



Rekomendacja nr 143/2023

z dnia 15 grudnia 2023 r.

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego Modigraf (takrolimus) we wskazaniu: profilaktyka odrzucania przeszczepu serca w populacji pacjentów pediatrycznych

Prezes Agencji rekomenduje wydawanie zgód na refundację produktu leczniczego Modigraf (takrolimus) we wskazaniu: profilaktyka odrzucania przeszczepu serca w populacji pacjentów pediatrycznych.

Uzasadnienie rekomendacji

Produkt leczniczy Modigraf (takrolimus) był już przedmiotem oceny Agencji w analizowanym wskazaniu i uzyskał pozytywną rekomendację wydaną w 2018 r.

W odnalezionym badaniu (F506-0403 i F506-0404A) dotyczącym pacjentów stosujących takrolimus (Modigraf) po przeszczepieniu serca, odsetek ostrych odrzuceń potwierdzonych biopsją wyniósł 12,5%. Ciężkie działania niepożądane odnotowano u 8 pacjentów (47,1%).

Analizując dane finansowe dotyczące importu omawianej technologii za okres styczeń - wrzesień 2023 r. można stwierdzić, że średni koszt profilaktyki analizowanym lekiem u 1 pacjenta wynosił ok. 173 tys. zł. Szacowana populacja docelowa to maksymalnie 18 pacjentów, co przekłada się na łączny wpływ na budżet w wysokości ok. 1,78 mln zł.

W wytycznych Polskiego Towarzystwa Transplantologicznego wskazano, iż takrolimus jest jednym z podstawowych leków stosowanych na różnych etapach leczenia immunosupresyjnego (indukcja, podtrzymanie, stany ostre), stosowanych po przeszczepieniu serca. Ponadto zwraca się uwagę, że forma leku (granulat do sporządzania zawiesiny doustnej), zapewnia dokładność dawkowania oraz możliwość doustnej podaży w grupie małych dzieci.

W związku z powyższym, zebrane w procesie oceny informacje uznano za wystarczające, by uzasadnić dalsze wydawanie zgód na refundację produktu leczniczego Modigraf (takrolimus) w analizowanym wskazaniu.

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy oceny zasadności wydawania zgód na refundację produktu leczniczego:

- Modigraf (tacrolimusum), granulaty do sporządzania zawiesiny doustnej 0,2 mg i 1 mg

we wskazaniu profilaktyka odrzucania przeszczepu serca w populacji pacjentów pediatrycznych na podstawie art. 39 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r. poz. 826).

Problem zdrowotny

Przeszczepienie narządu jest złożonym procesem, przebiegającym – w kolejnych etapach – od stwierdzenia możliwości pobrania, przez koordynację pobrania, zabezpieczenie narządu, wybór biorcy, operację, 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.

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 wyrobów medycznych.

W 2022 r. w Polsce do leczenia przeszczepieniem serca zgłoszono 18 nowych chorych w wieku poniżej 18 r. ż.. Łączna liczba chorych oczekujących na przeszczepienie serca w 2022 r. wyniosła 19 osób poniżej 18 r. ż..

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. 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.

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.

Alternatywna technologia medyczna

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.

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 20.10.2023 r. refundowane w ocenianym wskazaniu produkty zawierające takrolimus to leki w postaci kapsułek twardej: Cidimus i Prograf.

Opis wnioskowanego świadczenia

Produkt leczniczy Modigraf zawiera substancję czynną takrolimus, która jest silnie działającym środkiem immunosupresyjnym.

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) Modigraf jest wskazany w:

- profilaktyce odrzucania przeszczepu u dorosłych oraz u dzieci i młodzieży, będących biorcami alogenicznych przeszczepów nerki, wątroby lub serca;

- leczeniu w przypadkach odrzucania przeszczepu alogenicznego opornego na terapię innymi immunosupresyjnymi produktami leczniczymi u dorosłych oraz u dzieci i młodzieży.

Ocena skuteczności (klinicznej oraz praktycznej) i bezpieczeństwa

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

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

W analizie klinicznej uwzględniono 1 badanie jednoramienne (F506-0403 i F506-0404A, gdzie F506-0404A jest kontynuacją badania F506-0403), dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa stosowania produktu Modigraf w grupie 47 pacjentów po przeszczepieniu wątroby, nerki lub serca.

Dodatkowo włączono wieloośrodkowe badanie RCT – TEAMMATE oceniające skuteczność stosowania ewerolimusu (EWE) w skojarzeniu z takrolimusem w niskich dawkach w porównaniu do stosowania takrolimusu z mykofenolanem mofetylu (MMF) w populacji w wieku do 21 r. ż., po przeszczepieniu serca (wyniki tylko w postaci abstraktu konferencyjnego) oraz badanie skuteczności rzeczywistej, będące analizą danych pochodzących z International Registry of Paediatric Heart and Lung Transplantation (ISHLT).

Skuteczność kliniczna

F506-0403 i F506-0404A

W grupie chorych po przeszczepieniu serca, którzy ukończyli badanie 0404A 31,25% miało odrzucenie przeszczepu, w tym 12,5% stanowi odrzucenie potwierdzone biopsją.

TEAMMATE

Częstość występowania zdarzeń zdefiniowanych w ramach MATE-3 (Istotne zdarzenia niepożądane związane z przeszczepem (ang. Major adverse transplant events)) oraz MATE-6 była niższa w grupie stosującej ewerolimus w skojarzeniu z takrolimusem niż w grupie stosującej mykofenolan mofetylu z takrolimusem.

Bezpieczeństwo

F506-0403 i F506-0404A

U większości (91,5%) pacjentów stwierdzono co najmniej jedno zdarzenie niepożądane, które wystąpiło w trakcie leczenia (TEAE). Do najczęstszych TEAE należały: torsje (31,9% pacjentów), biegunka (29,8% pacjentów), hipomagnezemia (23,4% pacjentów) oraz nadciśnienie tętnicze (21,3% pacjentów).

Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem, stwierdzono u 68% pacjentów. Najczęściej raportowano hipomagnezemię (17% pacjentów) oraz nadciśnienie (14,9% pacjentów).

W badaniach nie odnotowano występowania zgonów.

ChPL

Do najczęściej zgłaszanych reakcji niepożądanych (występujących u > 10% pacjentów) należą drżenie mięśniowe, zaburzenie czynności nerek, hiperglikemia, cukrzyca, hiperkaliemia, zakażenia, nadciśnienie tętnicze i bezsenność.

Zgodnie z ChPL Modigraf 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.

Ograniczenia analizy

Niepewność wnioskowania z przeprowadzonej analizy wynika głównie z ograniczonych dowodów naukowych dotyczących ocenianej technologii – dostępna jest niewielka liczba badań o niskiej jakości.

Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka

Nie dotyczy.

Ocena ekonomiczna, w tym szacunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

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

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

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

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

Aktualnie próg opłacalności wynosi 190 380 PLN/QALY.

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

Szacowana cena za opakowanie produktu leczniczego Modigraf (tacrolimusum), granulat do sporządzania zawiesiny doustnej (50 saszetek) wynosi:

- 550,00 zł (0,2 mg);
- 2 967,56 zł (1 mg).

Zgodnie z danymi przekazanymi przez Ministerstwo w okresie styczeń 2022 - wrzesień 2023 roku wydano 182 opakowania produktu leczniczego Modigraf za łączną kwotę 346 691,12 zł. Zgody dotyczyły dwóch pacjentów (średni koszt na jednego pacjenta: 173 345,56 zł).

Szacowany koszt roczny terapii dla 1 pacjenta to ok. 99,1 tys. zł.

Wskazanie czy zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2022 r. poz. 2555, z późn. zm.)

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

Nie dotyczy.

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

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

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

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

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

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

Uwzględniając dane PolTransplant dotyczące liczby osób zarejestrowanych, oczekujących na przeszczepienie serca, przyjęto maksymalną wielkość populacji docelowej na 18 osób.

Oszacowane roczne koszty w populacji docelowej wynoszą w przybliżeniu 1,78 mln zł (wariant maksymalny oszacowań).

Obliczenia obarczone są niepewnością ze względu na brak alternatywnych źródeł danych, np. w postaci opinii ekspertów.

Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

Nie dotyczy.

Uwagi do zapisów programu lekowego

Nie dotyczy.

Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej

Przedmiotem analizy racjonalizacyjnej jest identyfikacja mechanizmu, którego wprowadzenie spowoduje uwolnienie środków publicznych w wysokości odpowiadającej co najmniej wzrostowi kosztów wynikającemu z podjęcia pozytywnej decyzji o refundacji wnioskowanej technologii medycznej.

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

Nie dotyczy.

Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

W wytycznych Polskiego Towarzystwa Transplantologicznego wskazano, iż takrolimus jest jednym z podstawowych leków stosowanych na różnych etapach leczenia immunosupresyjnego (indukcja, podtrzymanie, stany ostre), stosowanych po przeszczepie serca.

Odnaleziono 2 pozytywne rekomendacje refundacyjne dla produktu leczniczego Modigraf: szkocką SMC 2010 i francuską HAS 2009/2013/2019.

W dokumentach wskazano, że takrolimus w formie granulatu może zapewnić większą dokładność dawkowania, a w konsekwencji polepszyć możliwości profilaktyki i leczenia odrzucenia przeszczepów alogenicznych (HAS) oraz, że zapewnia o 18% większą biodostępność niż kapsułki o natychmiastowym uwalnianiu (SMC).

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia Ministra Zdrowia (znak pisma: PLD.45340.2415.2023.1.KB), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację produktu Modigraf (takrolimus) we wskazaniu: profilaktyka odrzucania przeszczepu serca w populacji pacjentów pediatrycznych, na podstawie art. 39 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r. poz. 826), po uzyskaniu Stanowiska Rady Przejrzystości nr 143/2023 z dnia 4 grudnia 2023 roku w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację leku Modigraf (takrolimus) we wskazaniu: profilaktyka odrzucania przeszczepu serca w populacji pacjentów pediatrycznych.

Piśmiennictwo

1. Raport nr OT.4211.28.2023 dotyczący produktu leczniczego Modigraf (takrolimus) we wskazaniu: profilaktyka odrzucania przeszczepu serca w populacji pacjentów pediatrycznych.
2. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 143/2023 z dnia 4 grudnia 2023 roku w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację leku Modigraf (takrolimus) we wskazaniu: profilaktyka odrzucania przeszczepu serca w populacji pacjentów pediatrycznych.