



**Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji**  
**Wydział Oceny Technologii Medycznych**

**Modigraf (takrolimus)**  
**we wskazaniu:**  
**profilaktyka odrzucania przeszczepu serca**

Opracowanie na potrzeby oceny zasadności  
wydawania zgody na refundację

Nr: OT.4311.22.2018

Data ukończenia: 5 czerwca 2018 r.

## Wykaz skrótów

<b>AOTM/AOTMiT</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
<b>AUC</b>	Zależność stężenia leku we krwi od czasu (ang. <i>Area Under Curve</i> )
<b>BC</b>	British Columbia
<b>BPAP</b>	Epizody odrzuceń przeszczepu potwierdzone biopsją (ang. <i>Biopsy-Proven Acute Rejection</i> )
<b>ChPL</b>	Charakterystyka produktu leczniczego
<b>C<sub>max</sub></b>	Maksymalne stężenie leku we krwi
<b>EMA</b>	Europejska Agencja Leków (ang. <i>European Medicines Agency</i> )
<b>EPAR</b>	European public assessment report
<b>FDA</b>	Amerykańska Agencja do Spraw Żywności i Leków (ang. <i>Food and Drug Administration</i> )
<b>FKBP12</b>	Białko cytozolu
<b>HAS Sante</b>	Haute Autorité de Santé
<b>HSE</b>	Zarząd Służby Zdrowia w Irlandii (ang. <i>Health Service Executive</i> )
<b>HTA</b>	Ocena technologii medycznych (ang. <i>health technology assessment</i> )
<b>ISHLT</b>	International society of heart and lung transplantation
<b>MZ</b>	Ministerstwo Zdrowia
<b>NBP</b>	Narodowy Bank Polski
<b>NFZ</b>	Narodowy Fundusz Zdrowia
<b>PTT</b>	Polskie Towarzystwo Transplantologiczne
<b>RCT</b>	Randomizowane badanie kliniczne (ang. <i>randomized controlled trial</i> )
<b>SMC</b>	Scottish Medicines Consortium
<b>TAC</b>	Takrolimus
<b>TDM</b>	Terapeutyczne monitorowanie leku
<b>Technologia</b>	Technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
<b>URPL</b>	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych
<b>Ustawa o refundacji</b>	Ustawa 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.)
<b>Ustawa o świadczeniach</b>	Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2017 r., poz. 1938)
<b>WHO</b>	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. <i>World Health Organization</i> )

### KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (nie dotyczy).

**Zakres wyłączenia jawności:** dane objęte oświadczeniem o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2016 r., poz.1764 z późn. zm. ) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2018 r., poz. 419).

**Organ dokonujący wyłączenia jawności:** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

**Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** Nutricia Polska Sp. z o.o.

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorców (nie dotyczy).

**Zakres wyłączenia jawności:** dane objęte oświadczeniem o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2016 r., poz.1764 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2018 r., poz. 419).

**Organ dokonujący wyłączenia jawności:** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

**Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** (nie dotyczy).

Dane zakreślone **kolorem czerwonym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na prywatność osoby fizycznej (nie dotyczy).

**Zakres wyłączenia jawności:** dane osobowe.

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2016 r., poz.1764 z późn. zm.) w zw. z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE (ogólne rozporządzenie o ochronie danych) (Dz. U. UE.L. z 2016 r.119.1).

**Organ dokonujący wyłączenia jawności:** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

**Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** osoba fizyczna.

## Spis treści

<b>Wykaz skrótów .....</b>	<b>2</b>
<b>Spis treści .....</b>	<b>4</b>
<b>1. Podstawowe informacje o zleceniu .....</b>	<b>5</b>
<b>2. Przedmiot i historia zlecenia .....</b>	<b>6</b>
2.1. Korespondencja w sprawie .....	6
<b>3. Problem zdrowotny .....</b>	<b>7</b>
3.1. Problem zdrowotny.....	7
3.2. Liczebność populacji .....	9
<b>4. Interwencja oceniana i alternatywne technologie medyczne .....</b>	<b>10</b>
4.1. Technologia oceniana – Modigraf .....	10
4.2. Dotychczasowe postępowanie administracyjne w Polsce z technologią ocenianą .....	11
<b>5. Opinie ekspertów klinicznych .....</b>	<b>14</b>
<b>6. Rekomendacje i wytyczne kliniczne dot. ocenianych technologii medycznych .....</b>	<b>16</b>
6.1. Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych.....	17
6.2. Alternatywne technologie medyczne.....	18
<b>7. Wskazanie dowodów naukowych .....</b>	<b>20</b>
7.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych .....	20
7.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa .....	20
7.2.1. Charakterystyka badań włączonych do analizy .....	20
7.2.2. Ocena jakości badań .....	21
7.2.3. Wyniki analizy skuteczności .....	22
7.2.4. Wyniki analizy bezpieczeństwa .....	22
7.3. Dodatkowe informacje na temat bezpieczeństwa .....	23
7.4. Komentarz do analizy klinicznej .....	24
<b>8. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych 26</b>	<b>26</b>
8.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce .....	26
8.2. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców .....	26
<b>9. Kluczowe informacje i wnioski .....</b>	<b>28</b>
<b>10. Źródła.....</b>	<b>31</b>
<b>11. Załączniki.....</b>	<b>32</b>
11.1. Strategie wyszukiwania publikacji .....	32
11.2. Diagram metodologii dotyczącej włączania do przeglądu systematycznego badań pierwotnych i wtórnych dotyczących stosowania leku Modigraf w analizowanych wskazaniach .....	34

## 1. Podstawowe informacje o zleceniu

---

Data wpłynięcia zleceń do AOTMiT (RR-MM-DD)

12.04.2018 r.

i znak pism zlecających

PLD.46434.1885.2018.AP

---

Pełna nazwa świadczeń opieki zdrowotnej (z pism zlecających):

- Modigraf, takrolimus, granulaty do sporządzania zawiesiny doustnej à 0,2 mg oraz 1 mg, sprowadzane z zagranicy zgodnie z art. 4 ustawy z dnia 6 września 2001 r. Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2017 r., poz. 2211).
- 

Typ zlecenia: art. 31e ust. 1 ustawy z 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej (Dz. U. z 2017 r., poz. 1938 z późn. zm) 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 2017 r., poz. 1844, z późn. zm.)

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

---

Analizowane technologie medyczne:

- Modigraf, takrolimus, granulaty do sporządzania zawiesiny doustnej à 0,2 mg oraz 1 mg
- 

Do finansowania we wskazaniach:

- profilaktyka odrzucania przeszczepu serca
-

## 2. Przedmiot i historia zlecenia

### 2.1. Korespondencja w sprawie

Pismem z dnia 11.04.2018 r., znak PLD.46434.1885.2018.AP (data wpływu do AOTMiT: 12.04.2018 r.), Minister Zdrowia na podstawie art. 31e ust. 1 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2017 r., poz. 1938 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 2017 r., poz. 1844, z późn. zm.) zlecił zbadanie zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego Modigraf zawierającego substancję czynną takrolimus, we wskazaniu: profilaktyka odrzucania przeszczepu serca.

Powyższy produkt jest dopuszczony do obrotu na terenie Rzeczypospolitej Polskiej (rejestracja centralna EMA), jednakże ze względu na niedostępność w obrocie na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej jest sprowadzany z zagranicy zgodnie z art. 4 ustawy z dnia 6 września 2001 r. Prawo farmaceutyczne (Dz.U. 2017 poz. 2211). Zgodnie z art. 39 ustawy o refundacji na wniosek świadczeniobiorcy Minister Zdrowia może wydać decyzję o objęciu refundacją sprowadzonego leku. Jest on wtedy wydawany świadczeniobiorcy po wniesieniu opłaty ryczałtowej za opakowanie jednostkowe.

W toku procesu analitycznego poproszono Ministra Zdrowia o udostępnienie dodatkowych danych dotyczących ocenianego produktu leczniczego (tj. danych dotyczących importu docelowego ocenianego produktu w ocenianym wskazaniu). Pismo z odpowiedzią otrzymano dnia 28 maja 2018 r. (znak pisma: PLD.46434.1885.2018.AK). Dodatkowo mailem z dnia 29 maja 2018 r. otrzymano od Ministerstwa Zdrowia informację o cenach ocenianych produktów leczniczych.

Raport został opracowany w formie skrótowej na podstawie pisma Ministra Zdrowia z dnia 22 listopada 2017, znak: PLD.46435.128.2017.MZ (data wpływu do Agencji: 28.11.2017), tj. zgodnie z przepisami Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 15 grudnia 2014 roku w sprawie sposobu i procedury przygotowywania raportu w sprawie oceny świadczenia opieki zdrowotnej, przy zastosowaniu art. 31g i art. 31h. ustawy z dnia 27 sierpnia 2017 o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2017 r. poz. 1938).

## 3. Problem zdrowotny

### 3.1. Problem zdrowotny

#### Definicja

Przeszczepienie narządu jest złożonym procesem, przebiegającym – w kolejnych etapach – 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. Odległe wyniki przeszczepienia (zachowanie czynności narządu lub przeżycie chorego) zależą nie tylko od właściwego postępowania w każdym z wymienionych etapów procesu przeszczepienia, ale w równej mierze od odpowiedniego postępowania terapeutycznego w okresie odległym. Transplantacja alogeniczna ma miejsce między osobnikami tego samego gatunku, o podobnym, ale nie jednakowym genotypie (np. pomiędzy ludźmi niebędącymi bliźniętami jednojajowymi).

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.

#### Etiologia i patogeneza

Wskazaniem do przeprowadzenia transplantacji serca jest zaawansowana postać niewydolności serca w następstwie kardiomiopatii, choroby niedokrwiennej serca lub wady zastawkowej, po wykluczeniu możliwości klasycznego leczenia kardiochirurgicznego. Niewydolność to stan, w którym dochodzi do uszkodzenia serca, w wyniku którego nie jest ono w stanie zapewnić odpowiedniego przepływu krwi zgodnie z zapotrzebowaniem organizmu. Dochodzi do niej najczęściej po wielu latach rozwoju choroby i może być spowodowana:

- przewlekłymi chorobami mięśnia sercowego,
- zwężeniem naczyń wieńcowych,
- stanami zapalnymi serca,
- wadami zastawkowymi serca (nabyte i wrodzone),
- nadciśnieniem tętniczym.

Przeszczepienie serca może być również wskazane u pacjentów, których nie można odłączyć od aparatury wspomagającej pracę serca po przebytych zawałach lub operacji kardiochirurgicznej. Jedynym bezwzględnym przeciwwskazaniem jest nadciśnienie płucne. Do przeciwwskazań względnych zalicza się: niewydolność narządów (np. serca, płuc, wątroby) oraz miejscowe lub ogólnoustrojowe choroby naciekowe (np. mięsak serca, amyloidoza). Wszystkie przeszczepione serca pochodzą od dawców < 60 r.ż. z rozpoznaną śmiercią mózgową, u których występowały prawidłowe czynności serca i płuc, natomiast nie mogła być potwierdzona w wywiadzie choroba wieńcowa oraz inne choroby serca.

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. Odrzucanie przeszczepu jest najczęstszą przyczyną chorobowości, śmiertelności i niepowodzeń transplantacji serca.

#### Rozpoznanie choroby

U każdego chorego po transplantacji serca przeprowadza się cykl kontrolnych biopsji mięśnia sercowego. Badanie to wykonywane jest w pracowniach hemodynamiki. W znieczuleniu miejscowym z dostępu przez żyłę szyjną wewnętrzną (rzadziej żyłę udową) wprowadza się do prawej komory serca specjalnie zakończony cewnik, tzw. biopom, umożliwiający pobranie z przegrody międzykomorowej mikroskopowych wycinków mięśnia sercowego, które następnie są oceniane pod mikroskopem przez doświadczonego lekarza histopatologa w kierunku obecności zmian świadczących o procesie odrzucania.

#### Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowania



Przeszczepione serce w momencie pobierania z organizmu dawcy ulega odnerwieniu i dlatego wykazuje naturalną skłonność do przyśpieszonego rytmu, tzw. tachykardii. W związku z tym objawy charakterystyczne dla zbyt wolnej akcji serca (tzn. bradykardii), takie jak osłabienie, zawroty głowy, zmniejszenie tolerancji wysiłku, mogą ujawnić się już przy akcji serca 80 uderzeń / minutę.

Z uwagi na osłabienie sił obronnych organizmu terapia lekami immunosupresyjnymi powoduje zwiększoną skłonność do występowania zakażeń: wirusowych, bakteryjnych, grzybiczych i innych. Z uwagi na fakt, iż terapia ta jest najintensywniejsza w początkowym okresie po przeszczepie, ryzyko infekcji w kilku pierwszych miesiącach jest największe. Dlatego chorzy powinni unikać dużych skupisk ludzkich oraz innych miejsc stanowiących potencjalne źródło zakażeń.

Zastosowanie leku immunosupresyjnego może wywołać szereg działań niepożądanych. Mogą one wystąpić na skutek włączenia leku, bez względu na zastosowaną dawkę lub też wynikać ze zbyt wysokiego stężenia we krwi. Niektóre z nich są tak poważne, iż uniemożliwiają kontynuację terapii i zmuszają do jego zamiany na inny preparat. Należy podkreślić, iż większość leków immunosupresyjnych upośledza funkcję nerek, dlatego konieczne jest wyrobienie nawyku codziennego systematycznego wypijania dużej ilości płynów (około 2,5-3l/dobę; odpowiednio więcej w okresie letnich upałów i w stanach chorobowych przebiegających z gorączką).

### Epidemiologia i obciążenie chorobą

**Tabela 1. Statystyka przeszczepiania narządów w Polsce**

Liczba zabiegów w latach	2013	2014	2015	2016	2017
Przeszczepy serca	87	76	99	101	98

Źródło: dane z <http://www.poltransplant.org.pl/> [dostęp 26.04.2018]

W 2016 r. w Polsce do leczenia przeszczepieniem serca zgłoszono 235 nowych chorych (w tym 15 chorych poniżej 18 lat). Łączna liczba chorych oczekujących na przeszczepienie serca w 2016 r. wyniosła 599 osób (w tym 27 biorców poniżej 18 lat). Spośród wszystkich oczekujących, przeszczepienie serca w 2016 r. otrzymało 101 osób (17%), w tym 6 osób poniżej 18 lat. Średni czas oczekiwania chorych, którzy otrzymali w 2016 r. przeszczep serca wyniósł 366 dni. W trakcie oczekiwania zmarło 78 chorych (13%), w tym 4 biorców poniżej 18 lat.

U 50-80% pacjentów po przeszczepieniu serca występuje co najmniej 1 epizod odrzucenia. U większości pacjentów nie stwierdza się objawów, lecz u blisko 5% rozwijają się zaburzenia czynności lewej komory lub arytmie przedsionkowe. Częstość występowania ostrego odrzucenia największa jest po miesiącu, a następnie zmniejsza się w ciągu kolejnych 5 miesięcy i stabilizuje się po 1 roku od przeszczepienia. Pierwszy rok po przeszczepieniu serca przeżywa nawet 90% chorych, 5 lat ~70% a 50% chorych żyje obecnie powyżej 10 lat od operacji.

Według VII Oficjalnego Pediatrycznego Raportu Międzynarodowego Towarzystwa Transplantacji Serca i Płuc z 2004 roku, w pierwszym roku po transplantacji serca u dzieci odrzucanie jest przyczyną 30% zgonów. W okresie trzech lat po transplantacji ponad 25% zgonów jest wynikiem ostrego odrzucania, a kolejne 20% dzieci ginie z powodu potransplantacyjnej choroby naczyń wieńcowych, która jest formą przewlekłego odrzucania serca. Jej rozwój jest wprost proporcjonalny do ilości przeżytych epizodów ostrego odrzucania.

### Aktualne postępowanie medyczne

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. Podstawowy schemat immunosupresji składa się z inhibitora kalcyneuryny, pochodnych kwasu mykofenolowego i steroidów. Leczenie indukcyjne stosowane jest u chorych z niewydolnością nerek w celu opóźnienia podawania inhibitora kalcyneuryny lub podawania go w zredukowanej dawce. 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 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.

Źródło: PTT 2016, Raport Nr: AOTM-OT-0357\_Prograf\_[tacrolimus], Poltransplant 2017, Hyla-Klekot 2007

### 3.2. Liczebność populacji

Wg opinii ekspertów ankietowanych przez analityków Agencji, konsultanta krajowego w dziedzinie transplantologii klinicznej prof. Lecha Cierpki oraz dr Szymona Pawłaka, koordynatora Oddziału Kardiologii, Transplantacji Serca i Mechanicznego Wspomagania Krążenia u Dzieci w Śląskim Centrum Chorób Serca, produkt leczniczy Modigraf będzie miał zastosowanie głównie u pacjentów pediatrycznych, którzy nie są w stanie przyjmować takrolimusu w postaci kapsułek. Eksperti szacują populację pacjentów, którzy po transplantacji serca będą wymagali podawania preparatu w formie zawiesiny doustnej na 8 do 30 pacjentów rocznie, co stanowi ok. 8-30% wszystkich pacjentów po przeszczepach serca przeprowadzanych corocznie w Polsce.

Prof. Cierpka zwrócił uwagę, że zapotrzebowanie na takrolimus w postaci granulatu do sporządzania zawiesiny doustnej występuje również wśród pacjentów pediatrycznych po przeszczepach nerek i wątroby. W opinii prof. Cierpki zapotrzebowanie na takrolimus w postaci granulatu do sporządzania roztworu do wstrzykiwań może dotyczyć około 24 pacjentów rocznie (tj. 30% spośród 80 transplantacji wątroby lub nerki rocznie u pacjentów pediatrycznych).

Tabela 2. Liczebność populacji na podstawie opinii ekspertów

Profilaktyka odrzucania przeszczepu serca	Prof. dr hab. Lech Cierpka Konsultant Krajowy w dziedzinie transplantologii klinicznej	Dr n. med. Szymon Pawlak Koordynator Oddziału Kardiologii, Transplantacji Serca i Mechanicznego Wspomagania Krążenia u Dzieci w Śląskim Centrum Chorób Serca
Liczba transplantacji serca w Polsce	80-90 rocznie	-
Liczba transplantacji serca w Polsce u pacjentów pediatrycznych	6-10 rocznie	Dotychczas wykonano ok. 100 transplantacji serca u pacjentów pediatrycznych
Liczba osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją	ok. 8 rocznie	20-30 pacjentów

## 4. Interwencja oceniana i alternatywne technologie medyczne

### 4.1. Technologia oceniana – Modigraf

#### Status rejestracyjny i refundacyjny

Produkt leczniczy Modigraf, zawierający substancję czynną takrolimus jest zarejestrowany centralnie, a więc jest dopuszczony do obrotu na terenie całej Unii Europejskiej. Jednocześnie oceniany lek nie jest dostępny w Polsce. W tabeli poniżej przedstawiono informacje o produkcie leczniczym Modigraf.

Tabela 3. Informacje dotyczące ocenianej technologii

<b>Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN</b>	Modigraf, granulat do sporządzania zawiesiny doustnej, 0,2 mg, kod EAN: 5909990764501 Modigraf, granulat do sporządzania zawiesiny doustnej, 1 mg, kod EAN: 5909990764532
<b>Kod ATC</b>	L04AD02
<b>Substancja czynna</b>	takrolimus
<b>Wnioskowane wskazanie</b>	Profilaktyka odrzucania przeszczepu serca
<b>Wskazania zarejestrowane</b>	Profilaktyka odrzucania przeszczepu u dorosłych i dzieci, będących biorcami alogenicznych przeszczepów nerki, wątroby lub serca. Leczenie w przypadku odrzucenia przeszczepu alogenicznego opornego na terapię innymi immunosupresyjnymi produktami leczniczymi u dorosłych i dzieci.
<b>Dawkowanie</b>	<p>Produkt leczniczy Modigraf mogą przepisywać oraz wprowadzać zmiany w leczeniu immunosupresyjnym wyłącznie lekarze posiadający doświadczenie w stosowaniu leków immunosupresyjnych oraz w postępowaniu z pacjentami po przeszczepieniu narządów. Modigraf jest granulowaną postacią farmaceutyczną takrolimusu do stosowania dwa razy na dobę. Leczenie produktem Modigraf wymaga starannego monitorowania przez odpowiednio wyszkolony i wyposażony personel.</p> <p>Przedstawione poniżej zalecenia dotyczące dawek początkowych należy traktować wyłącznie jako wskazówkę. W początkowym okresie pooperacyjnym Modigraf podaje się rutynowo jednocześnie z innymi lekami immunosupresyjnymi. Można podawać różne dawki w zależności od stosowanego schematu leczenia immunosupresyjnego. Dawkowanie produktu Modigraf należy ustalać indywidualnie na podstawie klinicznej oceny odrzucania przeszczepu i tolerancji produktu oraz monitorowania stężenia leku we krwi. W razie wystąpienia klinicznych objawów odrzucania, należy rozważyć zmianę leczenia immunosupresyjnego.</p> <p>Zaleca się staranne i częste kontrolowanie najmniejszego skutecznego stężenia takrolimusu w ciągu 2 pierwszych tygodni po przeszczepieniu narządu, aby upewnić się, że ogólnoustrojowa ekspozycja na substancję czynną bezpośrednio po przeszczepieniu jest wystarczająca. Ponieważ takrolimus jest substancją o małym klirensie, dostosowanie dawki produktu Modigraf może trwać nawet kilka dni zanim uzyska się docelowe stałe stężenie leku we krwi.</p> <p>Produktu Modigraf nie należy stosować wymiennie z kapsułkami o przedłużonym uwalnianiu (Advagraf), ponieważ nie można wykluczyć znaczącej klinicznie różnicy między biodostępnością obu postaci farmaceutycznych. Ogólnie, nieumyślna, niezamierzona lub nienadzorowana przez lekarza zamiana produktu leczniczego zawierającego takrolimus o szybkim lub przedłużonym uwalnianiu na jakikolwiek inny produkt leczniczy zawierający takrolimus jest niebezpieczna. Może ona prowadzić do odrzucania przeszczepionego narządu lub zwiększenia częstości działań niepożądanych, w tym niewystarczającej lub nadmiernej immunosupresji, w wyniku klinicznie znaczących różnic w ogólnoustrojowej ekspozycji na takrolimus. Pacjent powinien otrzymywać jeden produkt zawierający takrolimus, zgodnie z odpowiadającym mu schematem dawkowania; zmiana produktu zawierającego takrolimus lub zmiana schematu dawkowania powinny odbywać się wyłącznie pod wnikliwym nadzorem specjalisty transplantologa. Podczas zamiany na jakikolwiek inny produkt zawierający takrolimus konieczne jest monitorowanie stężenia leku we krwi i dostosowanie dawki, aby mieć pewność, że ogólnoustrojowa ekspozycja na takrolimus pozostała niezmienną.</p> <p><b>Profilaktyka odrzucania przeszczepu serca</b></p> <p><b>Dorośli</b></p> <p>Modigraf można stosować jednocześnie z indukcją przeciwciałami (co pozwala na późniejsze rozpoczęcie leczenia takrolimusem) lub, alternatywnie, u stabilnych klinicznie pacjentów bez indukcji przeciwciałami.</p> <p>Po indukcji przeciwciałami doustne leczenie produktem Modigraf należy rozpocząć od dawki 0,075 mg/kg mc./dobę podawanej w dwóch dawkach podzielonych (np. rano i wieczorem). Podawanie należy rozpocząć w ciągu 5 dni po zakończeniu zabiegu chirurgicznego, niezwłocznie po ustabilizowaniu stanu klinicznego pacjenta. Jeśli stan kliniczny pacjenta</p>

	<p>nie pozwala na doustne podawanie dawki, należy rozpocząć leczenie dożylnie w dawce od 0,01 mg/kg mc./dobę do 0,02 mg/kg mc./dobę (Prograf 5 mg/ml koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji) we wlewie ciągłym, trwającym 24 godziny.</p> <p>Opublikowano także inny schemat dawkowania, który polega na podawaniu takrolimusu doustnie w ciągu 12 godzin po zabiegu przeszczepienia. Ten schemat stosowano jedynie u pacjentów, u których nie stwierdzano niewydolności narządu (np. niewydolności nerek). W tym przypadku stosowano początkową dawkę takrolimusu wynoszącą od 2 mg/dobę do 4 mg/dobę, podając jednocześnie mykofenolan mofetylu i steroidy lub syrolimus i steroidy.</p> <p><b><u>Dzieci i młodzież</u></b></p> <p>W przeszczepach serca u dzieci i młodzieży stosowano takrolimus z indukcją przeciwciałami lub bez indukcji. U pacjentów bez indukcji przeciwciałami, jeśli leczenie takrolimusem rozpoczyna się od podawania dożylnego, zalecana dawka początkowa wynosi od 0,03 mg/kg mc./dobę do 0,05 mg/kg mc./dobę (Prograf 5 mg/ml koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji) w ciągłym wlewie przez 24 godziny, aż do osiągnięcia stężenia takrolimusu w pełnej krwi, wynoszącego od 15 do 25 nanogramów/ml. Należy zmienić drogę podania na podanie doustne, gdy tylko jest to możliwe z klinicznego punktu widzenia. Pierwsza dawka stosowana w leczeniu doustnym powinna wynosić 0,30 mg/kg mc./dobę, a podawanie należy rozpocząć od 8 do 12 godzin po zaprzestaniu wlewu dożylnego.</p> <p>Po indukcji przeciwciałami, gdy podawanie produktu Modigraf rozpoczyna się doustnie, zalecana dawka początkowa wynosi od 0,10 mg/kg mc./dobę do 0,30 mg/kg mc./dobę, w dwóch dawkach podzielonych (np. rano i wieczorem).</p> <p><b><u>Dostosowanie dawki w okresie po przeszczepieniu u dorosłych i u dzieci</u></b></p> <p>Zazwyczaj dawki takrolimusu zmniejsza się w okresie po przeszczepieniu. Poprawa stanu pacjenta po przeszczepieniu narządu może spowodować zmianę właściwości farmakokinetycznych takrolimusu i konieczne może być dalsze dostosowanie dawki.</p> <p><b><u>Leczenie w odrzucaniu przeszczepu alogenicznego</u></b></p> <p>W leczeniu epizodów odrzucania przeszczepu stosowano zwiększone dawki takrolimusu, uzupełniające leczenie kortykosteroidami oraz wprowadzono krótkotrwałe podawanie przeciwciał mono-/poliklonalnych. W razie stwierdzenia objawów działania toksycznego, takich jak ciężkie działania niepożądane może być konieczne zmniejszenie dawki produktu Modigraf.</p> <p><b><u>Leczenie w odrzucaniu przeszczepu alogenicznego po przeszczepieniu serca – dorośli oraz dzieci i młodzież</u></b></p> <p>U dorosłych pacjentów po zmianie terapii na stosowanie produktu Modigraf leczenie należy rozpocząć od doustnej dawki 0,15 mg/kg mc./dobę podawanej w dwóch dawkach podzielonych (np. rano i wieczorem).</p> <p>U dzieci i młodzieży po zmianie terapii na stosowanie takrolimusu leczenie należy rozpocząć od doustnej dawki 0,20 mg/kg mc./dobę do 0,30 mg/kg mc./dobę podawanej w dwóch dawkach podzielonych (np. rano i wieczorem).</p>
<b>Mechanizm działania</b>	<p>Wydaje się, że na poziomie molekularnym w działaniu takrolimusu pośredniczy wiązanie z białkiem cytozolu (FKBP12), odpowiedzialne za wewnątrzkomórkową kumulację leku. Kompleks FKBP12-takrolimus swoiście i kompetycyjnie wiąże się z kalcyneuryną i ją hamuje, co prowadzi do zależnego od wapnia zahamowania dróg przesyłania sygnału dla komórek T, zapobiegając w ten sposób transkrypcji i aktywacji genów limfokin.</p> <p>Takrolimus jest silnie działającym środkiem immunosupresyjnym, co udowodniono w doświadczeniach w warunkach in vivo i in vitro.</p> <p>W szczególności takrolimus hamuje tworzenie się cytotoksycznych limfocytów, które są głównie odpowiedzialne za odrzucanie przeszczepu. Takrolimus hamuje aktywację komórek T i proliferację komórek B zależną od wspomagających komórek T, a także tworzenie się limfokin (takich jak interleukiny-2, -3 oraz <math>\gamma</math>-interferon) oraz ekspresję receptora interleukiny-2.</p>
<b>Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu</b>	EMA, 15 maj 2009
<b>Podmiot odpowiedzialny</b>	Astellas Pharma Europe B.V.

Źródło: ChPL Modigraf  
Skróty: FKBP12 - białko cytozolu

## 4.2. Dotychczasowe postępowanie administracyjne w Polsce z technologią ocenianą

Zgodnie z danymi przekazanymi przez MZ za lata 2016 - 2018, produkt leczniczy Modigraf nie był w tym okresie sprowadzany dla polskich pacjentów w ramach procedury importu docelowego we wskazaniu profilaktyka odrzucania przeszczepu serca. Obecnie toczą się 4 postępowania dotyczące 1 pacjenta pediatrycznego.

Preparaty zawierające takrolimus były dotychczas oceniane w Agencji w stanach po przeszczepie narządów. Żadna z tych ocen nie dotyczyła jednak takrolimusu w postaci granulatu do przygotowania zawiesiny doustnej (produktu leczniczego Modigraf).

W 2012 roku preparat Prograf był oceniany pod kątem zasadności usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych we wskazaniu profilaktyka odrzucania przeszczepu nerek, wątroby lub serca oraz we wskazaniu leczenia w przypadkach odrzucenia przeszczepu allogenicznego opornego na terapię innymi immunosupresyjnymi produktami leczniczymi. Rada Przejrzystości rekomendowała wtedy pozostawienie dotychczasowego sposobu finansowania leku Prograf, tj. w oddzielnej niż cyklosporyna grupie limitowej. Podobną decyzję RP wydała w tym samym roku w sprawie usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych leku Advagraf w profilaktyce odrzucenia u biorców allogenicznym przeszczepów nerek lub wątroby oraz leczenia w przypadkach odrzucenia przeszczepu allogenicznego opornego na terapię innymi immunosupresyjnymi produktami leczniczymi u dorosłych pacjentów.

W 2013 i 2016 roku Rada Przejrzystości wydała pozytywne opinie dotyczące stosowania produktów leczniczych zawierających takrolimus we wskazaniach innych niż zapisane w ChPL, tj. w stanach po przeszczepie kończyny, rogówki, tkanek lub komórek. Opinie uzasadniano skutecznością kliniczną tych preparatów podkreślaną przez międzynarodowe i krajowe wytyczne oraz ekspertów klinicznych. Zwracano również uwagę, że większa gama leków immunosupresyjnych pozwoli na lepszą indywidualizację terapii, a brak możliwości zastosowania odpowiedniej immunosupresji może spowodować wzrost liczby chorych tracących przeszczep.

Wcześniejsze rekomendacje Agencji dla powyższych produktów we wskazaniach związanych z przeszczepami przedstawiono w tabeli poniżej.

Produkty lecznicze zawierające takrolimus były również przedmiotem oceny AOTMiT we wskazaniach niezwiązanych z przeszczepami, takich jak: atopowe zapalenie skóry, idiopatyczny zespół nerczycowy, toczeniowe zapalenie nerek, miastenia, neuropatia zapalna czy miopatia zapalna. Ponieważ wskazania te nie są związane z aktualnie analizowanym, rekomendacji tych nie przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 4. Wcześniejsze rekomendacje Agencji dotyczące takrolimusu**

Produkt	Nr i data wydania	Stanowiska RP/Rekomendacja Prezesa
Takrolimus	Opinia Rady Przejrzystości nr 143/2016 z dnia 16 maja 2016 r.	Rada Przejrzystości <b>uważa za zasadne objęcie refundacją</b> leków zawierających substancję czynną <b>tacrolimusum</b> w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego. <u>Uzasadnienie:</u> W opinii nr 324/2013 z dnia 2 grudnia 2013 roku Rada Przejrzystości uznała za zasadne utrzymanie finansowania produktów leczniczych zawierających między innymi takrolimus w zakresie następujących wskazań: stan po przeszczepie kończyny, rogówki, tkanek lub komórek. Dostępne dowody naukowe, w tym wyniki badań opublikowanych po dacie wydania opinii, potwierdzają skuteczność wyżej wymienionej technologii, z ograniczeniami związanymi z liczebnością populacji. Jej stosowanie rekomendowane jest przez krajowe i międzynarodowe towarzystwa naukowe oraz ekspertów klinicznych. W zaktualizowanych analizach klinicznych nie ujawniono istotnych nowych danych dotyczących zmiany profilu bezpieczeństwa stosowania wyżej wymienionej substancji. Tym samym brak jest dodatkowych dowodów naukowych, które mogłyby w zasadniczy sposób wpłynąć na zmianę wcześniejszej opinii Rady, która podtrzymuje swoje stanowisko.
Takrolimus	Opinia Rady Przejrzystości nr 324/2013 z dnia 2 grudnia 2013 r.	Rada Przejrzystości uważa za <b>zasadne utrzymanie finansowania</b> produktów leczniczych zawierających azatioprynę, ewerolimus, kwas mykofenolowy, prednizolon, prednizon, sirolimus, <b>takrolimus</b> w zakresie następujących wskazań: 1. stan po przeszczepie kończyny, rogówki, tkanek lub komórek w odniesieniu do produktów zawierających azatioprynę, ewerolimus, kwas mykofenolowy, sirolimus, <b>takrolimus</b> . <u>Uzasadnienie</u> 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. Stosowanie <b>takrolimusu</b> , ewerolimusu i sirolimusu 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 mykofenolanów lub przeciwwskazań do ich stosowania.
Advagraf	Uchwała Rady Konsultacyjnej nr 5/2/2012 z dnia 23 stycznia 2012 r.	Rada Konsultacyjna uważa <b>za zasadne</b> pozostawienie dotychczasowego sposobu i poziomu finansowania świadczenia gwarantowanego „Profilaktyka odrzucenia przeszczepu u biorców allogenicznym przeszczepów nerek lub wątroby oraz leczenie w przypadkach odrzucenia przeszczepu allogenicznego opornego na terapię innymi immunosupresyjnymi produktami

Produkt	Nr i data wydania	Stanowiska RP/Rekomendacja Prezesa
		<p>lecznictwami u dorosłych pacjentów przy wykorzystaniu produktu leczniczego <b>takrolimus</b> (Advagraf)".</p> <p><u>Uzasadnienie</u></p> <p>Rada uważa za zasadne umieszczenie preparatów zawierających takrolimus, w tym Advagraf, w oddzielnej grupie limitowej niż cyklosporyna. Ponadto Rada proponuje podjęcie działań, mających na celu ujednoczenie dopłaty pacjenta za lek bez względu na jego dawkę (tj. opłatę ryczałtową, bez względu na dawkę, bez dopłaty).</p>
Prograf	<p><b>Uchwała Rady Konsultacyjnej nr 6/2/2012 z dnia 23 stycznia 2012 r.</b></p>	<p>Rada Konsultacyjna uważa <b>za zasadne</b> pozostawienie dotychczasowego sposobu i poziomu finansowania świadczenia gwarantowanego „Profilaktyka odrzucenia przeszczepu u biorców allogenicznym przeszczepów nerek, wątroby lub serca oraz leczenie w przypadkach odrzucenia przeszczepu allogenicznego opornego na terapię innymi immunosupresyjnymi produktami leczniczymi u dorosłych pacjentów (Prograf)".</p> <p><u>Uzasadnienie</u></p> <p>Rada uważa za zasadne umieszczenie preparatów zawierających <b>takrolimus</b>, w tym Prograf, w oddzielnej grupie limitowej niż cyklosporyna. Ponadto Rada proponuje podjęcie działań, mających na celu ujednoczenie dopłaty pacjenta za lek bez względu na jego dawkę (tj. opłatę ryczałtową, bez względu na dawkę, bez dopłaty).</p>



## 5. Opinie ekspertów klinicznych

W toku prac Agencja otrzymała opinię od 2 ekspertów dotyczące stosowania produktu Modigraf. Opinie zostały przygotowane bezpłatnie, zgodnie z aktualnymi przepisami prawnymi dotyczącymi wykonywania przez Agencję na zlecenie Ministra Zdrowia oceny technologii medycznych. Odpowiedzi ekspertów prezentuje poniższa tabela.

Wg ekspertów takrolimus jest obecnie najczęściej stosowanym lekiem immunosupresyjnym po przeszczepach narządowych. Jest to, według nich, technologia najskuteczniejsza, a wg prof. Cierpki również najtańsza, w profilaktyce odrzucenia przeszczepu serca.

Ekspersi uważają, że największą korzyść ze stosowania takrolimusu w postaci zawiesiny doustnej odniosą pacjenci pediatryczni, którzy mają trudności w połknięciu takrolimusu w kapsułkach. Obaj eksperci zwracają uwagę, że takrolimus jest lekiem lepiej tolerowanym niż cyklosporyna oraz posiada korzystniejszy profil bezpieczeństwa. Ekspersi dodatkowo zauważają, że takrolimus w postaci zawiesiny doustnej umożliwi precyzyjniejsze dawkowanie leku, co powinno usprawnić opiekę pooperacyjną i prowadzenie immunosupresji po transplantacjach narządowych. Ekspersi nie widzą możliwości nadużyć lub niewłaściwego zastosowania związanego z refundacją ocenianej technologii. Prof. Cierpka zwraca uwagę, że pacjenci, którzy są w stanie przyjąć takrolimus w kapsułkach będą preferowali tę postać niż sporządzać 2 razy dziennie preparat w formie zawiesiny.

Tabela 5. Opinie ekspertów dotyczące ocenianej technologii

Ekspert	Prof. dr hab. Lech Cierpka Konsultant Krajowy w dziedzinie transplantologii klinicznej	Dr n. med. Szymon Pawlak Koordynator Oddziału Kardiochirurgii, Transplantacji Serca i Mechanicznego Wspomagania Krążenia u Dzieci w ŚCCS
<b>Medyczne uzasadnienie sprowadzania w ramach procedury importu docelowego takrolimusu w postaci granulatu do sporządzania zawiesiny doustnej (lek Modigraf) w kontekście dostępności refundowanych preparatów w kapsułkach/tabletkach</b>	<i>Lek Modigraf zawierający substancję czynną takrolimus w granulacie do sporządzania zawiesiny doustnej jest rekomendowany głównie u pacjentów pediatrycznych po przeszczepach narządowych. Dawkowanie wynosi 0,1 - 0,3 mg/kg/dziennie w dwóch dawkach podzielonych. Pacjenci pediatryczni mogą mieć trudności w przyjęciu (połknięciu) tabletek twardych. U pacjentów pediatrycznych, a także dorosłych, po indukcji lekiem immunosupresyjnym drogą dożylną przejście na lek doustny wymaga mniejszego dawkowania 0,03 - 0,05 mg/kg/dziennie w dwóch dawkach podzielonych, zatem dawka Modigraf spełnia te wymagania.</i>	<i>Preparat w zawieszynie umożliwia precyzyjne dawkowanie w grupie pacjentów pediatrycznych. Oceniana forma preparatu dotyczy bardzo małej grupy pacjentów i jest prawdopodobnie nieistotna finansowo w skali kraju. Wykonując przeszczepy u najmłodszych pacjentów powinniśmy zapewnić im prawidłową opiekę pooperacyjną, w tym dostęp do leków akceptowanych przez dzieci.</i>
<b>Korzyści stosowania ocenianego leku nad cyklosporyną w postaci roztworu doustnego</b>	<i>Takrolimus jako substancja czynna jest nowszym lekiem immunosupresyjnym od cyklosporyny, praktycznie rutynowo (90%) stosowanym po przeszczepach narządowych, w tym serca. Cyklosporyna ma więcej skutków ubocznych stosowania po transplantacjach i konwersja z takrolimusu do cyklosporyny ma miejsce tylko w uzasadnionych terapeutycznie przypadkach, np. cukrzycy.</i>	<i>Takrolimus i cyklosporyna są preparatami blokującymi kalcyneurynę. Są to jednak dwa zupełnie odmienne chemicznie preparaty cechujące się różnymi działaniami ubocznymi. Cyklosporyna ma więcej działań ubocznych i często jest gorzej tolerowana.</i>
<b>Potencjalne problemy w związku ze stosowaniem ocenianej technologii</b>	<i>Wprowadzenie preparatu takrolimus w formie zawiesiny doustnej usprawni prowadzenie immunosupresji po transplantacjach narządowych.</i>	<i>Stosowanie leku w postaci zawiesiny raczej nie powinno przysparzać problemów, tylko ułatwić dawkowanie u młodszych pacjentów.</i>
<b>Możliwości nadużyć/niewłaściwego zastosowania związanego z objęciem refundacją ocenianej technologii</b>	<i>Nie widzę możliwości nadużywania preparatu Modigraf. Pacjent dorosły woli przyjmować lek w formie tabletki przyjmowanej dwa lub jeden raz dziennie, niż sporządzać preparat w formie zawiesiny dwa razy dziennie.</i>	<i>Grupa docelowa jest bardzo mała. Prawdopodobieństwo nadużyć jest znikome.</i>
<b>Dowody naukowe, wytyczne, opracowania wtórne nt. ocenianej technologii</b>	<i>Nie spotkałem się z opracowaniem na temat stosowania preparatu takrolimus w formie tabletki i w formie zawiesiny doustnej. Z praktyki klinicznej wiadomo, że małe dzieci lepiej tolerują leki w formie zawiesiny doustnej.</i>	<i>Możliwość precyzyjnego dawkowania leku leży u podstaw medycyny i nie wykonuje się badań potwierdzających jej słusność.</i>

Ekspert	Prof. dr hab. Lech Cierpka Konsultant Krajowy w dziedzinie transplantologii klinicznej	Dr n. med. Szymon Pawlak Koordynator Oddziału Kardiologii, Transplantacji Serca i Mechanicznego Wspomagania Krążenia u Dzieci w ŚCCS
Czy skuteczność i bezpieczeństwo leku Modigraf jest takie samo jak w przypadku takrolimusu w postaci kapsułek	<i>Tak, takie samo.</i>	<i>Nie istnieją udokumentowane dowody na to, aby postać granulatu była mniej bezpieczna od kapsułek. Postać ta ma umożliwić precyzyjne i wygodne dawkowanie w grupie najmłodszych pacjentów.</i>



## 6. Rekomendacje i wytyczne kliniczne dot. ocenianych technologii medycznych

W celu odnalezienia wytycznych klinicznych dotyczących postępowania w profilaktyce odrzucania przeszczepu serca w dniu 25.04.2018 r. przeszukano następujące źródła informacji medycznej:

- Guidelines International Network (<http://www.g-i-n.net/>);
- National Guideline Clearinghouse ([www.guideline.gov](http://www.guideline.gov/));
- Baza TRIP ([https://www.tripdatabase.com](https://www.tripdatabase.com/));
- Prescrire International, ([http://english.prescrire.org/en](http://english.prescrire.org/en/));
- National Institute for Health and Care Excellence (<http://guidance.nice.org.uk/CG/>);
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network (<http://www.sign.ac.uk/guidelines/index.html>);
- National Health and Medical Research Council (<https://www.nhmrc.gov.au/>);
- New Zealand Guidelines Group ([www.nzgg.org.nz/search](http://www.nzgg.org.nz/search/));
- Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ), ([www.ahrq.gov](http://www.ahrq.gov/));
- strony polskich i zagranicznych towarzystw naukowych związanych z transplantologią (Polskie Towarzystwo Transplantacyjne, Międzynarodowe Towarzystwo Transplantacji Serca i Płuc);
- wyszukiwarka google.com.

W trakcie wyszukiwania wykorzystano słowa kluczowe: heart, cardiac, transplantation, graft. W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono 3 rekomendacje odnoszące się do profilaktyki odrzucenia przeszczepu serca i leczenia immunosupresyjnego po transplantacji serca.

Rekomendacje Polskiego Towarzystwa Transplantologicznego z 2016 roku jako podstawowe leczenie po przeszczepie serca rekomendują terapię trójskładnikową, składającą się z: inhibitora kalcyneuryny (cyklosporyny lub takrolimus), leku hamującego proliferację limfocytów (mykofenolanu mofetylu lub azatiopryny) oraz glikokortykosteroidu. W wytycznych PTT 2016 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.

Żadne z odnalezionych rekomendacji nie odnoszą się do postaci takrolimusu.

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 6. Przegląd postępowania w ocenianym wskazaniu wg wytycznych praktyki klinicznej**

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<b>Polskie</b>	
<b>PTT 2016 (Polska)</b>  Konflikt interesów: brak informacji	<p>Leczenie immunosupresyjne pacjentów po transplantacji serca jest oparte na terapii trójskładnikowej i składa się z inhibitora kalcyneuryny (cyklosporyna- A lub <b>takrolimus</b>), leku hamującego proliferację limfocytów (mykofenolan mofetylu lub azatiopryna) oraz glikokortykosteroidu. Ponieważ istnieje ograniczona liczba prospektywnych badań randomizowanych, niekiedy trudno jest obiektywnie określić korzyści płynące z zastosowania poszczególnych leków.</p> <p>Zarówno cyklosporynę jak i <b>takrolimus</b> można stosować w pierwotnym schemacie leczenia immunosupresyjnego, natomiast nie należy łączyć ich ze sobą. Nie wykazano przewagi żadnego z tych leków w zakresie poprawy przeżycia pacjentów. U pacjentów przyjmujących takrolimus odnotowuje się mniej przypadków ostrego odrzucania przeszczepu.</p> <p>Porównanie skuteczności w trakcie 10-letnich obserwacji dwóch najczęściej stosowanych obecnie schematów immunosupresji po transplantacji serca – cyklosporyny-A z mykofenolanem mofetylu i <b>takrolimusu</b> z mykofenolanem mofetylu – wykazuje przewagę takrolimusu, polegającą na zmniejszeniu częstości występowania ostrego odrzucania oraz na zmniejszeniu częstości występowania waskulopatii tętnic wieńcowych przy</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje										
	<p>porównywalnym profilu działań ubocznych.</p> <p>Korzystne wyniki zastosowania takrolimusu bez leku hamującego proliferację limfocytów (np. mykofenolanu mofetylu) wskazują na możliwość rezygnacji z takiego połączenia. W praktyce klinicznej oznaczane w pełnej krwi minimalne poziomy takrolimusu powinny mieścić się w przedziale 10–20 ng/ml bezpośrednio w okresie pooperacyjnym, a następnie można je zmniejszyć do 5–15 ng/ml.</p> <p>Podstawowym wskazaniem do zastąpienia cyklosporyny <b>takrolimusem</b> są nawracające epizody ostrej reakcji odrzucania przeszczepu serca. Wykazano, że zamiana cyklosporyny na <b>takrolimus</b> wiąże się nie tylko ze zmniejszeniem odsetka ostrej reakcji odrzucania, ale również z poprawą parametrów gospodarki lipidowej.</p> <p>Postać farmaceutyczna <b>takrolimusu</b> do podawania raz na dobę zgodnie z opisem rejestracyjnym może być stosowana u pacjentów, u których stosowanie dotychczasowej formy TAC podawanego co 12 godzin nie przynosi zadowalającego efektu. W pojedynczym prospektywnym badaniu wieloośrodkowym wykazano bezpieczeństwo konwersji z postaci podawanej 2 razy, na postać podawaną 1 raz na dobę, przy zachowaniu tej samej dawki dobowej. Podanie TAC związane jest ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia cukrzycy de novo i może powodować u niektórych chorych łysienie.</p> <p><i>Siła rekomendacji i poziom dowodów: brak informacji</i></p>										
<b>Zagraniczne</b>											
<p><b>BC 2017 (Kanada)</b></p> <p>Konflikt interesów: brak informacji</p>	<p>W przypadku pacjentów po przeszczepach serca zalecany jest schemat terapeutyczny: <b>takrolimus</b>, mykofenolan mofetylu i prednizon. Początkowa dawka doustna dla dorosłych pacjentów wynosi 0,1 mg/kg/dzień. Dawkowanie jest ustalane na podstawie stężenia substancji we krwi. Zalecane stężenie takrolimusu we krwi podano w tabeli poniżej.</p> <table border="1" data-bbox="355 804 1461 1014"> <thead> <tr> <th data-bbox="355 804 908 846">Czas od przeszczepu serca [miesiące]</th> <th data-bbox="908 804 1461 846">Zalecany poziom TAC we krwi [ng/ml]</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="355 846 908 889">&lt;3</td> <td data-bbox="908 846 1461 889">9 - 12</td> </tr> <tr> <td data-bbox="355 889 908 931">3 do 6</td> <td data-bbox="908 889 1461 931">8 - 9</td> </tr> <tr> <td data-bbox="355 931 908 974">6 do 12</td> <td data-bbox="908 931 1461 974">6 - 8</td> </tr> <tr> <td data-bbox="355 974 908 1014">&gt;12</td> <td data-bbox="908 974 1461 1014">4 - 8</td> </tr> </tbody> </table> <p><i>Siła rekomendacji i poziom dowodów: brak informacji</i></p>	Czas od przeszczepu serca [miesiące]	Zalecany poziom TAC we krwi [ng/ml]	<3	9 - 12	3 do 6	8 - 9	6 do 12	6 - 8	>12	4 - 8
Czas od przeszczepu serca [miesiące]	Zalecany poziom TAC we krwi [ng/ml]										
<3	9 - 12										
3 do 6	8 - 9										
6 do 12	6 - 8										
>12	4 - 8										
<p><b>ISHLT 2015 (Międzynarodowe)</b></p> <p>Konflikt interesów: część autorów zadeklarowała konflikt interesów</p>	<p>ISHLT rekomenduje stosowanie <b>takrolimusu</b> w profilaktyce odrzucania przeszczepu serca oraz w leczeniu odrzucania przeszczepu [I, A]. Innymi zalecanymi lekami immunosupresyjnymi są cyklosporyna oraz sirolimus [I, A]. Takrolimus i cyklosporyna mają porównywalny profil bezpieczeństwa, jednakże takrolimus jest związany z rzadszym występowaniem nadciśnienia, dyslipidemii, kamicy pęcherzyka żółciowego, rozrostu dziąseł, hirsutyzmu, natomiast częstszym występowaniem cukrzycy. Takrolimus o przedłużonym uwalnianiu, stosowany raz dziennie, należy przyjmować rano.</p> <p><i>Siła rekomendacji:</i></p> <p><i>A - dowody z wielu randomizowanych badań klinicznych lub meta-analizy</i></p> <p><i>B - dowody z pojedynczego randomizowanego badania klinicznego lub dużych badań nierandomizowanych</i></p> <p><i>C - konsensus opinii ekspertów i/lub małe badania, badania retrospektywne, rejestry</i></p> <p><i>Poziom dowodów:</i></p> <p><i>I - dowody lub ogólna zgodność, że dana interwencja jest użyteczna i/lub efektywna</i></p> <p><i>II - sprzeczne dowody lub rozbieżność opinii czy dana interwencja jest użyteczna i efektywna</i></p> <p><i>IIa - siła dowodów jest na korzyść użyteczności/efektywności interwencji</i></p> <p><i>IIb - użyteczność/efektywność interwencji jest dużo mniej pewna</i></p> <p><i>III - dowody lub ogólna zgodność, że dana interwencja nie jest użyteczna i/lub efektywna</i></p>										

Skróty: TAC - takrolimus

## 6.1. Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych

W celu odnalezienia rekomendacji dotyczących finansowania ze środków publicznych preparatu Modigraf w profilaktyce odrzucania przeszczepu serca, przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA i organizacji ochrony zdrowia:

- Wielka Brytania - <http://www.nice.org.uk/>
- Szkocja – <http://www.scottishmedicines.org.uk/>
- Walia – <http://www.awmsg.org/>
- Irlandia – <http://www.ncpe.ie/>
- Kanada – <http://www.cadth.ca/> oraz [http://www.pcodr.ca](http://www.pcodr.ca/)
- Francja – <http://www.has-sante.fr/>

- Holandia – <http://www.zorginstituutnederland.nl/>
- Niemcy – <https://www.g-ba.de/> oraz <https://www.iqwig.de/>
- Australia – <http://www.health.gov.au>
- Nowa Zelandia – <http://www.pharmac.health.nz>

W wyniku wyszukiwania przeprowadzonego w dniu 26.04.2018 z użyciem słów kluczowych: modigraf, tacrolimus, tacrolimusum, granules, odnaleziono 2 rekomendacje dla produktu leczniczego Modigraf: szkocką SMC 2010 i francuską HAS Sante 2009. Obie rekomendacje są pozytywne, aczkolwiek szkockie SMC ogranicza pozytywną rekomendację do pacjentów, którzy nie są w stanie przyjąć (połknąć) postaci kapsułkowej takrolimusu, lub u których konieczne jest dostosowanie dawkowania poniżej najmniejszej dostępnej dawki dla kapsułek (0,5 mg). Francuskie HAS Sante, uzasadniając swoją decyzję, powołuje się na możliwość dokładniejszego dobrania dawki leku. W rekomendacji SMC podkreślono o 18% większą biodostępność takrolimusu w postaci zawiesiny doustnej.

**Tabela 7. Rekomendacje refundacyjne dla preparatów zawierających takrolimus**

Organizacja, rok	Treść i uzasadnienie
<b>SMC 2010 (Szkocja)</b>	<p>Scottish Medicines Consrtium <b>rekomenduje</b> stosowanie Modigrafu u dorosłych i dzieci w profilaktyce odrzucenia przeszczepu nerki, wątroby lub serca oraz w leczeniu po transplantacji nerki, wątroby lub serca.</p> <p>Ograniczenia: 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.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Granulat Modigraf do sporządzania zawiesiny doustnej zapewnia o 18% większą biodostępność niż kapsułki o natychmiastowym uwalnianiu i może mieć różną biodostępność w porównaniu z innymi nielicencjonowanymi zawiesinami takrolimusu stosowanymi w przeszłości. Przy rozpoczęciu stosowania leku Modigraf konieczne jest staranne monitorowanie i możliwe zmiany dawkowania.</p>
<b>HAS Sante 2009 (Francja)</b>	<p>Has Sante wydał <b>pozytywną rekomendację</b> dla leku Modigraf 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.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Takrolimus w formie granulatu może zapewnić większą dokładność dawkowania, a w konsekwencji polepszyć możliwości profilaktyki i leczenia odrzucenia przeszczepów alogenicznych. Modigraf nie powinien mieć wpływu na zwiększoną zachorowalność/śmiertelność w populacji docelowej.</p>

## 6.2. Alternatywne technologie medyczne

Najnowsze wytyczne kliniczne jako leki immunosupresyjne w profilaktyce odrzucania przeszczepu serca rekomendują takrolimus oraz cyklosporynę. Zarówno autorzy wytycznych klinicznych, jak i eksperci ankietowani przez analityków Agencji, wskazują, że takrolimus jest obecnie dużo częściej stosowaną opcją terapeutyczną w leczeniu immunosupresyjnym niż cyklosporyna, ze względu na wyższą skuteczność kliniczną i porównywalny lub korzystniejszy profil bezpieczeństwa.

Oprócz leku Modigraf w Polsce, wg rejestru URPL, dopuszczone do obrotu są również preparaty zawierające takrolimus w innej niż analizowany lek postaci, tj.

- kapsułki twarde (produkty lecznicze: Prograf, Taxni, Taliximun, Cidimus),
- kapsułki lub tabletki o przedłużonym uwalnianiu (Advagraf, Envarsus),
- koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji (Prograf),
- maść (Protopic).

Spośród ww. leków takrolimus w postaci kapsułek/tabletek o przedłużonym działaniu (Advagraf, Envarsus) nie jest w Polsce zarejestrowany w profilaktyce odrzucania przeszczepu serca, ale jest w tym wskazaniu refundowany. Ze względu jednak na różnice w czasie ekspozycji na lek, nie został on uwzględniony jako komparator w analizie.

Ponadto w Polsce w ocenianym wskazaniu zarejestrowany jest takrolimus w postaci koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji (Prograf). Nie jest on jednak refundowany w profilaktyce odrzucania przeszczepu serca. Takrolimus w postaci maści (Protopic) nie jest zarejestrowany ani refundowany w Polsce w ocenianym wskazaniu.

Wg ekspertów klinicznych, informacji zawartych w EPAR leku Modigraf oraz publikacji McDonald 2017 wynika, że w przypadku problemów pacjentów z poknięciem takrolimusu w postaci kapsułek twardej stosowana jest zawiesina doustna przygotowana z tych kapsułek. W związku z tym głównym komparatorem dla leku Modigraf będzie takrolimus w postaci kapsułek.

Dodatkowo w Polsce w profilaktyce odrzucania przeszczepu serca refundowana jest cyklosporyna w postaci roztworu doustnego (Equoral, Sandimmun Neoral), ale jak zwracają uwagę eksperci kliniczni jest ona dużo rzadziej stosowana niż takrolimus.

Szczegółowe dane na temat refundowanych alternatywnych technologii medycznych przedstawia tabela poniżej.

**Tabela 8. Produkty lecznicze refundowane we wskazaniu profilaktyka odrzucania przeszczepu serca**

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Kod EAN	UCZ [zł]	CHB [zł]	CD [zł]	WLF [zł]	PO	WDŚ [zł]
<b>139.0, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - leki immunosupresyjne - inhibitory kalcyneuryny - takrolimus</b>								
Cidimus, kaps. twarde, 0,5 mg	30 szt.	5909990783489	74,41	78,13	88,02	60,81	ryczałt	30,41
Cidimus, kaps. twarde, 5 mg	30 szt.	5909990783533	729,00	765,45	791,42	608,10	ryczałt	186,52
Prograf, kaps. twarde, 0,5 mg	30 szt.	5909991148713	48,44	50,86	60,75	60,75	ryczałt	3,20
Prograf, kaps. twarde, 1 mg	30 szt.	5909990447213	102,60	107,73	121,62	121,62	ryczałt	3,20
Prograf, kaps. twarde, 5 mg	30 szt.	5909990447312	554,70	582,44	608,41	608,10	ryczałt	3,51
Tacni, kaps. twarde, 0,5 mg	30 szt.	5909990821006	51,57	54,15	64,04	60,81	ryczałt	6,43
Tacni, kaps. twarde, 1 mg	30 szt.	5909990821228	109,10	114,56	128,45	121,62	ryczałt	10,03
Tacni, kaps. twarde, 5 mg	30 szt.	5909990821280	587,76	617,15	643,13	608,10	ryczałt	38,23
Taliximun, kaps. twarde, 0,5 mg	30 szt.	5909990836857	51,55	54,13	64,02	60,81	ryczałt	6,41
Taliximun, kaps. twarde, 1 mg	30 szt.	5909990836888	109,09	114,54	128,43	121,62	ryczałt	10,01
Taliximun, kaps. twarde, 5 mg	30 szt.	5909990836949	538,92	565,87	591,84	591,84	ryczałt	3,20
<b>138.2, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - leki immunosupresyjne - inhibitory kalcyneuryny – cyklosporyna do stosowania doustnego - płynne postacie farmaceutyczne</b>								
Equoral, roztwór doustny, 100 mg/ml	50 ml	5909990946716	277,56	291,44	311,23	311,23	ryczałt	3,20
Sandimmun Neoral, roztwór doustny, 100 mg/ml	50 ml	5909990336913	359,01	376,96	396,75	311,23	ryczałt	88,72

Skróty: UCZ – urzędowa cena zbytu, CHB – cena hurtowa brutto, CD – cena detaliczna, WLF – wysokość limitu finansowania, PO – poziom odpłatności, WDŚ – wysokość dopłaty świadczeniobiorcy

## 7. Wskazanie dowodów naukowych

### 7.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych

W celu identyfikacji dowodów naukowych dostarczających informacji na temat ocenianej substancji czynnej przeprowadzono przegląd systematyczny następujących baz informacji medycznej: Medline (przez PubMed), Embase oraz Cochrane Library. Przeszukania źródeł informacji medycznej dokonano w dniu 27.04.2018 r.

Podczas wyszukiwania wykorzystano strategie opisane w załączniku 11.1. Struktura zastosowanych kwerend była dostosowana do przedstawionego w zleceniu problemu decyzyjnego. Posługiwano się słowami kluczowymi ograniczającymi wyniki wyszukiwania względem populacji i interwencji, łącząc kwerendy odpowiednimi operatorami logicznymi Boole'a. Wyników wyszukiwania nie ograniczono natomiast względem komparatorów. Prace prowadzono dwuetapowo, najpierw dokonano selekcji badań po tytułach i abstraktach, a następnie w oparciu o pełne teksty publikacji.

Do analizy klinicznej włączano badania spełniające kryteria przedstawione w tabeli poniżej.

Tabela 9. Kryteria włączenia badań do analizy klinicznej

	Kryterium włączenia badań	Kryterium wyłączenia badań
<b>Populacja</b>	Pacjenci po przeszczepie serca.	Populacja inna niż w kryteriach włączenia badań.
<b>Interwencja</b>	Takrolimus w postaci granulatu do sporządzania zawiesiny doustnej.	Interwencja inna niż w kryteriach włączenia badań.
<b>Komparator</b>	Nie ograniczono	Nie zdefiniowano.
<b>Punkty końcowe</b>	Punkty końcowe dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa analizowanej interwencji.	Inne niż w kryteriach włączenia.
<b>Typ badań</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>przeglądy systematyczne z metaanalizą lub bez,</li> <li>randomizowane, kontrolowane badania kliniczne.</li> </ul> W przypadku gdy nie odnaleziono przeglądów systematycznych oraz badań RCT włączano następujące typy badań: <ul style="list-style-type: none"> <li>badania kliniczne kontrolowane, nierandomizowane,</li> <li>badania kliniczne jednoramienne</li> <li>badanie obserwacyjne z grupą kontrolną,</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>publikacje pogładowe i przeglądy niesystematyczne,</li> <li>listy do redakcji.</li> </ul>
<b>Inne</b>	Publikacje w języku polskim lub angielskim. Pełne teksty publikacji.	Publikacje dostępne jedynie w postaci abstraktu.

### 7.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

#### 7.2.1. Charakterystyka badań włączonych do analizy

W ramach przeglądu systematycznego odnaleziono 1 badanie jednoramienne, oznaczone numerami F506-0403 i F506-0404A, gdzie F506-0404A jest kontynuacją badania F506-0403. Badanie to dotyczy skuteczności i bezpieczeństwa stosowania produktu Modigraf u pacjentów po przeszczepie wątroby, nerki lub serca. W opracowaniu przedstawiono wyłącznie dane dotyczące pacjentów po przeszczepie serca.

Tabela 10. Charakterystyka badań włączonych do analizy klinicznej

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe (wybrane)
<b>F506-0403</b> <u>Źródło finansowania:</u> Astellas Pharma	<u>Typ badania:</u> wieloośrodkowe (10 ośrodków z 6 krajów europejskich), badanie kliniczne IV fazy przeprowadzone metodą otwartą. <u>Interwencja:</u> TAC w postaci granulatu do przygotowania zawiesiny doustnej	<u>Kryteria włączenia:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>pacjenci po przeszczepie nerki, wątroby lub serca,</li> <li>wiek ≤ 12 lat.</li> </ul> <u>Kryteria wyłączenia:</u>	1. Efektywność: <ul style="list-style-type: none"> <li>epizody odrzuceń przeszczepu (odrzucenia ostre, odrzucenia BPAR, ostrość odrzuceń BPAR)</li> </ul>



Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe (wybrane)
	(Modigraf) <u>Okres obserwacji:</u> 14 dni.	<ul style="list-style-type: none"> <li>pacjenci, którzy mieli już wcześniej inny przeszczep,</li> <li>pacjenci po przeszczepie od dawcy z inną grupą krwi,</li> <li>pacjenci z dużym naczyniowym oporem płucnym,</li> <li>pacjenci z chorobą nowotworową leczoną w ciągu ostatnich 5 lat,</li> <li>pacjenci po przeszczepie serca lub nerki, którzy mieli poważną chorobę wątroby,</li> <li>pacjenci po przeszczepie nerki z wysokim ryzykiem immunizacji lub których przeszczepiana nerka była schłodzona przez ponad 30 godzin, zanim mogła być przeszczepiona.</li> </ul> <p><u>Populacja:</u> 52 osoby, w tym po przeszczepie:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>nerki - 15</li> <li>wątroby - 20</li> <li>serca - 17</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>zgony oraz powody zgonu</li> <li>utrata przeszczepu oraz powody utraty</li> </ul> <p>2. Bezpieczeństwo (częstość występowania zdarzeń niepożądanych)</p>
<b>F506-0404A*</b> <u>Źródło finansowania:</u> Astellas Pharma	<p><u>Typ badania:</u> wieloośrodkowe, badanie kliniczne IV fazy przeprowadzone metodą otwartą.</p> <p><u>Interwencja:</u> TAC w postaci granulatu do przygotowania zawiesiny doustnej (Modigraf)</p> <p><u>Okres obserwacji:</u> od 3 do 12 miesięcy**</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>pacjenci zakwalifikowani do badania F506-0403, którzy otrzymali przynajmniej 1 dawkę Modigrafu,</li> <li>pacjenci, którzy w opinii lekarza prowadzącego mogą odnieść korzyść z dalszego leczenia Modigrafem,</li> <li>pacjenci, których opiekunowie wyrazili pisemną zgodę na dalsze leczenie.</li> </ul> <p><u>Populacja:</u> 47 osób, w tym po przeszczepie:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>nerki - 12</li> <li>wątroby - 18</li> <li>serca - 17</li> </ul>	<p>1. Efektywność:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>epizody odrzuceń przeszczepu (odrzucenia ostre, odrzucenia BPAR, ostrość odrzuceń BPAR)</li> <li>zgony oraz powody zgonu</li> <li>utrata przeszczepu</li> </ul> <p>2. Bezpieczeństwo (częstość występowania zdarzeń niepożądanych)</p>

Skróty: TAC - takrolimus, BPAR - epizody odrzuceń przeszczepu potwierdzone biopsją (ang. Biopsy-Proven Acute Rejection)

\* badanie F506-0404 było kontynuacją (follow-up) badania F506-0403

\*\* w badaniu F506-0404A okres obserwacji trwa maksymalnie 1 rok lub krócej w przypadku wprowadzenia leku na rynek w danym kraju, jednak nie krócej niż 3 miesiące.

## 7.2.2. Ocena jakości badań

Badania włączone do analizy klinicznej oceniono za pomocą skali NICE służącej do oceny badań jednoramiennych. Zarówno badanie F506-0403 jak i F506-0404A oceniono na 5 punktów w 8-punktowej skali. W obu badaniach punktów nie przyznano za brak opisu sposobu włączania pacjentów do badania oraz niejasny sposób podania wyników bez przedstawienia ich w podziale na podgrupy.

**Tabela 11. Ocena badań jednoramiennych F506-0403 i F506-0404A wg skali NICE**

Pytanie	F506-0403	F506-0404A
1. Czy badanie było prowadzone w więcej niż jednym ośrodku?	TAK	TAK
2. Czy hipoteza badawcza/cel badania jest jasno opisany?	TAK	TAK
3. Czy kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów są sprecyzowane?	TAK	TAK
4. Czy zostały jasno zdefiniowane punkty końcowe?	TAK	TAK
5. Czy dane były gromadzone w sposób prospektywny?	TAK	TAK

6. Czy w opisie badania znajduje się stwierdzenie, że pacjenci byli włączani kolejno?	NIE	NIE
7. Czy opisano jasno wyniki badania?	NIE	NIE
8. Czy wyniki przedstawiono w podziale na podgrupy pacjentów (np. wg stopnia zaawansowania choroby, charakterystyk pacjentów, innych czynników)?	NIE	NIE
<b>Podsumowanie wyników</b>	<b>5/8</b>	<b>5/8</b>

### Ograniczenia jakości badań:

- Ze względu na fakt, że do badań włączano dzieci do 12 r. ż., dotyczyły one małej populacji (17 pacjentów w ramieniu przeszczepu serca).
- Pierwszorzędownym punktem końcowym ocenianym w badaniu F506-0403 była farmakokinetyka.
- W badaniu F506-0403 nieprecyzyjnie określono podanie pierwszej dawki takrolimusu pacjentom po przeszczepie serca (napisano, że było to do 5 dni od przeszczepu).
- W badaniu F506-0404A nieprecyzyjnie podano okres obserwacji (od 3 miesięcy do 1 roku).
- W badaniach nie określono stopnia ostrych odrzuceń potwierdzonych biopsją.

### 7.2.3. Wyniki analizy skuteczności

W poniższym rozdziale przedstawiono wyniki ramienia populacji po przeszczepach serca w najdłuższym dostępnym okresie obserwacji populacji badanej.

#### Przeżycie całkowite

W badaniu nie oceniano punktów końcowych dotyczących przeżycia całkowitego pacjentów.

#### Jakość życia

W badaniu nie oceniano punktów końcowych związanych z jakością życia pacjentów.

#### Punkty końcowe związane z przebiegiem choroby

##### Utrata przeszczepu

U żadnego z pacjentów nie odnotowano utraty przeszczepu.

##### Odrzucenie przeszczepu

Spośród 17 pacjentów z przeszczepem serca u 5 wystąpiło odrzucenie przeszczepu, z czego w 2 przypadkach zostało ono potwierdzone biopsją.

**Tabela 12. Wyniki analizy skuteczności - odrzucenia przeszczepu**

Punkt końcowy	Czas obserwacji min-maks. [mies.]	n/N (%)
<b>Odrzucenia przeszczepu</b>	3-12*	5/17 (29,4)
<b>Odrzucenia potwierdzone biopsją</b>		2/17 (11,8)
<b>Odrzucenia niepotwierdzone biopsją</b>		3/17 (17,6)

\* okres obserwacji trwał min. 3 miesiące ale nie dłużej niż 1 rok

### 7.2.4. Wyniki analizy bezpieczeństwa

#### Zgony

W badaniach nie odnotowano zgonów.

#### Działania niepożądane

Działania niepożądane zaobserwowano u 16 z 17 pacjentów (94,1%), natomiast ciężkie działania niepożądane wystąpiły u 8 pacjentów (47,1%). Najczęściej występujące ciężkie działania niepożądane obejmowały zakażenia i zarażenia oraz zaburzenia układu krwionośnego. Dane na temat działań niepożądanych przedstawiono w poniższej tabeli.



Tabela 13. Wyniki analizy bezpieczeństwa - działania niepożądane

Punkt końcowy	Czas obserwacji min-maks. [mies.]	n/N (%)
Działania niepożądane	3-12*	16/17 (94,1)
Ciężkie działania niepożądane, w tym:		8/17 (47,1)
zakażenia i zarażenia		5/17 (29,4)
zaburzenia układu krwionośnego		3/17 (17,6)
zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania		1/17 (5,9)
zaburzenia serca		1/17 (5,9)
zaburzenia nerek i dróg moczowych		1/17 (5,9)

\* okres obserwacji trwał min. 3 miesiące ale nie dłużej niż 1 rok

### 7.3. Dodatkowe informacje na temat bezpieczeństwa

#### Informacje dotyczące bezpieczeństwa na podstawie ChPL Modigraf

Ustalenie profilu działań niepożądanych związanych ze stosowaniem leków immunosupresyjnych jest często trudne ze względu na zasadniczą chorobę i równoczesne stosowanie wielu produktów leczniczych. Wg ChPL Modigraf działaniami niepożądanymi występującymi bardzo często ( $\geq 1/10$ ), 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 na podstawie ChPL Modigraf

Produktu Modigraf nie należy stosować wymiennie z produktem Advagraf, ponieważ nie można wykluczyć znaczącej klinicznie różnicy między biodostępnością obu postaci farmaceutycznych. Obserwowano przypadki błędnego stosowania leku, w tym nieumyślną, niezamierzoną lub nienadzorowaną przez lekarza zamianę produktu leczniczego zawierającego takrolimus o szybkim lub przedłużonym uwalnianiu na inny produkt leczniczy zawierający takrolimus. Prowadziło to do ciężkich reakcji niepożądanych, w tym odrzucania przeszczepionego narządu lub innych reakcji niepożądanych, które mogły być skutkiem zmniejszonej lub zwiększonej ekspozycji na takrolimus. Pacjent powinien otrzymywać jeden produkt zawierający takrolimus, zgodnie z odpowiadającym mu dobowym schematem dawkowania; zmiana produktu zawierającego takrolimus lub zmiana schematu dawkowania powinny odbywać się wyłącznie pod wnikliwym nadzorem specjalisty transplantologa.

Należy unikać jednoczesnego podawania cyklosporyny i takrolimusu oraz zachować ostrożność podczas stosowania takrolimusu u pacjentów, którym wcześniej podawano cyklosporynę.

Jeżeli jednocześnie z takrolimusem przyjmuje się substancje, które mogą wywoływać interakcje, zwłaszcza silne inhibitory izoenzymu CYP3A4 (takie jak telaprewir, boceprewir, rytonawir, ketokonazol, worykonazol, itraconazol, telitromycyna lub klarytromycyna) lub induktory CYP3A4 (takie jak ryfampicyna, ryfabutyna), należy monitorować stężenie takrolimusu we krwi aby w razie konieczności dostosować dawkę i utrzymać podobną ogólnoustrojową ekspozycję na takrolimus.

U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby może być konieczne zmniejszenie dawki w celu utrzymania najmniejszego skutecznego stężenia takrolimusu we krwi w zalecany zakres docelowy. Takrolimus ma też potencjalne działanie nefrotoksyczne i z tego powodu zaleca się dokładne monitorowanie czynności nerek (w tym badania, takie jak seryjne oznaczanie stężenia kreatyniny w surowicy, obliczanie klirensu kreatyniny oraz monitorowanie ilości wydalanego moczu).

#### URPL, EMA, FDA

Na stronach EMA, FDA i URPL nie odnaleziono żadnych dodatkowych komunikatów dotyczących bezpieczeństwa leku Modigraf.

#### WHO

Przy pomocy wyszukiwarki VigiAccess odnaleziono zbiorcze zestawienia działań niepożądanych dla substancji takrolimus, bez podziału na formę aplikacyjną (kapsułki, maść czy roztwór doustny). Po zastosowaniu

takrolimusu u pacjentów najczęściej występowały zakażenia i zarażenia (11 816), zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania (8 432) oraz urazy, zatrucia i powikłania proceduralne (6 057).

**Tabela 14. Zestawienie liczby działań niepożądanych po zastosowaniu takrolimusu wg WHO**

Działanie niepożądane leku	Całkowita liczba działań niepożądanych
Zakażenia i zarażenia	11816
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	8432
Urazy, zatrucia i powikłania proceduralne	6057
Badania	5801
Zaburzenia układu nerwowego	5522
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	5366
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	5350
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	3743
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	3603
Zaburzenia układu immunologicznego	3471
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	3375
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	2900
Choroby układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	2742
Zaburzenia naczyń	2021
Zaburzenia serca	1803
Chirurgiczne i medyczne zabiegi	1692
Zaburzenia układu mięśniowo-szkieletowego i tkanki łącznej	1594
Zaburzenia psychiczne	1584
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	1575
Choroby oczu	817
Zaburzenia w czasie ciąży, porodu i okresu okołoporodowego	512
Choroby wrodzone, rodzinne i genetyczne	315
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	279
Zaburzenia ucha i błędnika	228
Zaburzenia endokrynologiczne	223
Kwestie związane z produktem	205
Funkcjonowanie społeczne	102

Źródło: baza Vigiaccess (<http://www.vigiaccess.org/>), dostęp 21.05.2018

## 7.4. Komentarz do analizy klinicznej

W toku przygotowywania raportu nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących skuteczność kliniczną takrolimusu w postaci zawiesiny doustnej z takrolimusem w postaci kapsułek, który stanowi główny komparator dla ocenianego leku.

Wg. ekspertów takrolimus w postaci zawiesiny doustnej stosowany jest u dzieci, które mają problemy z przyjęciem takrolimusu w postaci kapsułek. Dodatkowo eksperci kliniczni zwracają również uwagę, że takrolimus w postaci zawiesiny doustnej umożliwia precyzyjniejsze, niż takrolimus w kapsułkach, dawkowanie tego leku, co pozwala na usprawnienie leczenia immunosupresyjnego. Wg badania 95-0-001, opisanego w EPAR leku Modigraf z 2009 roku dostępnego na stronie Europejskiej Agencji Leków (EMA), w trakcie leczenia takrolimusem w postaci granulatu do sporządzania zawiesiny doustnej uzyskano o 23% większe średnie maksymalne stężenie TAC we krwi ( $C_{max}$ ) i o 18% większą średnią AUC niż w przypadku leczenia takrolimusem w postaci kapsułek. Z informacji zawartych w EPAR wynika, że Modigraf wykazuje

porównywalną skuteczność i bezpieczeństwo co klasyczny takrolimus w kapsułkach, a dodatkowo zapewnia lepszą biodostępność, co zostało również podkreślone w rekomendacjach refundacyjnych SMC i HAS Sante.

Głównym ograniczeniem analizy klinicznej jest fakt, iż odnaleziono dowody na temat leczenia takrolimusem w postaci zawiesiny są niskiej jakości (1 badanie kliniczne jednoramienne typu open-label) i dotyczą małej populacji. W badaniu F506-0404A raportowano 5 ostrych odrzuceń przeszczepu wśród 17 pacjentów pediatrycznych po przeszczepach serca, w tym 2 ostre odrzucenia potwierdzone biopsją (BPAR). Odsetek ten (12%) jest mniejszy niż odsetki BPAR przedstawione w metaanalizie oceniającej skuteczność takrolimusu w postaci kapsułek w porównaniu do cyklosporyny w raporcie AOTM z 2012 roku, oceniającym produkt leczniczy Prograf w profilaktyce odrzucenia przeszczepu nerek, wątroby lub serca. W raporcie tym metaanaliza badań pierwotnych dotyczących pacjentów po przeszczepieniu serca wykazała, że w 12 miesięcznym okresie obserwacji odsetek wszystkich BPAR dla takrolimusu wyniósł 44,9%, natomiast dla cyklosporyny 63,4%. Należy jednak wziąć pod uwagę, że w badaniach dotyczących porównania leku Prograf z cyklosporyną uczestniczyli zarówno dorośli jak i dzieci, natomiast do badania dotyczącego Modigrafu włączono tylko dzieci. Ponadto okres obserwacji w badaniu dotyczącym Modigrafu jest podany nieprecyzyjnie i wynosi od 3 do 12 miesięcy, co może mieć zasadnicze znaczenie dla ilości odnotowanych w tym badaniu odrzuceń (ryzyko odrzuceń maleje w czasie od przeszczepu).

W badaniu F506-0404A nie zanotowano zgonów ani utraty przeszczepu. Ciężkie działania niepożądane raportowano u 8 pacjentów po przeszczepach serca (47,1%), najczęstszymi ciężkimi działaniami niepożądanymi występującymi w badaniu były zakażenia i zarażenia oraz zaburzenia układu krwionośnego. Wg ChPL Modigraf działaniami niepożądanymi występującymi bardzo często są również: cukrzyca, hiperglikemia, hiperkaliemia, bezsenność, ból głowy, drżenie mięśniowe, nadciśnienie tętnicze, biegunka, nudności, zaburzenie czynności nerek oraz nieprawidłowe wyniki badań czynności wątroby.

Dodatkowo odnaleziono publikację McDonald 2017, w której opisano wyniki ankiety przeprowadzonej wśród amerykańskich szpitali wykonujących przeszczepy serca. Ponieważ w Stanach Zjednoczonych takrolimus w postaci granulatu do sporządzania zawiesiny doustnej nie jest dopuszczony do stosowania, amerykańscy pediatryczni transplantolodzy często przygotowują roztwór doustny z takrolimusu w postaci kapsułek lub tabletek. W ankiecie pytano o problemy związane z bezpieczeństwem stosowania takiej terapii. Z 52 szpitali przeprowadzających transplantację serca u dzieci, 20 placówek odpowiedziało na ankietę, a 95% z nich przyznało, że dotychczas raportowało przynajmniej 1 błąd medyczny, który stanowił zagrożenie bezpieczeństwa pacjenta, związany z podaniem przygotowanego roztworu doustnego takrolimusu z kapsułek/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. Ogółem 95% ośrodków zgłosiło, że incydenty takie spowodowały nieplanowe pobierania krwi, 45% zgłosiło niezaplanowane echokardiogramy, 35% raportowało niezaplanowane cewnikowanie serca z biopsją endomiokardialną; 10% odrzucenie przeszczepu, a w 1 ośrodku zatrzymanie krążenia i śmierć. W publikacji tej w konkluzji podano, iż dostęp do komercyjnie przygotowanego preparatu takrolimusu możliwego do sporządzenia w postaci zawiesiny doustnej byłby korzystny dla pediatrycznych pacjentów po transplantacjach serca w USA.

## 8. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych

### 8.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce

Zgodnie z danymi przekazanymi przez MZ za lata 2016 - 2018, produkt leczniczy Modigraf nie był w tym okresie 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.

### 8.2. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców

Wg ekspertów klinicznych populacja pacjentów po przeszczepach serca, którzy wymagają podawania leku immunosupresyjnego w postaci zawiesiny doustnej, wynosi od 8 do 30 rocznie. Na potrzeby obliczeń wydatków płatnika publicznego przyjęto populację na poziomie 19 pacjentów rocznie (średnia z szacunków obu ekspertów).

Na podstawie opinii prof. Cierpki oszacowano, że ok. 90% z tych osób będzie stosowało takrolimus, a 10% cyklosporynę, zatem jako docelową populację, która będzie stosować takrolimus przyjęto 17 pacjentów rocznie. W obliczeniach nie uwzględniono populacji stosującej cyklosporynę (2 osoby), ponieważ z opinii ekspertów wynika, że lek Modigraf nie zastąpi stosowania cyklosporyny m.in. z powodu odmiennego profilu toksyczności. Koszt stosowania cyklosporyny uznano w związku z powyższym za nieróżnicujący, tzn. taki sam w scenariuszu istniejącym jak i scenariuszu nowym.

Do obliczenia wydatków płatnika publicznego wykorzystano także następujące dane:

- dawkowanie Modigrafu: 5,15 mg/dzień (wg danych z badania F506-0403: dawka Modigrafu 0,3 mg/kg mc. oraz średnia masa ciała pacjentów w badaniu 17,18 kg),
- dawkowanie takrolimusu w kapsułkach przyjęto na tym samym poziomie co Modigrafu, (dawkowanie wg WHO jak i wg ChPL jest takie samo w przypadku takrolimusu w kapsułkach jak w postaci zawiesiny doustnej),
- koszt Modigrafu: na podstawie danych otrzymanych z MZ,
- koszt takrolimusu w kapsułkach: 3,95 zł/1 mg (średnia cena preparatów Prograf, Tacni, Taliximun z obwieszczenia MZ z dn. 26.04.2018 ważona udziałami wg komunikatu DGL za rok 2017),
- horyzont czasowy: 1 rok.

W obliczeniach średniego kosztu 1 mg takrolimusu nie uwzględniono takrolimusu o przedłużonym działaniu (preparatów Advagraf i Envarsus) oraz leku Cidimus, który wg danych z komunikatów DGL notuje znikomą sprzedaż na rynku (jedynie 2 zrefundowane opakowania w 2017 roku).

Koszty 1 mg ww. oraz koszt miesięcznej terapii poszczególnymi preparatami przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 15. Koszt 30-dniowej terapii poszczególnymi produktami leczniczymi (oszacowania Agencji)**

Lek	CD [zł]	WDŚ [zł]	Koszt za 1 mg dla płatnika publicznego [zł]	Koszt za 1 mg dla pacjenta [zł]	Koszt 30-dniowej terapii dla płatnika	Koszt 30-dniowej terapii dla pacjenta
<b>Modigraf</b>						
<b>Modigraf 0,2 mg</b>	543,84*	3,20	54,38	0,32	8 013,95	49,48
<b>Modigraf 1 mg</b>	2 669,77*	3,20	53,40	0,064	8 066,90	9,90
<b>Takrolimus w kapsułkach</b>						
<b>Prograf 0,5 mg</b>	60,75	3,20	3,84	0,21	593,23	32,99

Lek	CD [zł]	WDS [zł]	Koszt za 1 mg dla płatnika publicznego [zł]	Koszt za 1 mg dla pacjenta [zł]	Koszt 30-dniowej terapii dla płatnika	Koszt 30-dniowej terapii dla pacjenta
Prograf 1 mg	121,62	3,20	3,95	0,11	610,34	16,49
Prograf 5 mg	608,41	3,51	4,03	0,02	623,53	3,62
Tacni 0,5 mg	64,04	6,43	3,84	0,43	593,84	66,28
Tacni 1 mg	128,45	10,03	3,95	0,33	610,34	51,69
Tacni 5 mg	643,13	38,23	4,03	0,25	623,53	39,41
Taliximun 0,5 mg	64,02	6,41	3,84	0,43	593,84	66,07
Taliximun 1 mg	128,43	10,01	3,95	0,33	610,34	51,59
Taliximun 5 mg	591,84	3,20	3,92	0,02	606,77	3,30
<b>Cyklosporyna w postaci roztworu doustnego</b>						
Equoral 100 mg/ml	311,23	3,2	0,06	0,00	462,05	4,80
Sandimmun Neoral 100 mg/ml	396,75	88,72	0,06	0,02	462,05	133,08

Skróty: WDS – wysokość dopłaty świadczeniobiorcy, CD – cena detaliczna

\*Cenę detaliczną Modigrafu obliczono na podstawie informacji o cenie hurtowej brutto otrzymanej od MZ

W scenariuszu istniejącym przyjęto, że wszyscy pacjenci z populacji docelowej będą stosowali takrolimus w postaci kapsułek, natomiast w scenariuszu nowym wszyscy pacjenci będą stosowali takrolimus w postaci granulatu do sporządzenia zawiesiny doustnej, a więc produkt leczniczy Modigraf.

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.

**Tabela 16. Wyniki uproszczonej analizy wpływu na budżet - perspektywa płatnika publicznego**

Scenariusz	Koszt z perspektywy płatnika publicznego [zł]
Scenariusz istniejący (Takrolimus w kapsułkach)	126 239
Scenariusz nowy (Modigraf)	1 723 423
Koszty inkrementalne	1 597 184

### Komentarz analityków Agencji

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 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 AKL, podczas gdy w praktyce klinicznej może być ono bardzo zróżnicowane, co podkreśla się w ChPL dla leku Modigraf.

Prof. L. Cierpka, ekspert ankietowany przez Agencję, zwraca uwagę, że pediatryczni 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.



## 9. Kluczowe informacje i wnioski

### Przedmiot zlecenia MZ

Na podstawie art. 31e ust. 1 ustawy z 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2017 r., poz. 1938 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 2017 r., poz. 1844, z późn. zm.) Minister Zdrowia pismem z dnia 11.04.2018 r., znak PLD.46434.1885.2018.AP (data wpływu do AOTMiT: 12.04.2018 r.), zlecił zbadanie zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego:

- Modigraf, takrolimus, granulaty do sporządzania zawiesiny doustnej à 0,2 mg oraz 1 mg,

we wskazaniu:

- profilaktyka odrzucania przeszczepu serca.

Powyższy produkt jest dopuszczony do obrotu na terenie Rzeczypospolitej Polskiej (rejestracja centralna EMA), jednakże ze względu na niedostępność w obrocie na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej jest sprowadzany z zagranicy zgodnie z art. 4 ustawy z dnia 6 września 2001 r. Prawo farmaceutyczne (Dz.U. 2017 poz. 2211). Zgodnie z art. 39 ustawy o refundacji na wniosek świadczeniobiorcy Minister Zdrowia może wydać decyzję o objęciu refundacją sprowadzonego leku. Jest on wtedy wydawany świadczeniobiorcy po wniesieniu opłaty ryczałtowej za opakowanie jednostkowe.

### Problem zdrowotny

Przeszczepienie narządu jest złożonym procesem, przebiegającym od stwierdzenia możliwości pobrania (od osoby zmarłej), przez koordynację jego pobrania, zabezpieczenie narządu w okresie jego przechowywania, wybór biorcy, operację przeszczepienia oraz właściwe postępowanie lekarskie w okresie pooperacyjnym (w tym stosowanie optymalnego schematu leczenia immunosupresyjnego).

Obecnie w Polsce wykonuje się około 100 przeszczepów serca rocznie. U 50-80% pacjentów występuje co najmniej 1 epizod odrzucenia. Przyczyną odrzucenia 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. Potwierdzenie odrzucenia wykonuje się zwykle poprzez kontrolne biopsje mięśnia sercowego w pracowniach hemodynamiki.

W celu zahamowania odpowiedzi immunologicznej biorcy na przeszczep stosuje się leczenie immunosupresyjne. Leki z tej grupy zmniejszają częstość i nasilenie ostrych odrzuceń narządów przeszczepionych przez co pozwalają na uzyskanie długotrwałego przeżycia zarówno biorcy jak i samego przeszczepu. Podstawowy schemat immunosupresji po przeszczepieniu serca składa się z inhibitora kalcyneuryny, pochodnych kwasu mykofenolowego i steroidów. Odpowiednie dawkowanie uzyskuje się na podstawie monitorowania stężenia leku we krwi.

### Rekomendacje kliniczne

Najnowsze wytyczne kliniczne jako podstawowe leczenie po przeszczepie serca rekomendują terapię trójskładnikową, składającą się z: inhibitora kalcyneuryny (cyklosporyny lub takrolimus), leku hamującego proliferację limfocytów (mykofenolanu mofetylu lub azatiopryny) oraz glikokortykosteroidu. Wytyczne kanadyjskie BC 2017 jako podstawowy inhibitor kalcyneuryny rekomendują takrolimus. Również wytyczne polskie PTT 2016 zwracają uwagę, że stosowanie takrolimusu wiąże się z mniejszą liczbą epizodów ostrego odrzucania przeszczepu niż w przypadku cyklosporyny, przy porównywalnym profilu bezpieczeństwa obu leków.

### Alternatywne technologie medyczne

Najnowsze wytyczne kliniczne jako leki immunosupresyjne w profilaktyce odrzucania przeszczepu serca rekomendują takrolimus oraz cyklosporynę. Zarówno autorzy wytycznych klinicznych, jak i eksperci kliniczni, wskazują, że takrolimus jest obecnie dużo częściej stosowaną opcją terapeutyczną w leczeniu immunosupresyjnym niż cyklosporyna, ze względu na wyższą skuteczność kliniczną i porównywalny lub korzystniejszy profil bezpieczeństwa.

Wg ekspertów klinicznych, informacji zawartych w EPAR leku Modigraf oraz publikacji McDonald 2017 wynika, że w przypadku problemów pacjentów z połknięciem takrolimusu w postaci kapsułek twardej stosowana jest zawiesina doustna przygotowana z tych kapsułek. W związku z tym głównym komparatorem dla leku Modigraf będzie takrolimus w postaci kapsułek. Cyklosporyna w postaci roztworu doustnego (produkty lecznicze Equoral i Sandimmun Neoral) refundowana w profilaktyce odrzucania przeszczepu serca stanowi jedynie komparator dodatkowy.

### **Analiza skuteczności i bezpieczeństwa**

Nie odnaleziono badań klinicznych bezpośrednio porównujących skuteczność i bezpieczeństwo takrolimusu w postaci zawiesiny doustnej z postacią tego leku w kapsułkach. Odnaleziono badania niższej jakości (jednoramienne, otwartej próby) dotyczące leczenia Modigrafem dzieci do lat 12, po przeszczepach serca, nerki oraz wątroby. W ramieniu badania F506-0404A dotyczącym pacjentów stosujących Modigraf po przeszczepach serca, odsetek ostrych odrzuceń potwierdzonych biopsją (BPAR) wyniósł 12%. Ten sam odsetek przedstawiony w metaanalizie w raporcie dla leku Prograf, ocenianym przez AOTM w 2012 roku, wyniósł dla takrolimusu przyjmowanego w kapsułkach 44,9%, a dla cyklosporyny 63,4%. 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.

W badaniu F506-0404A nie odnotowano zgonów ani utraty przeszczepu, natomiast ciężkie działania niepożądane wystąpiły u 47,1% pacjentów po przeszczepieniu serca. Działaniami niepożądanymi, które występują bardzo często wg ChPL w trakcie leczenia Modigrafem są: cukrzyca, hiperglikemia, hiperkaliemia, bezsenność, ból głowy, drżenie mięśniowe, nadciśnienie tętnicze, biegunka, nudności, zaburzenie czynności nerek oraz nieprawidłowe wyniki badań czynności wątroby.

Wg publikacji MacDonal 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.

### **Rekomendacje refundacyjne**

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 2 rekomendacje dla produktu leczniczego Modigraf: szkocką SMC 2010 i francuską HAS Sante 2009. Obie rekomendacje są pozytywne, aczkolwiek szkockie SMC ogranicza pozytywną rekomendację do pacjentów, którzy nie są w stanie przyjąć (połknąć) postaci kapsułkowej takrolimusu, lub u których konieczne jest dostosowanie dawkowania poniżej najmniejszej dostępnej dawki dla kapsułek (0,5 mg).

### **Wpływ na budżet płatnika publicznego**

Zgodnie z danymi przekazanymi przez MZ 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 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 AKL, podczas gdy w praktyce klinicznej może być ono bardzo zróżnicowane, co podkreśla się w ChPL 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.

### **Opinie ekspertów**

W toku prac uzyskano opinie od 2 ekspertów klinicznych prof. L. Cierpki (Konsultanta Krajowego w dziedzinie transplantologii klinicznej) oraz od dr Sz. Pawlaka (Koordynatora ze Śląskiego Centrum Chorób Serca w Zabrzu).



Wg ekspertów takrolimus jest obecnie najczęściej stosowanym lekiem immunosupresyjnym po przeszczepach narządowych w Polsce. Lek ten został wymieniony jako najskuteczniejszy, a wg prof. Cierpki również jako najtańszy w ocenianym wskazaniu. W opinii ekspertów największą korzyść ze stosowania Modigrafu odniosą pacjenci pediatryczni, którzy nie są w stanie przyjąć takrolimusu w kapsułkach (szacowana populacja docelowa od 8 do 30 pacjentów rocznie), przy czym prof. Cierpka zwrócił uwagę, że zapotrzebowanie na takrolimus w postaci granulatu do sporządzania zawiesiny doustnej występuje również wśród pacjentów pediatrycznych po przeszczepach nerek i wątroby (około 24 osób rocznie).

Ekspertcy 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.

## 10. Źródła

### Badania pierwotne

- F506-0403** MacDonald A, Evans S. The safety of Lipistart, a medium-chain triglyceride based formula, in the dietary treatment of long-chain fatty acid disorders: A phase I study. *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism*. 2018;09
- F506-0404** Brown-Harrison MC: Very long chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency: Successful treatment of acute cardiomyopathy. *Biochemical and Molecular Medicine* 1996; 58(1):59-65.

### Rekomendacje kliniczne

- BC 2017** Clinical Guidelines for Adult Heart Transplantation British Columbia. September 2017
- BC Transplant 2017 Medications** Clinical Guidelines for Transplant Medications. June 2017
- HAS Sante 2009** MODIGRAF 0.2 mg, 1 mg granules for oral suspension. Transparency committee opinion. 2009
- ISHLT 2010** The international society of heart and lung transplantation guidelines for the care of heart transplant recipients. 2010
- ISHLT 2015** The 2015 International Society for Heart and Lung Transplantation Guidelines for the management of fungal infections in mechanical circulatory support and cardiothoracic organ transplant recipients: Executive summary
- PTT 2016** Zalecenia dotyczące leczenia immunosupresyjnego po przeszczepianiu narządów unaczynionych opracowane przez Polskie Towarzystwo Transplantacyjne. 2016
- SMC 2010** The Scottish Medicines Consortium (SMC) assessment. Tacrolimus granules for Oral Suspension (Modigraf). 2010

### Problem zdrowotny

- Poltransplant 2017** Biuletyn Informacyjny Poltransplant nr 1 (25), maj 2017, ISSN 1428-0825
- Hyla-Klekot 2007** Lidia Hyla-Klekot, Beata Chodór, Grażyna Kucharska, Jan Głowacki. Wybrane aspekty transplantacji serca u dzieci. *Borgis - Postępy Nauk Medycznych* 5/2007, s. 192-201
- Raport Prograf 2012** Profilaktyka odrzucenia przeszczepu u biorców allogenicznych przeszczepów nerek, wątroby lub serca oraz leczenie w przypadkach odrzucenia przeszczepu allogenicznego opornego na terapię innymi immunosupresyjnymi produktami leczniczymi przy wykorzystaniu produktu leczniczego takrolimus (Prograf). Raport Nr: AOTM-OT-0357

### Pozostałe publikacje

- ChPL Modigraf** Charakterystyka Produktu Leczniczego Modigraf
- ChPL Prograf** Charakterystyka Produktu Leczniczego Prograf
- ChPL Advagraf** Charakterystyka Produktu Leczniczego Advagraf
- EPAR Modigraf 2009** EMA ASSESSMENT REPORT FOR Modigraf 2009. Procedure No. EMEA/H/C/000954
- EPAR Modigraf 2016** EMA Assessment report for paediatric studies submitted according to Article 46 of the Regulation (EC) No 1901/2006. Modigraf tacrolimus 2016
- McDonald 2017** N. McDonald. Safety Problems Associated with Extemporaneously-Prepared Liquid Tacrolimus in US Children After Heart Transplantation
- Penninga 2010** Luit Penninga & Christian H. Møller & Finn Gustafsson & Daniel A. Steinbrüchel & Christian Gluud. Tacrolimus versus cyclosporine as primary immunosuppression after heart transplantation: systematic review with meta-analyses and trial sequential analyses of randomised trials. 29 June 2010. DOI 10.1007/s00228-010-0902-6

## 11. Załączniki

### 11.1. Strategie wyszukiwania publikacji

**Tabela 17. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych i wtórnych dot. Modigrafu w bazie Medline (data wyszukiwania: 27.04.2018)**

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	Search (((tacrolimus[Title/Abstract]) OR tacrolimusum[Title/Abstract]) OR FK-506[Title/Abstract]) OR fujimycin[Title/Abstract]	15837
#2	Search (((granules) OR oral) OR liquid) OR suspenion	1486380
#3	Search modigraf	3
#4	Search (#2) OR #3	1486382
#5	Search (#1) AND #4	2005
#6	Search ((heart transplantation) OR allograft transplantation) OR heart transplant	118756
#7	Search (#5) AND #6	241
#8	Search (((heart transplantation[Title/Abstract]) OR allograft transplantation[Title/Abstract]) OR heart transplant[Title/Abstract]) OR graft cardiac[Title/Abstract]) OR heart graft[Title/Abstract]	37156
#9	Search (#8) AND #5	68

**Tabela 18. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych i wtórnych dot. Modigrafu w bazie Embase (data wyszukiwania: 27.04.2018)**

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
1	exp tacrolimus/	69867
2	tacrolimus.af,ab.	71605
3	FK 506.af,ab.	12690
4	FK506.af,ab.	7343
5	FK-506.af,ab.	12690
6	1 or 2 or 3 or 4 or 5	74760
7	granules.af,ab.	44559
8	granule form.af,ab.	35
9	liquid.af,ab.	584225
10	oral suspension.af,ab.	1083
11	7 or 8 or 9 or 10	627770
12	6 and 11	1500
13	exp heart transplantation/	54249
14	heart transplantation.af,ab.	47781
15	cardiac graft.af,ab.	3965
16	heart graft.af,ab.	12107
17	cardiac transplantation.af,ab.	9901
18	13 or 14 or 15 or 16 or 17	58713
19	12 and 18	70

**Tabela 19. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych i wtórnych dot. Modigrafu w bazie Cochrane (data ostatniego wyszukiwania: 27.04.2018)**

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	"tacrolimus":ti,ab,kw (Word variations have been searched)	3445
#2	FK 506	151
#3	FK506	240
#4	FK-506	147
#5	#1 or #2 or #3 or #4	3501
#6	granules or modigraf or liquid or oral suspension	18529
#7	#5 or #6	47
#8	heart transplantation or heart graft or cardiac graft	8064
#9	#7 or #8	5

## 11.2. Diagram metodologii dotyczącej włączania do przeglądu systematycznego badań pierwotnych i wtórnych dotyczących stosowania leku Modigraf w analizowanych wskazaniach

