaci zawiesiny doustnej z takrolimusem w postaci kapsułek, przy czym biorąc pod uwagę opinie ekspertów takrolimus w postaci zawiesiny może być szczególnie przydatny w terapii pacjentów pediatrycznych mających trudności z połknięciem tabletek oraz



w przypadku pacjentów pediatrycznych, u których wskazane jest bardziej precyzyjne dostosowanie dawkowania.

Zarówno eksperci kliniczni, jak i wytyczne wskazują, że takrolimus jest częściej stosowaną opcją terapeutyczną w leczeniu immunosupresyjnym niż cyklosporyna, ze względu na wyższą skuteczność kliniczną i porównywalny lub korzystniejszy profil bezpieczeństwa.

Oszacowania Agencji wskazują, że podjęcie pozytywnej decyzji o wydawaniu zgód na refundację produktu leczniczego Modigraf, spowoduje wzrost wydatków płatnika publicznego o około 1,6 mln zł w pierwszym roku.

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy oceny zasadności wydawania zgód na refundację produktu leczniczego Modigraf, *Tacrolimusum*, granulatu do sporządzania zawiesiny doustnej à 0,2 mg oraz 1 mg we wskazaniu: profilaktyka odrzucania przeszczepu serca, na podstawie art. 39 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. z 2017 r. poz. 1844 z późn. zm.).

Problem zdrowotny

Przeszczepienie narządu jest złożonym procesem, przebiegającym od stwierdzenia możliwości pobrania (od osoby zmarłej), przez koordynację jego pobrania (w tym rozpoznanie zgonu i podtrzymywanie czynności narządów od tego momentu do ich pobrania), zabezpieczenie narządu przed następstwami niedokrwienia w okresie jego przechowywania, wybór optymalnego biorcy, operację przeszczepienia i znieczulenie pacjenta, stosowanie optymalnego schematu leczenia immunosupresyjnego, oraz właściwe postępowanie lekarskie w okresie pooperacyjnym, mające na celu zapobieganie powikłaniom lub ich leczenie, a także wczesne rozpoznanie przyczyn zaburzenia czynności przeszczepu. Wyniki przeszczepienia zależą od właściwego postępowania na każdym etapie procesu przeszczepienia, ale także od odpowiedniego postępowania terapeutycznego.

Transplantacja serca stanowi opcję leczenia pacjentów ze schyłkową niewydolnością serca, chorobą wieńcową, zaburzeniami rytmu serca, a także pacjentów z grupy podwyższonego ryzyka zgonu lub z nadmiernymi objawami pomimo optymalnego stosowania leków i urządzeń medycznych.

Przyczyną odrzucania przeszczepu jest odpowiedź immunologiczna organizmu biorcy na antygen dawcy przeszczepu. Różnice genetyczne powodują, że układ odpornościowy biorcy rozpoznaje antygeny przeszczepu jako obce i uruchamia reakcję dążącą do jego zniszczenia. W celu zahamowania odpowiedzi immunologicznej biorcy na przeszczep stosuje się leczenie immunosupresyjne. Leki z tej grupy zmniejszają częstość i nasilenie ostrych odrzuceń narządów przeszczepionych. Pozwalają także na uzyskanie długotrwałego przeżycia zarówno biorcy jak i samego przeszczepu. W leczeniu chorych po transplantacji stosuje się terapię skojarzoną kilku leków o różnych mechanizmach działania, w możliwie najniższych dawkach terapeutycznych.

Liczba osób zakwalifikowanych do leczenia przeszczepieniem serca w 2016 r. w Polsce wynosiła 235, w tym 15 poniżej 18 lat. Łączna liczba chorych oczekujących na przeszczepienie serca w 2016 r. wyniosła 599 osób. Spośród wszystkich oczekujących, przeszczepienie serca otrzymało 101 osób (17%), w tym 6 osób poniżej 18 lat.

Ankietowani przez Agencję eksperci szacują, że liczba pacjentów w Polsce, którzy po transplantacji serca będą wymagali podawania preparatu w formie zawiesiny doustnej mieści się w zakresie od 8 do 30 pacjentów rocznie.

Alternatywna technologia medyczna

Odnalezione wytyczne oraz opinie ekspertów klinicznych wskazują terapię cyklosporyną oraz terapię takrolimusem w postaci kapsułek jako alternatywną technologię wobec takrolimusu w postaci zawiesiny doustnej w profilaktyce odrzucania przeszczepu serca.

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 26 kwietnia 2018 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdrow. z 2018 r., poz. 129) we wnioskowanym wskazaniu w Polsce aktualnie refundowane są leki w ramach grup limitowych:

- 139.0, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące – leki immunosupresyjne – inhibitory kalcyneuryny – takrolimus (Advagraf, 0,5 mg, 1 mg, 3 mg, 5 mg; Envarsus, 0,75 mg, 1 mg, 4 mg; Cidimus, 0,5 mg, 5 mg; Prograf, 0,5 mg, 1 mg, 5 mg; Tacni, 0,5 mg, 1 mg, 5 mg; Taliximun, 0,5 mg, 1 mg, 5 mg);
- 138.2, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące – leki immunosupresyjne – inhibitory kalcyneuryny – cyklosporyna do stosowania doustnego – płynne postacie farmaceutyczne (Equoral, roztwór doustny, 100mg/ml; Sandimmun Neoral, roztwór doustny, 100 mg/ml).

Wszystkie leki refundowane w profilaktyce odrzucania przeszczepu serca zawierające substancję czynną takrolimus są w postaci kapsułek twardych lub tabletek o przedłużonym uwalnianiu. Należy wskazać, że zgodnie z opinią ekspertów klinicznych brak dostępnego leku w postaci zawiesiny doustnej skutkuje brakiem możliwości dostosowania dawkowania leku oraz brakiem możliwości stosowania leku u pacjentów z nasilonym zaburzeniem połykania, w szczególności u pacjentów pediatrycznych.

Ponadto lekiem nierefundowanym w ocenianym wskazaniu, ale dopuszczonym do obrotu na terytorium RP, zawierającym substancję czynną takrolimus, jest produkt leczniczy Prograf, w postaci koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji.

Opis wnioskowanego świadczenia

Produkt leczniczy Modigraf jest lekiem zawierającym substancję czynną takrolimus, która jest silnie działającym środkiem immunosupresyjnym. Takrolimus hamuje tworzenie się cytotoksycznych limfocytów, które są głównie odpowiedzialne za odrzucanie przeszczepu oraz hamuje aktywację komórek T i proliferację komórek B zależną od wspomagających komórek T, a także tworzenie się limfokin oraz ekspresję receptora interleukiny-2.

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL), produkt Modigraf wskazany jest w profilaktyce odrzucania przeszczepu u dorosłych i dzieci, będących biorcami alogenicznych przeszczepów nerki, wątroby lub serca. Leczenie produktem Modigraf jest wskazane w przypadku odrzucenia przeszczepu alogenicznego opornego na terapię innymi immunosupresyjnymi produktami leczniczymi.

Oceniany lek został zarejestrowany centralnie przez Europejską Agencję Leków (EMA), jednak jest niedostępny na terenie Rzeczypospolitej Polskiej.

Wnioskowane wskazanie odpowiada wskazaniom rejestracyjnym ocenianego leku.

Ocena skuteczności (klinicznej oraz praktycznej) i bezpieczeństwa

Ocena ta polega na zebraniu danych o konsekwencjach zdrowotnych (skuteczność i bezpieczeństwo) wynikających z zastosowania nowej terapii w danym problemie zdrowotnym oraz innych terapii, które w danym momencie są finansowane ze środków publicznych i stanowią alternatywne leczenie dostępne w danym problemie zdrowotnym. Następnie ocena ta wymaga określenia wiarygodności zebranych danych oraz porównania wyników dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa nowej terapii względem terapii już dostępnych w leczeniu danego problemu zdrowotnego.

Na podstawie powyższego ocena skuteczności i bezpieczeństwa pozwala na uzyskanie odpowiedzi na pytanie o wielkość efektu zdrowotnego (zarówno w zakresie skuteczności, jak i bezpieczeństwa), którego należy oczekiwać względem nowej terapii w porównaniu do innych rozważanych opcji terapeutycznych.

Do analizy skuteczności i bezpieczeństwa produktu Modigraf, *Tacrolimusum*, granulat do sporządzania zawiesiny doustnej à 0,2 mg oraz 1 mg włączono jedno wieloośrodkowe otwarte badanie kliniczne (F506 0403 i F506-0404A, gdzie F506-0404A jest kontynuacją badania F506-0403). Celem badania była ocena skuteczności oraz bezpieczeństwa stosowania produktu Modigraf u pacjentów po przeszczepie wątroby, nerki lub serca. Do badania zostało włączonych 17 osób po przeszczepie serca w wieku do 12 lat. Okres obserwacji w badaniu F506-0403 wynosił 14 dni, natomiast w kontynuacji badania F506-0404A okres obserwacji trwał od 3 miesięcy do roku. Jakość badania została oceniona na 5/8 pkt wg skali NICE.

Skuteczność

Poniżej przedstawiono wyniki dla najdłuższego dostępnego okresu obserwacji populacji badanej.

Badanie F506 0403 i F506-0404A nie oceniało punktów końcowych dotyczących przeżycia całkowitego oraz związanych z jakością życia pacjenta, natomiast oceniało odrzucenie przeszczepu.

W badaniu spośród 17 pacjentów po przeszczepie serca, u 5 wystąpiło odrzucenie przeszczepu, z czego 2 przypadki zostały potwierdzone biopsją.

Bezpieczeństwo

Działania niepożądane wystąpiły u 16 z 17 pacjentów. Natomiast ciężkie działania niepożądane odnotowano u 8 pacjentów (47,1%), obejmujące:

- zakażenia i zarażenia (wystąpiły u 5 pacjentów);
- zaburzenia układu krwionośnego (wystąpiły u 3 pacjentów);
- zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania (wystąpiły u 1 pacjenta);
- zaburzenia serca (wystąpiły u 1 pacjenta);
- zaburzenia nerek i dróg moczowych (wystąpiły u 1 pacjenta).

W badaniach nie odnotowano zgonów.

Dodatkowe informacje o bezpieczeństwie

Na stronach organizacji monitorujących bezpieczeństwo leczenia (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych - URPL; Europejska Agencja Leków ang. European Medicines Agency – EMA oraz Agencja ds. Żywności i Leków ang. Food and Drug Administration – FDA) nie odnaleziono informacji dotyczących bezpieczeństwa stosowania ocenianego leku zawierającego takrolimus.

W podsumowaniu charakterystyki produktu leczniczego Modigraf, wskazano, że działaniami niepożądanymi występującymi najczęściej są: cukrzyca, hiperglikemia, hiperkaliemia, bezsenność, ból głowy, drżenie mięśniowe, nadciśnienie tętnicze, biegunka, nudności, zaburzenie czynności nerek oraz nieprawidłowe wyniki badań czynności wątroby.

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania takrolimus na podstawie ChPL Modigraf obejmują:

- zastrzeżenia do stosowania produktu Modigraf wymiennie z produktem Advagraf;
- zamianę produktu leczniczego zawierającego takrolimus o szybkim lub przedłużonym uwalnianiu na inny produkt leczniczy zawierający takrolimus;

- zmianę produktu zawierającego takrolimus lub zmianę schematu dawkowania bez wnikliwego nadzoru lekarza transplantologa;
- zastrzeżenia do jednoczesnego podawania cyklosporyny i takrolimusu;
- stosowania takrolimusu u pacjentów, którym wcześniej podawano cyklosporynę;
- stosowania takrolimusu jednocześnie z substancjami mogącymi wywoływać interakcje, zwłaszcza silne inhibitory izoenzymu CYP3A4 (takie jak telaprewir, boceprewir, rytonawir, ketokonazol, worykonazol, itrakonazol, telitromycyna lub klarytromycyna) lub induktory CYP3A4 (takie jak ryfampicyna, ryfabutyna);
- stosowania takrolimusu u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby.

Ponadto odnaleziono zbiorcze zestawienia działań niepożądanych dla substancji takrolimus wg WHO. Zgodnie z ww. dokumentem po zastosowaniu takrolimusu u pacjentów najczęściej występowały zakażenia i zarażenia, zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania oraz urazy, zatrucia i powikłania proceduralne.

Ograniczenia analizy

Na wiarygodność analizy klinicznej mają wpływ następujące ograniczenia:

- ocenę skuteczności i bezpieczeństwa leczenia takrolimusem oparto o 1 badanie kliniczne przeprowadzone na małej grupie uczestników, co ogranicza możliwość uogólnienia wniosków wyciągniętych na podstawie przedstawionych wyników na populację docelową dla omawianego leku;
- nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących skuteczność kliniczną takrolimusu w postaci zawiesiny doustnej z takrolimusem w postaci kapsułek bądź cyklosporyną, wobec czego nie jest możliwe określenie skuteczności terapii względem komparatorów.

Na niepewność analizy mają wpływ następujące kwestie:

- W zleceniu MZ nie określono wieku pacjentów kwalifikujących się do terapii takrolimusem w postaci granulatu do sporządzania zawiesiny doustnej w ramach profilaktyki odrzucania przeszczepu serca, natomiast w badaniu uczestniczyli pacjenci w wieku do 12 r.ż.; eksperci kliniczni wskazują, że wnioskowana postać leku jest pożądana w przypadku prowadzenia terapii u pacjentów pediatrycznych, jednak nie wiadomo w jakim zakresie populacja uczestnicząca w badaniu pokrywa się z populacją docelową dla leku w polskiej praktyce klinicznej.
- Oceny skuteczności terapii takrolimusem dokonano w badaniu w okresie wynoszącym maksymalnie jeden rok, brak jest natomiast danych dotyczących długookresowej skuteczności immunosupresji takrolimusem w postaci granulatu do sporządzania zawiesiny doustnej.

Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka

Nie dotyczy.

Ocena ekonomiczna, w tym szacunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

Ocena ekonomiczna polega na oszacowaniu i zestawieniu kosztów i efektów zdrowotnych, jakie mogą wiązać się z zastosowaniem u pojedynczego pacjenta nowej terapii zamiast terapii już refundowanych.

Koszty terapii szacowane są w walucie naszego kraju, a efekty zdrowotne wyrażone są najczęściej w zyskanych latach życia (LYG, life years gained) lub w latach życia przeżytych w pełnym zdrowiu (QALY, quality adjusted life years) wskutek zastosowania terapii.

Zestawienie wartości dotyczących kosztów i efektów związanych z zastosowaniem nowej terapii i porównanie ich do kosztów i efektów terapii już refundowanych pozwala na uzyskanie odpowiedzi na pytanie, czy efekt zdrowotny uzyskany u pojedynczego pacjenta dzięki nowej terapii wiąże się z wyższym kosztem w porównaniu do terapii już refundowanych.

Uzyskane wyniki wskaźnika kosztów-efektów zdrowotnych porównuje się z tzw. progiem opłacalności, czyli wynikiem, który sygnalizuje, że przy zasobności naszego kraju (wyrażonej w PKB) maksymalny koszt nowej terapii, która ma wiązać się z uzyskaniem jednostkowego efektu zdrowotnego (1 LYG lub 1 QALY) w porównaniu do terapii już dostępnych, nie powinien przekraczać trzykrotności PKB per capita.

Aktualnie próg opłacalności wynosi 134 514 zł (3 x 44 838 zł).

Wskaźnik kosztów-efektów zdrowotnych nie szacuje i nie wyznacza wartości życia, pozwala jedynie ocenić i m. in. na tej podstawie dokonać wyboru terapii związanej z potencjalnie najlepszym wykorzystaniem aktualnie dostępnych zasobów.

Nie odnaleziono danych, które pozwoliłyby w sposób wiarygodny przeprowadzić ocenę ekonomiczną, która byłaby zgodna z zleceniem Ministra Zdrowia.

Zgodnie z danymi przekazanymi przez Ministerstwo Zdrowia:

- cena brutto Modigraf 0,2 mg granulat, 50 saszetek wynosi 521,50 zł;

- cena brutto Modigraf 1 mg granulat, 50 saszetek wynosi 2 611,82 zł;

Średni koszt terapii 1 pacjenta dla płatnika to 277,75 zł/dzień lub 101 377,84 zł/rok.

Produkt leczniczy Modigraf w latach 2016-2018 nie był sprowadzany do Polski w ramach procedury importu docelowego w analizowanym wskazaniu. W 2018 roku złożono 4 wnioski o wydanie zgody na sprowadzenie Modigrafu w ramach tej procedury i wszystkie te wnioski są aktualnie w toku oraz dotyczą jednego pacjenta.

Średni koszt terapii 1 pacjenta dla płatnika to 277,75 zł/dzień lub 101 377,84 zł/rok. Wskazanie czy zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2015 poz. 345)

Jeżeli analiza kliniczna wnioskodawcy nie zawiera randomizowanych badań klinicznych dowodzących wyższości leku nad technologiami medycznymi dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu, to urzędowa cena zbytu leku musi być skalkulowana w taki sposób, aby koszt stosowania leku wnioskowanego do objęcia refundacją nie był wyższy niż koszt technologii medycznej o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania.

Nie dotyczy.

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia, w tym wpływu na budżet płatnika publicznego

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia składa się z dwóch istotnych części.

Po pierwsze, w analizie wpływu na budżet płatnika, pozwala na oszacowanie potencjalnych wydatków związanych z finansowaniem nowej terapii ze środków publicznych.

Szacunki dotyczące wydatków związanych z nową terapią (scenariusz „jutro”) są porównywane z tym ile aktualnie wydajemy na leczenie danego problemu zdrowotnego (scenariusz „dziś”). Na tej podstawie możliwa jest ocena, czy nowa terapia będzie wiązać się z koniecznością przeznaczenia wyższych środków na leczenie danego problemu zdrowotnego, czy też wiąże się z uzyskaniem oszczędności w budżecie płatnika.

Ocena wpływu na budżet pozwala na stwierdzenie, czy płatnik posiada odpowiednie zasoby na finansowanie danej technologii.

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia w drugiej części odpowiada na pytanie jak decyzja o finansowaniu nowej terapii może wpłynąć na organizację udzielania świadczeń (szczególnie w kontekście dostosowania do wymogów realizacji nowej terapii) oraz na dostępność innych świadczeń opieki zdrowotnej.

Ocenę wpływu na system ochrony zdrowia przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego w rocznym horyzoncie czasowym. Liczebność populacji docelowej przyjęto na poziomie 17 pacjentów rocznie. Przy powyższych szacunkach dotyczących liczebności populacji nie uwzględniono populacji stosującej cyklosporynę, z uwagi na opinię ekspertów, którzy wskazują, że stosowanie leku Modigraf nie zastąpi stosowania cyklosporyny m.in. z powodu odmiennego profilu toksyczności.

Na podstawie danych dotyczących kosztu Modigrafu udostępnionego przez Ministerstwo Zdrowia, średniego kosztu refundowanego takrolimusu w kapsułkach, przyjętego dawkowania Modigrafu wg badania F506-0403 (0,3 mg/kg mc., średnia masa ciała pacjentów w badaniu 17,18 kg, co daje 5,15 mg/dzień) oraz przyjętego dawkowania takrolimusu w kapsułkach na tym samym poziomie co Modigrafu, przeprowadzono oszacowania kosztów z perspektywy płatnika publicznego w dwóch scenariuszach:

I – scenariusz istniejący - przyjęto, że wszyscy pacjenci z populacji docelowej będą stosowali takrolimus w postaci kapsułek – koszt 126 239 zł;

II – scenariusz nowy - przyjęto, że wszyscy pacjenci z populacji docelowej będą stosowali takrolimus w postaci granulatu do sporządzenia zawiesiny doustnej (Modigraf) – koszt 1 723 423 zł.

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.

Ograniczenia analizy

- 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 MZ w sprawie wydania zgody na refundację (1), 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 ChPL dla leku Modigraf.
- według opinii eksperta pediatriczni pacjenci będą najprawdopodobniej stosować Modigraf przez kilka lat, do momentu, kiedy będzie możliwe przejście na takrolimus w kapsułkach. 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.

Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

Nie dotyczy.

Uwagi do zapisów programu lekowego

Nie dotyczy.

Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej

Przedmiotem analizy racjonalizacyjnej jest identyfikacja mechanizmu, którego wprowadzenie spowoduje uwolnienie środków publicznych w wysokości odpowiadającej co najmniej wzrostowi

kosztów wynikającemu z podjęcia pozytywnej decyzji o refundacji wnioskowanej technologii medycznej.

Analiza racjonalizacyjna jest przedkładana jeżeli analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych wykazuje wzrost kosztów refundacji.

Nie dotyczy.

Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

Odnaleziono 3 rekomendacje klinicznych odnoszące się do profilaktyki odrzucenia przeszczepu serca i leczenia immunosupresyjnego po transplantacji serca, wydane przez:

- Polskie Towarzystwo Transplantologiczne (PTT) 2016 (Polska);
- British Columbia (BT) 2017 (Kanada);
- International Society of Heart and Lung Transplantation (ISHLT) 2015 (międzynarodowe).

Żadne z odnalezionych rekomendacji nie odnoszą się do postaci takrolimusu.

Rekomendacje Polskiego Towarzystwa Transplantologicznego (PTT 2016) jako podstawowe leczenie po przeszczepie serca rekomendują terapię trójskładnikową, składającą się z: inhibitora kalcyneuryny (cyklosporyny lub takrolimusu), leku hamującego proliferację limfocytów (mykofenolanu mofetylu lub azatiopryny) oraz glikokortykosteroidu. W wytycznych PTT 2016, powołując się na badania dotyczące takrolimusu, nadmieniono, że pomimo iż nie wykazano przewagi takrolimusu nad cyklosporyną w zakresie poprawy przeżycia, to u pacjentów otrzymujących takrolimus odnotowano mniej epizodów ostrego odrzucania przeszczepu przy porównywalnym profilu działań ubocznych.

Wytyczne kanadyjskie BC 2017, jako leczenie immunosupresyjne po przeszczepach serca, zalecają stosowanie schematu: takrolimus, mykofenolan mofetylu i prednizon. Takrolimus w tym wskazaniu zalecany jest również przez wytyczne międzynarodowe ISHLT 2015, aczkolwiek z tą samą siłą rekomendacji co cyklosporyna. W wytycznych tych dodatkowo podkreślono, iż stosowanie takrolimusu wiąże się z rzadszym występowaniem nadciśnienia, dislipidemii, kamicy pęcherzyka żółciowego, rozrostu dziąseł, hirsutyizmu, natomiast częstszym występowaniem cukrzycy w porównaniu do stosowania cyklosporyny.

Odnaleziono dwie rekomendacje refundacyjne dla produktu leczniczego Modigraf wydaną przez:

- Haute Autorité de Santé (HAS 2009) – Francja – wydano pozytywną rekomendację w profilaktyce odrzucania przeszczepu nerek, wątroby lub serca u dorosłych lub pediatrycznych biorców alogenicznych, oraz w leczeniu odrzucenia przeszczepu alogenicznego, opornego na leczenie innymi immunosupresyjnymi produktami leczniczymi u dorosłych i dzieci;
- Scottish Medicines Consortium (SMC 2010) – Szkocja – wydano pozytywną rekomendację w profilaktyce odrzucenia przeszczepu nerki, wątroby lub serca oraz w leczeniu po transplantacji nerki, wątroby lub serca do stosowania u pacjentów, u których wymagane są małe zmiany w dawkowaniu (poniżej 0,5 mg) lub u ciężko chorych pacjentów, którzy nie są w stanie połknąć kapsułek takrolimusu.

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 11.04.2018 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: PLD.46434.1885.2018.AP), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego Modigraf, takrolimusum, granulat do sporządzania zawiesiny doustnej à 0,2 mg oraz 1 mg, na podstawie art. 31e ust. 1 ustawy z 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U.2015 r. poz. 581 z późn. zm.) oraz w związku z art. 39 ust. 3 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.), po uzyskaniu Stanowiska 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.

Piśmiennictwo

1. 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;
2. Raport nr OT.4311.22.2018 2018 „Modigraf (takrolimus) we wskazaniu: profilaktyka odrzucania przeszczepu serca”. Opracowanie na potrzeby oceny zasadności wydawania zgody na refundację” z dn. 5 czerwca 2018 r.