



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji  
Wydział Oceny Technologii Medycznych

**Modigraf (takrolimus)  
we wskazaniu:  
profilaktyka odrzucania przeszczepu serca w  
populacji pacjentów pediatrycznych**

Opracowanie na potrzeby oceny zasadności  
wydawania zgody na refundację

Nr: OT.4211.28.2023

Data ukończenia: 30 listopada 2023 r.

## KARTA NIEJAWNOŚCI

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

**Zakres wyłączenia jawności:** dane objęte oświadczeniem (nie dotyczy) 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 2022 r., poz. 902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233).

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

**Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** nie dotyczy

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 (nie dotyczy).

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233).

**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.

**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 2022 r., poz. 902) 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:** nie dotyczy.

## Wykaz skrótów

<b>ACR</b>	ostre odrzucenie komórkowe
<b>AMR</b>	odrzucenie za pośrednictwem przeciwciał
<b>AOTMiT</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
<b>BIP</b>	Biuletyn Informacji Publicznej (AOTMiT)
<b>CAV</b>	waskulopatia przeszczepionego serca
<b>CKD</b>	przewlekła choroba nerek
<b>EKG</b>	elektrokardiografia
<b>EVL</b>	Ewerolimusu
<b>GFR</b>	glomerular filtration rate (wskaźnik filtracji kłębuszkowej)
<b>HAS</b>	Haute Autorite de Sante
<b>HTA</b>	Health Technology Assessment
<b>ICD-10</b>	International Classification of Diseases
<b>ISHLT</b>	The International Society for Heart and Lung Transplantation
<b>MATE</b>	Istotne zdarzenia niepożądane związane z przeszczepem (ang. Major adverse transplant events)
<b>MMF</b>	Mykofenolan mofetylu
<b>MZ</b>	Ministerstwo Zdrowia
<b>NFZ</b>	Narodowy Fundusz Zdrowia
<b>NHS</b>	National Health Service
<b>NICE</b>	National Institute for Health and Care Excellence
<b>PBAC</b>	Pharmaceutical Benefits Advisory Committee
<b>PChN</b>	przewlekła choroba nerek
<b>PPT</b>	Polskie Towarzystwo Transplantacyjne
<b>PTLD</b>	poprzeszczepowa choroba limfoproliferacyjna
<b>RTG</b>	badanie radiologiczne
<b>SMC</b>	Scottish Medicine Consortium
<b>TAC</b>	takrolimus
<b>TEAE</b>	Zdarzenie niepożądane stwierdzone w trakcie leczenia (ang. treatment emergent adverse event)
<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>USG</b>	ultrasonografia
<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. 2022 poz. 2555 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 2022 r. poz. 2561 z późn. zm.)

## Spis treści

Wykaz skrótów .....	3
Spis treści .....	4
1. Podstawowe Informacje o zleceniu .....	5
2. Przedmiot i historia zlecenia .....	6
2.1. Korespondencja w sprawie .....	6
3. Problem zdrowotny .....	7
3.1. Problem zdrowotny.....	7
3.2. Liczebność populacji .....	7
4. Interwencja oceniana i alternatywne technologie medyczne .....	10
4.1. Technologia oceniana – opis .....	10
4.2. Dotychczasowe postępowanie administracyjne w Polsce z technologią ocenianą .....	12
5. Opinie ekspertów klinicznych .....	13
6. Rekomendacje i wytyczne kliniczne.....	14
7. Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych .....	19
8. Alternatywne technologie medyczne .....	20
9. Wskazanie dowodów naukowych.....	21
9.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych .....	21
9.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa .....	21
9.2.1. Wynik przeglądu systematycznego .....	21
9.3. Ograniczenia badań i analizy .....	23
10. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych	24
10.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce .....	24
10.2. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców .....	24
11. Kluczowe informacje i wnioski .....	26
12. Źródła.....	29
13. Załączniki.....	30
13.1. Strategie wyszukiwania publikacji .....	30
13.2. Diagram metodologii dotyczącej włączania badań .....	<b>Błąd! Nie zdefiniowano zakładki.</b>

# 1. Podstawowe Informacje o zleceniu

Data wpłynięcia zlecenia do AOTMiT (DD-MM-RRRR)

20.10.2023

i znak pisma zlecającego

PLD.45340.2415.2023.1.KB

*Pełna nazwa świadczenia opieki zdrowotnej (z pisma zlecającego):*

produkt leczniczy Modigraf, Tacrolimusum, granulat do sporządzania zawiesiny doustnej, 0,2 mg oraz 1 mg we wskazaniu: profilaktyka odrzucania przeszczepu serca w populacji pacjentów pediatrycznych, sprowadzany z zagranicy w oparciu o art. 4 ustawy z dnia 6 września 2001 r. Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2022 r. poz. 2301, z późn. zm.).

*Typ zlecenia:* art. 39 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2023 poz. 1938, 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, Tacrolimusum, granulat do sporządzania zawiesiny doustnej 0,2 mg;
- Modigraf, Tacrolimusum, granulat do sporządzania zawiesiny doustnej 1 mg.

*Do finansowania we wskazaniu:*

- profilaktyka odrzucania przeszczepu serca w populacji pacjentów pediatrycznych

## 2. Przedmiot i historia zlecenia

### 2.1. Korespondencja w sprawie

Pismem z dnia 20.10.2023 r., znak PLD.45340.2415.2023.1.KB (data wpływu do AOTMiT: 20.10.2023 r.), Minister Zdrowia 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. 2023 poz. 1938, z późn. zm.) zlecił zbadanie zasadności wydawania zgody na refundację w ramach importu docelowego produktu leczniczego:

- Modigraf, Tacrolimusum, granulat do sporządzania zawiesiny doustnej 0,2 mg;
- Modigraf, Tacrolimusum, granulat do sporządzania zawiesiny doustnej 1 mg.

we wskazaniu profilaktyka odrzucania przeszczepu serca w populacji pacjentów pediatrycznych, sprowadzanego z zagranicy w oparciu o art. 4 ustawy z dnia 6 września 2001 r. Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2022 r. poz. 2301, z późn. zm.)

## 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 kardiologicznego. 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 kardiologicznej. 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. bioptom, 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 przyspieszonego 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 serca u pacjentów <18 lat w Polsce**

Liczba zabiegów w latach	2019	2020	2021	2022
Przeszczepy serca	9	5	13	17

Źródło: dane z biuletynów PolTransplant 2019, 2020, 2021, 2022

W 2022 r. w Polsce do leczenia przeszczepieniem serca zgłoszono 18 nowych chorych poniżej 18 lat. Łączna liczba chorych oczekujących na przeszczepienie serca w 2022 r. wyniosła 19 osób poniżej 18 roku życia. Średni czas oczekiwania chorych, którzy otrzymali w 2022 r. przeszczep serca wyniósł 365 dni. W trakcie oczekiwania zmarło 7 chorych.

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 odrzucenie jest przyczyną 30% zgonów. W okresie trzech lat po transplantacji ponad 25% zgonów jest wynikiem ostrego odrzucenia, a kolejne 20% dzieci ginie z powodu potransplantacyjnej choroby naczyń wieńcowych, która jest formą przewlekłego odrzucenia serca. Jej rozwój jest wprost proporcjonalny do ilości przeżytych epizodów ostrego odrzucenia.

## Aktualne postępowanie medyczne

W celu zahamowania odpowiedzi immunologicznej biocy 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 biocy 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 biocy, 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: OT.4311.22.2018 Modigraf (tacrolimus), poltransplant.org.pl



### **3.2. Liczebność populacji**

Oceniana jest populacja pediatryczna. Zgodnie z biuletynem Poltransplant 2023 w 2022 roku wykonano w sumie 17 przeszczepień serca u dzieci i młodzieży. Dwa przeszczepy wykonano u pacjentów <5 lat, 11 u pacjentów w wieku 5-15 lat oraz 4 u pacjentów w wieku 16-18 lat. Średni czas oczekiwania w 2022 roku na przeszczep u dzieci wynosił 365 dni. W 2022 roku 5 pacjentów czasowo zawieszono w Krajowej Liście Oczekujących na przeszczep serca, jedną osobę trwale zdyskwalifikowano od przeszczepienia, 7 osób zmarło w trakcie oczekiwania. W grudniu 2022 stwierdzono, że na liście oczekujących na przeszczep jest jeszcze 19 pacjentów, w tym 3 którzy oczekują na przeszczepienie serca z płucem. Średni czas oczekiwania na przeszczepienie serca wśród do tej pory oczekujących wyniósł w grudniu 2022 roku 654 dni.

## 4. Interwencja oceniana i alternatywne technologie medyczne

### 4.1. Technologia oceniana – opis

#### Status rejestracyjny i refundacyjny

Produkt Leczniczy Modigraf został zarejestrowany w 2009 roku. Do Polski jest importowany w ramach importu docelowego we wskazaniu: profilaktyka odrzucania przeszczepu serca. Oceniana populacja jest węższa. W tabeli poniżej przedstawiono szczegółowe informacje dotyczące preparatu Modigraf.

Tabela 2. Informacje dotyczące produktu leczniczego Modigraf

<b>Nazwa leku</b>	Modigraf
<b>Kod ATC</b>	L04AD02 - leki immunosupresyjne, inhibitory kalcyneuryny
<b>Podmiot odpowiedzialny</b>	Astellas Pharma Europe B.V.
<b>Postać i droga podania</b>	Granulat do sporządzania zawiesiny doustnej
<b>Prezentacja</b>	Modigraf, Tacrolimusum, granulat do sporządzania zawiesiny doustnej 0,2 mg, 50 saszetek Modigraf, Tacrolimusum, granulat do sporządzania zawiesiny doustnej 1 mg, 50 saszetek
<b>Mechanizm działania i działanie farmakodynamiczne</b>	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. Takrolimus jest silnie działającym środkiem immunosupresyjnym, co udowodniono w doświadczeniach w warunkach in vivo i in vitro. 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 $\gamma$ -interferon) oraz ekspresję receptora interleukiny-2.
<b>Wskazania</b>	Profilaktyka odrzucania przeszczepu u dorosłych oraz u dzieci i młodzieży, będących biorcami alogenicznych przeszczepów nerki, wątroby lub serca. Leczenie w przypadkach odrzucania przeszczepu alogenicznego opornego na terapię innymi immunosupresyjnymi produktami leczniczymi u dorosłych oraz u dzieci i młodzieży
<b>Dawkowanie</b>	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 (patrz poniżej „Monitorowanie stężenia leku”). W razie wystąpienia klinicznych objawów odrzucania, należy rozważyć zmianę leczenia immunosupresyjnego. 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 ki dni zanim uzyska się docelowe stałe stężenie leku we krwi. Produktu Modigraf nie należy stosować wymiennie z kapsułkami o przedłużonym uwalnianiu (Advagraf), ponieważ nie można wykluczyć znaczącej 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 jakkolwiek inny produkt zawierający takrolimus konieczne jest monitorowanie stężenia leku we krwi i dostosowanie dawki, aby mieć pewność, że ogólnoustrojowa ekspozycja na takrolimus pozostała niezmienną. <u>Profilaktyka odrzucania przeszczepu serca</u>

	<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 zakończenia zabiegu chirurgicznego, niezwłocznie po ustabilizowaniu stanu klinicznego pacjenta. Jeśli stan kliniczny pacjenta 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 sirolimus i steroidy.</p>
--	---

Źródło: Modigraf ChPL

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

Produkt leczniczy Modigraf był przedmiotem oceny Agencji w roku 2018 we wskazaniu: profilaktyka odrzucania przeszczepu serca. Opinia Rady Przejrzystości oraz Rekomendacja Prezesa były pozytywne.

Szczegółowe informacje zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 3. Wcześniejsze rekomendacje Agencji dotyczące preparatu Modigraf

Stanowiska Rady Przejrzystości/ Rekomendacje Prezesa	
Modigraf	
<p><b>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 60/2018 z dnia 11 czerwca 2018 r.</b></p>	<p>Rada Przejrzystości uważa za <b>zasadne</b> wydawanie zgód na refundację leków Modigraf (takrolimus), granuląt do sporządzania zawiesiny doustnej à 0,2 mg oraz 1 mg, we wskazaniu profilaktyka odrzucania przeszczepu serca.</p> <p><u>Uzasadnienie</u></p> <p><u>Główne argumenty decyzji</u></p> <p>U pacjentów mających problem z połknięciem takrolimusu w postaci kapsułek, można wprowadzić sporządzić zawiesinę z ich zawartości, ale może to spowodować niewłaściwe dawkowanie i być przyczyną pomyłek. Odnaleziono 2 rekomendacje dla produktu leczniczego Modigraf: szcocką SMC 2010 i francuską HAS 2009. Obie rekomendacje są pozytywne, aczkolwiek Stanowisko Rady Przejrzystości AOTMiT nr 60/2018 z dnia 11 czerwca 2018 r. 3 szcockie SMC ogranicza rekomendację do pacjentów, którzy nie są w stanie połknąć postaci kapsułkowej takrolimusu lub u których konieczne jest dostosowanie dawkowania poniżej najmniejszej dostępnej dawki dla kapsułek (0,5 mg).</p> <p>W opinii obu powołanych przez AOTMiT ekspertów, największą korzyść ze stosowania Modigrafu odniosą pacjenci pediatryczni, którzy nie są w stanie przyjąć takrolimusu w kapsułkach (szacowana populacja docelowa wynosi 8 do 30 pacjentów rocznie). Ekspersi 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.</p>
<p><b>Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 59/2018 z dnia 21 czerwca 2018 r.</b></p>	<p>Prezes Agencji <b>rekomenduje</b> wydawanie zgód na refundację produktu leczniczego Modigraf, Tacrolimusum, granuląt do sporządzania zawiesiny doustnej a 0,2 mg oraz 1 mg we wskazaniu: profilaktyka odrzucania przeszczepu serca..</p> <p><u>Uzasadnienie</u></p> <p>Prezes Agencji, biorąc pod uwagę dostępne dowody naukowe, wytyczne kliniczne oraz stanowisko Rady Przejrzystości, uznaje za zasadne finansowanie ze środków publicznych takrolimusu w postaci granulatu w ocenianym wskazaniu.</p> <p>W odnalezionym badaniu (F506-0403 i F506-0404A) dotyczącym pacjentów stosujących Modigraf po przeszczepieniu serca, odsetek ostrych odrzuceń, potwierdzonych biopsją, wyniósł 12%. Ciężkie działania niepożądane odnotowano u 8 pacjentów (47,1%).</p> <p>Należy mieć jednak na uwadze, że analiza kliniczna podlega ograniczeniom, wśród których można wymienić: małą liczbę dowodów naukowych (1 badanie) i fakt, że ten typ badań jest nisko sklasyfikowany w hierarchii wiarygodności doniesień naukowych, a także małą liczebność populacji badanej z ocenianym wskazaniem (17 pacjentów).</p> <p>Należy również wskazać, że nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących skuteczność kliniczną takrolimusu w postaci zawiesiny doustnej z takrolimsem w postaci kapsułek, przy czym biorąc pod uwagę opinie ekspertów takrolimus w postaci zawiesiny może być szczególnie przydatny w terapii pacjentów pediatrycznych mających trudności z połknięciem tabletek oraz w przypadku pacjentów pediatrycznych, u których wskazane jest bardziej precyzyjne dostosowanie dawkowania.</p> <p>Zarówno eksperci kliniczni, jak i wytyczne wskazują, że takrolimus jest częściej stosowana opcja terapeutyczną w leczeniu immunosupresyjnym niż cyklosporyna, ze względu na wyższą skuteczność kliniczną i porównywalny lub korzystniejszy profil bezpieczeństwa.</p> <p>Oszacowania Agencji wskazują, że podjęcie pozytywnej decyzji o wydawaniu zgód na refundację produktu leczniczego Modigraf, spowoduje wzrost wydatków publicznego o około 1,6 mln zł w pierwszym roku.</p>

Źródła: <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2018/883-materialy-2018/5486-69-2018-zlc>

Zgodnie z danymi przekazanymi przez Ministerstwo Zdrowia, środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego Modigraf był sprowadzany w ramach importu docelowego w latach 2022-2023.

## 5. Opinie ekspertów klinicznych

W procesie przygotowywania raportu nie otrzymano żadnych opinii ekspertów klinicznych.

## 6. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

W celu odnalezienia wytycznych klinicznych dotyczących postępowania w ocenianym wskazaniu w dniu 23.11.2023 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/));
- Turning Research into Practice – TRIP (<https://www.tripdatabase.com/>);
- National Institute for Health and Care Excellence (<http://guidance.nice.org.uk/CG>);
- Belgian Health Care Knowledge Centre (<https://kce.fgov.be/>);
- National Health and Medical Research Council (<https://nhmrc.gov.au/>);
- strony towarzystw naukowych związanych z pediatrią:
  - Polskie Towarzystwo Pediatryczne, PTP (<https://ptp.edu.pl/>)
  - Polskie Towarzystwo Neonatologiczne, PTN (<http://www.neonatologia.edu.pl/>)
- strony towarzystw naukowych związanych z transplantologią (Polskie Towarzystwo Transplantacyjne, Międzynarodowe Towarzystwo Transplantacji Serca i Płuc);
- wyszukiwarka <https://www.google.pl/> i <https://scholar.google.com/>

W trakcie wyszukiwania wykorzystano słowa kluczowe: heart, cardiac, transplantation, graft. W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono 2 rekomendacje odnoszące się do profilaktyki odrzucenia przeszczepu serca i leczenia immunosupresyjnego po transplantacji serca.

W żadnej z odnalezionych wytycznych nie odniesiono się bezpośrednio do preparatu Modigraf (takrolimus w postaci do sporządzania zawiesin doustnych). 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.

W dokumencie wskazano, iż:

- mając do wyboru dwa preparaty inhibitorów kalcyneuryny cyklosporynę i takrolimus to wg raportów ISHLT obecnie najczęściej wybieranym lekiem w pierwotnym schemacie leczenia immunosupresyjnego jest takrolimus;
- najczęstszym wskazaniem do zamiany cyklosporyny na takrolimus są nawracające epizody odrzucania komórkowego;
- inhibitor kalcyneuryny w pierwszym okresie po transplantacji łączy się zawsze z inhibitorami podziałów komórkowych tj. z mykofenolanem mofetylu lub rzadziej z azatiopryną. W późniejszym okresie inhibitor można ewentualnie zastąpić mykofenolanem sodu (brak rejestracji dla pacjentów po przeszczepieniu serca) lub inhibitorami białka proliferacji (inhibitor białka mTOR).

Wytyczne ISHLT 2023 rekomendują stosowanie takrolimusu w profilaktyce odrzucania przeszczepu serca oraz w leczeniu odrzucania przeszczepu. Innymi zalecanymi lekami immunosupresyjnymi są cyklosporyna oraz sirolimus. Takrolimus i cyklosporyna mają porównywalny profil bezpieczeństwa, jednakże takrolimus jest związany z rzadszym występowaniem nadciśnienia, dyslipidemii, kamicy pęcherzyka żółciowego, rozrostu dziąseł, hirsutyizmu, natomiast częstszym występowaniem cukrzycy. Takrolimus o przedłużonym uwalnianiu, stosowany raz dziennie, należy przyjmować rano.

Zmiany terapii podtrzymującej stosowanej w ramach prewencji odrzutu przeszczepu serca można rozważyć w sytuacji wystąpienia u pacjenta odrzutu spowodowanego działaniem przeciwciał. **W ramach zmian można u pacjenta stosującego immunoterapię zawierającą cyklosporynę, podać takrolimus. Można również zwiększyć dawkę mykofenolanu mofetylu i kortykosteroidów.**

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 4. Przegląd postępowania w ocenianym wskazaniu wg wytycznych praktyki klinicznej**

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
PTT 2021 (Polska) Konflikt interesów: brak informacji	Wytyczne dotyczące leczenia immunosupresyjnego po przeszczepieniu narządów unaczynionych <i>W dokumencie nie przedstawiono oddzielnych zaleceń dla takrolimusu w postaci granulat do sporządzania zawiesiny doustnej oraz nie przedstawiono oddzielnych zaleceń dla populacji pediatrycznej.</i> Leczenie immunosupresyjne możemy podzielić na następujące okresy:

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>1. Indukcja immunosupresji  2. Leczenie podtrzymujące  3. Leczenie ostrego odrzucania przeszczepu  4. Profilaktyka p/zapalna  5. Leczenie podtrzymujące, zmniejszające powstanie ryzyka sercowo-naczyniowego</p> <p><b><u>Indukcja immunosupresji</u></b></p> <p>Indukcja immunosupresji jest jednym z metod postępowania mającym na celu powstrzymanie ostrej reakcji odrzucania i wytworzenie tolerancji immunologicznej organizmu biorcy dla przeszczepionego narządu. W tym celu stosujemy przeciwciała poliklonalne (ATG) lub monoklonalne. Surowica antytymocytarna (ATG) posiada najdłuższą historię zastosowania i najlepiej udokumentowane badania kliniczne. Z kilku wprowadzonych przeciwciał monoklonalnych obecnie osiągalny jest tyko basil ksimab.</p> <p>Możemy wyróżnić trzy grupy chorych po przeszczepieniu serca i dedykowane im schematy indukcji immunosupresji:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Chorzy o niskim ryzyku immunologicznym z upośledzoną funkcją nerek bez cech infekcji i nieleczeni uprzednio systemami mechanicznego wspomaganie krążenia: ATG przez 3 dni do dawki kumulacyjnej 4,5-6,0 mg/kg m. c., <b>inhibitory kalcyneuryny od 3 doby pooperacyjnej do poziomu C<sub>0</sub> takrolimusu wynoszącego 6-10 ng/ml</b> lub cyklosporyny wynoszącego 100-200 ng/ml;</li> <li>2. Chorzy o wysokim ryzyku immunologicznym z upośledzoną funkcją nerek i nieleczeni uprzednio systemami mechanicznego wspomaganie krążenia: ATG przez 5-6 dni do dawki kumulacyjnej 4,5-7,5 mg/kg m. c., <b>inhibitory kalcyneuryny od 3 doby pooperacyjnej stosowane „na zakładkę” z ATG do poziomu C<sub>0</sub> takrolimusu wynoszącego 10-15ng/ml</b> lub cyklosporyny wynoszącego 200 - 300ng/ml;</li> <li>3. Chorzy z upośledzoną funkcją nerek i leczeni uprzednio systemami mechanicznego wspomaganie krążenia oraz/lub cechami infekcji: ATG przez 3 dni do dawki kumulacyjnej 2,5-4,5mg/kg m. c., <b>inhibitory kalcyneuryny od 3 doby pooperacyjnej do poziomu C<sub>0</sub> takrolimusu wynoszącego 6-10 ng/ml</b> lub cyklosporyny wynoszącego 100-200 ng/ml.</li> </ol> <p><b><u>Leczenie podtrzymujące</u></b></p> <p>Podstawowe leczenie immunosupresyjne po przeszczepieniu serca jest trójlekowe na które składa się: inhibitor kalcyneuryny – obecnie najczęściej takrolimus, rzadziej cyklosporyna; leki antyproliferacyjne: mykofenolan mofetylu, rzadziej azatiopryna oraz glikokortykosteroidy. Inhibitory m-TOR również są stosowane po przeszczepieniu serca, ale w okresie późniejszym ze względu na ich wpływ na gojenie ran czy sprzyjaniu powstawania wysięku w osierdziu.</p> <p><b>Inhibitory kalcyneuryny</b></p> <p>W przypadku zastosowania protokołu trójlekowego immunosupresji inhibitory kalcyneuryny powinny być włączone wcześniej w 1 – 3 dobie po transplantacji tak aby w 7 – 10 dobie osiągnąć terapeutyczne stężenie. W przypadku zastosowania czterolekowego schematu leczenia (z indukcją) możemy opóźnić włączenie inhibitorów kalcyneuryny do 2 – 7 doby tak aby w 10 – 14 dobie osiągnąć terapeutyczne stężenie. Opóźnienie zastosowania inhibitorów kalcyneuryny nie powoduje zwiększenia częstości występowania epizodów ostrego odrzucania komórkowego a przede wszystkim związane jest z poprawą funkcji nerek zwłaszcza u pacjentów ze stężeniem kreatyniny przed przeszczepieniem powyżej 1,5 mg/dl.</p> <p><b>Mając do wyboru dwa preparaty inhibitorów kalcyneuryny cyklosporynę i takrolimus to wg raportów ISHLT obecnie najczęściej wybieranym lekiem w pierwotnym schemacie leczenia immunosupresyjnego jest takrolimus. Nie wykazano przewagi stosowania żadnego z tych leków na poprawę przeżycia po transplantacji, występowania ciężkich epizodów odrzucania komórkowego, rozwoju zmian w naczyniach wieńcowych, występowania nowotworów, niewydolności nerek. Natomiast w przypadku zastosowania takrolimusu odnotowuje się mniejszą ilość epizodów ostrego odrzucania przeszczepu w pierwszym roku po zabiegu.</b></p> <p>W związku z tym wybór danego preparatu inhibitora kalcyneuryny zależy od praktyki ośrodka i głównie wynika z oszacowania ryzyka wystąpienia czy nasilenia poszczególnych objawów ubocznych (cukrzyca, nadciśnienie tętnicze, hirsutyzm, przerost dziąseł) mogących wystąpić u danego biorcy. <b>Najczęstszym wskazaniem do zamiany cyklosporyny na takrolimus są nawracające epizody odrzucania komórkowego oraz działania niepożądane po cyklosporynie: nadciśnienie tętnicze, hiperlipidemia, hirsutyzm, przerost dziąseł.</b></p> <p>Zasadą jest, że kontrola stężeń leków immunosupresyjnych powinna być wykonywana po osiągnięciu stanu stacjonarnego (steady state) czyli w ok. 4 dobie po rozpoczęciu leczenia czy po jego zmianie. Leki te charakteryzują się wąskim oknem terapeutycznym i dlatego dawkuje się je w zależności od stężenia we krwi oznaczonego 12 godzin po przyjęciu poprzedniej dawki tzw C<sub>0</sub>. U pacjentów po przeszczepieniu serca nie jest zalecane dawkowanie leków w oparciu o maksymalne stężenie leku we krwi tzw. C<sub>2</sub> mimo dobrej korelacji z 12 godzinnym profilem farmakokinetycznym (AUC). (...)</p> <p><b>Inhibitor kalcyneuryny w pierwszym okresie po transplantacji łączymy zawsze z inhibitorami podziałów komórkowych tj. z mykofenolanem mofetylu lub rzadziej z azatiopryną. W późniejszym okresie inhibitor można ewentualnie zastąpić mykofenolanem sodu (brak rejestracji dla pacjentów po przeszczepieniu serca) lub inhibitorami białka proliferacji (inhibitor białka mTOR). Zgodnie z warunkami rejestracji w przypadku połączenia cyklosporyny z ewerolimusem lub sirolimusem (ten ostatni nie jest zarejestrowany dla pacjentów po transplantacji serca) możemy zmniejszyć jej dawkę. Opierając się na badaniach Poteny i Eisena stężenie cyklosporyny stosowanej w takim połączeniu w zależności od okresu po przeszczepieniu serca (follow-up 0-36 m-cy) powinien zawierać się w granicach 50 – 100ng/ml. Optymalne stężenie ewerolimusu stosowanego razem z cyklosporyną wynosi 3 – 8ng/ml a sirolimusu 4 – 12ng/ml.</b></p>



Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>Szczególnie przy włączaniu inhibitorów kalcineuryny we wczesnym okresie po przeszczepieniu należy pamiętać, że leki te transportowane są głównie w erytrocytach, wobec tego w niedokrwistości (często w okresie pooperacyjnym) należy się liczyć z tym, że pacjenci dla osiągnięcia terapeutycznych stężeń będą wymagali wysokich dawek leku, a przetoczenie masy erythrocytarnej może spowodować gwałtowny wzrost stężenia leku prowadząc do wystąpienia objawów toksycznych przede wszystkim nefro- i neurotoksycznych.</p> <p>W przypadku konieczności stosowania leków w postaci dożylniej wybrana dawka cyklosporyny powinna stanowić 1/3 dawki doustnej i być podawana w 4 – 6 godzinnym wlewie. W przypadku takrolimusu dawka powinna stanowić również 1/3 dawki dobowej i być podawana w 24-godzinnym wlewie. Od kilku lat coraz szerzej jest stosowana postać takrolimusu do stosowania raz na dobę. Wykazano bezpieczeństwo konwersji z dawki stosowanej dwa razy dziennie na postać podawaną 1 raz na dobę przy zachowaniu tej samej dawki dobowej. Wydaje się, że największą korzyść z tej formy podania leku odniosą pacjenci mający problem z wielokrotnym przyjmowaniem leków w ciągu doby.</p> <p><i>W dokumencie przedstawiono również szczegółowe zalecenia dotyczące stosowania w ramach leczenia podtrzymującego: azatiopryny, glikokortykosteroidów oraz inhibitorów sygnału proliferacji – inhibitorów białka mTOR.</i></p> <p><b><u>Leczenie ostrego odrzucania przeszczepu</u></b></p> <p><b>Odrzucanie komórkowe</b></p> <p>Leczenie polega na podawaniu przez 3 kolejne dni pulsów metylprednisolonu 1000mg w krótkotrwałym jednorazowym wlewie a następnie zwiększenie doustnej dawki prednisonu do 1mg/kg/dobę. W przypadku braku poprawy klinicznej lub utrzymujących się cechach odrzucania w biopsji kontrolnej, w zależności od sytuacji klinicznej możemy powtórzyć cykl pulsów metylprednisolonu lub zastosować globulinę antytymocytarną. <b>W kolejnym ruchu zasadne jest konwersję leczenia immunosupresyjnego (np. z cyklosporyny na takrolimus lub mykofenolanu na ewerolimus).</b> W sytuacji ciężkiego, nawracającego odrzucania stosuje się plazmaferezy i mechaniczne wspomaganie krążenia.</p> <p>W przypadku stwierdzenia cech odrzucania u pacjentów bezobjawowych – leczenie pulsami metylprednisolonu powinno być prowadzone zawsze przy stopniu 3 wg ISHLT; rozważane przy stopniu 2; a nie podejmowane przy stopniu 1.</p> <p>Leczeniem wspomagającym jest podawanie walgancyklowiru lub gancyklowiru i heparyny drobnocząsteczkowej.</p> <p><b>Odrzucanie humoralne</b></p> <p>W przypadku rozpoznania w biopsji endomiokardialnej odrzucania humoralnego w zależności od stopnia jego zaawansowania stosuje się pulsy metylprednisolonu i/lub terapię cytolityczną. Celem usunięcia krążących przeciwciał antyHLA stosuje się plazmaferezę (1-2 wymiany osocza w różnych schematach) i podaje immunoglobulinę w dawce 100 - 1000mg/kg.</p> <p><b><u>Profilaktyka p/zapalna</u></b></p> <p>Celem zapobieganie zakażeniom grzybiczym i wirusowym zwłaszcza z grupy Herpes stosowane jest leczenie profilaktyczne: flukonazol 100-200mg 1 x dziennie przez 3 miesiące, walgancyklowir 900mg 1x dziennie przez 3 miesiące oraz sulfometoksazol + trimetoprim (800+160) 3 x w tygodniu przez pół roku.</p> <p><b><u>Leczenie podtrzymujące, zmniejszające powstawanie ryzyka sercowo-naczyniowego</u></b></p> <p>U pacjentów po przeszczepieniu serca również powstają zmiany w naczyniach wieńcowych. Mają charakter zarówno typowych blaszek miażdżycowych, zlokalizowanych miejscowo i podlegających takim samym procesom jak zmiany w naczyniach wieńcowych oraz zmiany charakterystyczne dla serca po przeszczepieniu, czyli waskulopatia naczyniowa. Waskulopatia polega na koncentrycznym pogrubieniu błony wewnętrznej ściany naczyń obejmujące naczynie na całej jego długości. Czynniki ryzyka rozwoju zmian w naczyniach wieńcowych możemy podzielić na nieimmunologiczne (zaburzenia lipidowe, nadciśnienie tętnicze, palenie tytoniu, starszy wiek dawcy, cukrzyca, otyłość) oraz immunologiczne (wahania stężeń leków immunosupresyjnych oraz nawracające epizody odrzucania komórkowego i humoralnego, zakażenie wirusem cytomegalii, długi czas niedokrwienia powyżej 4 godzin).</p> <p>Dotychczasowe doświadczenia wskazują, że u chorych ze stwierdzonymi zmianami w naczyniach wieńcowych zastosowanie inhibitorów mTOR zmniejsza liczbę epizodów klinicznych wynikających z rozwoju choroby.</p> <p>W związku z tym bardzo istotne jest wpływanie na redukcję czynników ryzyka: przestrzeganie zaleceń dietetycznych i kontrola wagi ciała, nie palenie tytoniu, leczenie nadciśnienia tętniczego, dobra kontrola cukrzycy. <b>Bez względu na stężenie cholesterolu powinno się stosować inhibitory reduktazy HMG-CoA (statyny) jak najwcześniej po transplantacji.</b> Leki te oprócz znanego wpływu na profil lipidowy wykazują aktywność immunosupresyjną przekładającą się na zmniejszenie ilości epizodów ostrego odrzucania w pierwszym roku po transplantacji a w późniejszym okresie hamują rozwój zmian w naczyniach wieńcowych co skutkuje wydłużeniem przeżycia po przeszczepieniu serca. <b>Również podnoszone jest działanie przeciwnowotworowe tej grupy leków.</b> Jednakże ze względu na interakcję z inhibitorami kalcineuryny mogącą prowadzić do mialgii i rhabdomyolizy, powinny być stosowane w jak najmniejszych skutecznych dawkach, raczej w monoterapii i przy ścisłym monitorowaniu procesu leczenia. W związku z tym nie jest zalecana terapia skojarzona statyn z pochodną kwasu fibrynowego czy z ezetimibem. Wyższe ryzyko wystąpienia objawów ubocznych występuje przy stosowaniu statyn z grupy lipofilnej (simwastatyna, lowastatyna, atorwastatyna) niż przy hydrofilnej (prawastatyna, fluwastatyna, rosuwastatyna, atorwastatyna).</p> <p><b>Leczenie nadciśnienia tętniczego powinno być prowadzone w oparciu o dostępne preparaty dobierane nie tylko ze względu na ich skuteczność ale i również ze względu na występujące interakcje z inhibitorami kalcineuryny (blokery kanału wapniowego), wydolność nerek (inhibitory enzymu konwertującego).</b> Biorąc pod uwagę patofizjologię rozwoju nadciśnienia tętniczego u pacjentów</p>



Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje								
	<p>po przeszczepieniu serca jest uzasadnione przyjmowanie tych preparatów, ale ze względu na działania uboczne i interakcje zastosowanie kliniczne może być ograniczone.</p> <p>Celem zmniejszenie ryzyka powstania zmian w naczyniach wieńcowych zalecane jest regularne stosowanie kwasu acetylosalicylowego.</p> <p>Kolejnym czynnikiem wpływającym na jakość życia po przeszczepieniu serca jest rozwój osteoporozy posterydowej. Nie ma w chwili obecnej „złotego standardu” postępowania w profilaktyce i leczeniu osteoporozy po przeszczepach narządowych. Jednakże zalecane jest systematyczne stosowanie witaminy D i/lub bisfosfonianów w pierwszym roku po transplantacji. Ten rodzaj leczenia powinien być już rozważany w okresie poprzedzającym operację przeszczepienia.</p> <table border="1" data-bbox="373 501 1449 757"> <thead> <tr> <th>Lek</th> <th>Dawkowanie</th> <th>Zalecane stężenie ng/ml</th> <th>Główne objawy uboczne</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Takrolimus</td> <td>0,1-0,3mg/kg/dobę w 2 dawkach podzielonych</td> <td>0-6 tyg. 10 – 15 6-12tyg. 10 - 15 3-6 m-cy 8 - 12 &gt;6 m-ca 5 - 10</td> <td>Niewydolność nerek Nadciśnienie tętnicze Cukrzyca Zaburzenia lipidowe Hiperkaliemia Hipomagnezemia Neurotoksyczność</td> </tr> </tbody> </table> <p><i>Brak informacji o sile rekomendacji oraz poziomie dowodów.</i></p>	Lek	Dawkowanie	Zalecane stężenie ng/ml	Główne objawy uboczne	Takrolimus	0,1-0,3mg/kg/dobę w 2 dawkach podzielonych	0-6 tyg. 10 – 15 6-12tyg. 10 - 15 3-6 m-cy 8 - 12 >6 m-ca 5 - 10	Niewydolność nerek Nadciśnienie tętnicze Cukrzyca Zaburzenia lipidowe Hiperkaliemia Hipomagnezemia Neurotoksyczność
Lek	Dawkowanie	Zalecane stężenie ng/ml	Główne objawy uboczne						
Takrolimus	0,1-0,3mg/kg/dobę w 2 dawkach podzielonych	0-6 tyg. 10 – 15 6-12tyg. 10 - 15 3-6 m-cy 8 - 12 >6 m-ca 5 - 10	Niewydolność nerek Nadciśnienie tętnicze Cukrzyca Zaburzenia lipidowe Hiperkaliemia Hipomagnezemia Neurotoksyczność						
<p><b>ISHLT 2023 (Międzynarodowe)</b> Konflikt interesów: brak informacji</p>	<p><b>Wytyczne dotyczące zasad opieki nad pacjentami po przeszczepie serca wydane przez The International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT)</b> <i>W dokumencie nie przedstawiono oddzielnych zaleceń dla takrolimusu w postaci granuląt do sporządzania zawiesiny doustnej</i></p> <p><i>Poniżej przedstawiono zalecenia odnoszące się do leku takrolimus lub grupy farmaceutycznej inhibitorów kalcyneuryny.</i></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 drąża, hirsutyzmu, natomiast częstszym występowaniem cukrzycy. Takrolimus o przedłużonym uwalnianiu, stosowany raz dziennie, należy przyjmować rano.</p> <p>Zmiany terapii podtrzymującej stosowanej w ramach prewencji odrzutu przeszczepu serca można rozważyć w sytuacji wystąpienia u pacjenta odrzutu spowodowanego działaniem przeciwciał. W ramach zmian można u pacjenta stosującego immunoterapię zawierającą cyklosporynę, podać takrolimus. Można również zwiększyć dawkę mykofenolanu mofetylu i kortykosteroidów. [IIa, C];</p> <p><u>Zalecane u pacjentów pediatrycznych stężenie takrolimusu: 4-8 ng/ml (w okresie &gt;6 miesięcy od transplantacji).</u></p> <p>Dodatkowo w dokumencie (w tabeli 5, str. e44) przedstawiono listę leków, które mają wpływ m.in. na poziom takrolimusu.</p> <p><i>Wykorzystanie alternatywnych dróg podania leków immunosupresyjnych, m.in. takrolimusu</i></p> <p>Preparaty w postaci płynnej ułatwiają podawanie leków dojelitowo, umożliwiają łatwe zmiany dawkowania, szczególnie dla pacjentów pediatrycznych. Stanowią również użyteczną alternatywę dla pacjentów niezdolnych do połknięcia doustnych tabletek/kapsułek w całości.</p> <p><i>Farmakogenetyka takrolimusu</i></p> <p>Zmienność farmakokinetyczna leków immunosupresyjnych jest uzależniona m.in. od polimorfizmów genetycznych. Związek między genotypem CYP3A i farmakokinetyką takrolimusu była badana u dzieci i dorosłych. Wykazano, iż osoby z przeszczepem serca i genotypem CYP3A5 w celu osiągnięcia stężenia farmaceutycznego leku muszą otrzymać wyższe dawki. Częstotliwość ekspresji CYP3A5 różni się między grupami etnicznymi. Dawkowanie oparte na genotypie może pomóc w optymalizacji dawki TAC u biorców przeszczepu serca, szczególnie we wczesnym okresie pooperacyjnym.</p> <p><i>Bardzo ostra postać odrzucenia z pośrednictwem przeciwciał</i></p> <p>Bardzo ostra postać odrzucenia z pośrednictwem przeciwciał występuje gdy zaburzenia funkcjonowania przeszczepionego narządu występują w ciągu godzin lub minut od przeszczepu serca. Występujące poważne uszkodzenie przeszczepu wynika z wysokiego miana przeciwciał skierowanych przeciwko antygenom dawcy, które są obecne w surowicy biorcy w momencie przeszczepu. Zazwyczaj skutkuje wstrząsem kardiogennym.</p> <p>Należy natychmiast podać: dożylnie inotropy i wazopresory, kortykosteroidy, plazmaferezę, wysokie dawki IVIG, środki cytolytyczne i eculizumab. Należy zwiększyć intensywność stosowanej immunoterapii: osiągnąć wyższe stężenia terapeutyczne inhibitorów kalcyneuryny (cyklosporyna lub takrolimus), inhibitorów cykli metabolicznych (mykofenolan mofetylu lub cyklofosfamidu) lub inhibitorów mTOR (sirolimus lub ewerolimus).</p> <p><u>Sila rekomendacji:</u></p> <p>A - dowody z wielu randomizowanych badań klinicznych lub meta-analizy B - dowody z pojedynczego randomizowanego badania klinicznego lub dużych badań nierandomizowanych C - konsensus opinii ekspertów i/lub małe badania, badania retrospektywne, rejestry</p> <p><u>Poziom dowód:</u></p> <p>I - dowody lub ogólna zgodność, że dana interwencja jest użyteczna i/lub efektywna</p>								

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<i>II - sprzeczne dowody lub rozbieżność opinii czy dana interwencja jest użyteczna i efektywna</i> <i>IIa - siła dowodów jest na korzyść użyteczności/efektywności interwencji</i> <i>IIb - użyteczność/efektywność interwencji jest dużo mniej pewna</i> <i>III - dowody lub ogólna zgodność, że dana interwencja nie jest użyteczna i/lub efektywna</i>

## 7. Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych

W celu odnalezienia rekomendacji dotyczących finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Modigraf we wskazaniu profilaktyka odrzucania przeszczepu serca w populacji pacjentów pediatrycznych, 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>
- 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> oraz <https://www.pbs.gov.au/pbs/home>
- Nowa Zelandia – <http://www.pharmac.health.nz>

W wyniku wyszukiwania przeprowadzonego w dniu 28.11.2023 r. z użyciem słowa kluczowego Modigraf

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 2 rekomendacje dla produktu leczniczego Modigraf: szkocką SMC 2010 i francuską HAS Sante 2009/2013/2019. 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 dokumentów z 2013 i 2019 r. podtrzymano rekomendacje wydaną w 2009 r. W rekomendacji SMC podkreślono o 18% większą biodostępność takrolimusu w postaci zawiesiny doustnej.

Tabela 5. Rekomendacje refundacyjne dla preparatów zawierających takrolimus

Organizacja, rok	Treść i uzasadnienie
<b>HAS Sante 2009/2013/2019 (Francja)</b>	Has Sante w 2009 r. 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. <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. Has Sante w 2013 i 2019 r. podtrzymał <b>pozytywną rekomendację</b>
<b>SMC 2010 (Szkocja)</b>	Scottish Medicines Constrium <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. 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. <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.

## **8. Alternatywne technologie medyczne**

Według informacji otrzymanych od Ministerstwa Zdrowia w latach 2022-2023 w ocenianym wskazaniu wydawano zgody na sprowadzanie w ramach importu docelowego lek Modigraf.

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 20.10.2023 r. w ramach profilaktyki po przeszczepie serca w populacji pediatrycznej refundowane są: cyklosporyna, glikokortykosteroidy, mykofenolan mofetylu, takrolimus w tabletkach, azatiopryna, sirolimus, ewerolimus oraz immunoglobuliny dożylnie. Substancje te mogą być stosowane w skojarzeniu z ocenianą interwencją (z wyjątkiem takrolimusu w tabletkach).

## 9. Wskazanie dowodów naukowych

### 9.1. 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 30.10.2023 r. Zastosowane w bazach strategie wyszukiwania zostały przedstawione w rozdziale 13.1.

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 i ocenianych punktów końcowych. Prace prowadzono dwuetapowo, najpierw dokonano selekcji badań po tytułach i abstraktach, a następnie w oparciu o pełne teksty publikacji. Selekcja abstraktów została przeprowadzona przez dwie osoby.

Do przeglądu włączano publikacje spełniające predefiniowane kryteria włączenia, przedstawione w tabeli poniżej.

**Tabela 6. Kryteria włączenia badań do analizy**

	Kryterium włączenia badań	Kryterium wyłączenia badań
<b>Populacja</b>	Dzieci po przeszczepie serca	-
<b>Interwencja</b>	Modigraf, takrolimus w postaci granulatu	-
<b>Komparator</b>	-	-
<b>Punkty końcowe</b>	Nie określano	-
<b>Typ badań</b>	Przeglądy systematyczne, metaanalizy, rekomendacje, badania RCT, badania nRCT, badania obserwacyjne, opisy przypadków	-
<b>Inne</b>	Przeglądy opublikowane w języku angielskim lub polskim	Badania opublikowane w języku innym niż angielski lub polski

W przypadku braku odnalezienia dowodów naukowych metodą systematyczną przeprowadzono dodatkowo wyszukiwanie niesystematyczne przy pomocy wyszukiwarek internetowych <https://www.google.pl/> i <https://scholar.google.com/>.

### 9.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

#### 9.2.1. Wynik przeglądu systematycznego

##### F506-0403 (Webb 2019)

Wieloośrodkowe jednoramienne badanie open-label, do którego włączano pediatrycznych pacjentów (12 lat i poniżej) po przeszczepie wątroby, nerki lub serca. Włączonym do badania pacjentom podawano pooperacyjnie takrolimus w postaci granulatu (Modigraf) w początkowej dawce wynoszącej 0,3 mg/kg m.c. dziennie. Pierwsze podanie miało miejsce do 5 dni od reperfuzji w przypadku pacjentów po przeszczepie serca. Intensywność następnym podań leku zależała od skuteczności, bezpieczeństwa oraz utrzymującego się poziomu we krwi na poziomie między 5 a 20 ng/ml. Leczenie trwało 2 tygodnie.

Celem badania była ocena farmakokinetyki takrolimusu po doustnym podaniu leku Modigraf po pierwszym podaniu pacjentom pediatrycznym w stanie stabilnym po przeszczepie wątroby, nerki lub serca oraz skuteczność i bezpieczeństwo stosowania leku Modigraf we wskazanej populacji.

Ocena farmakokinetyki została przeprowadzona dla dwóch punktów czasowych: pierwsze podanie dawki po reperfuzji oraz 7. dzień (lub ponad 7 dni) po minimum czterech kolejnych dniach bez zmiany dawkowania. Po zakończeniu badania, pacjenci mogli przejść do przedłużonej części badania oznaczonego F506-0404, opisanej w dalszej części raportu.

Leczenie otrzymało 52 pacjentów – 17 po przeszczepie serca, 20 po przeszczepie wątroby oraz 15 nerki. Poniżej przedstawiono wyniki jedynie dla populacji po przeszczepie serca. Analizę farmakokinetyczną wykonano u 12

(71%) pacjentów po przeszczepie serca. Populacja w której oceniano bezpieczeństwo stosowania charakteryzowała się tym, że: 76,5% stanowiła płeć męska, 100% było rasy kaukaskiej, średni wiek wynosił 5,2 roku, średnia masy ciała wynosiła 17,18 kg i średni wzrost wynosił 104 cm.

Jakiegokolwiek zdarzenia niepożądane stwierdzono u 13 z 17 (76,5%) pacjentów po przeszczepie serca. U dwóch stwierdzono biegunkę, 8 zdarzenia typu zaburzeń metabolicznych, 4 zaburzenia nerek lub układu moczowego, 3 zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia oraz u 2 zaburzenia krwi i układu limfatycznego. Zdarzenia niepożądane wynikające z leczenia stwierdzono u 4 z 17 (23,5%) pacjentów, dotyczyły one zaburzeń nerek (1), zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia (2) oraz zwężenia aorty (1).

Dla populacji całkowitej zaobserwowano niewiele odrzuceń. Nie doszło do utraty przeszczepu ani zgonów. W tym badaniu takrolimus w postaci granulatu (Modigraf) był bezpieczny i dobrze tolerowany, gdy był stosowany u biorców przez okres do 2 tygodni. Profil bezpieczeństwa jest zgodny ze znaną charakterystyką takrolimusu i nie zidentyfikowano żadnych nowych problemów dotyczących bezpieczeństwa.

#### F506-0404

Wieloośrodkowe jednoramienne badanie open-label, do którego włączano pacjentów z badania F506-0403. Badanie podzielone zostało na dwie części F506-0404A oraz F506-0404B. Badanie F506-CL-0404A miało na celu dostarczenie danych dotyczących bezpieczeństwa i skuteczności, natomiast badanie F506-CL-0404B miało na celu wygenerowanie danych dotyczących zmian dawki i minimalnych stężeń takrolimusu w krwi pełnej po ewentualnej konwersji z preparatu Modigraf na Prograf. Poniżej opisano wyniki badania F506-CL-0404A.

Pacjent włączany do badania musiał: mieć nie więcej niż 12 lat w momencie włączenia do badania F506-CL-0403; otrzymać co najmniej jedną dawkę Modigraf; w ocenie klinicysty pacjent miał zyskać dodatkową korzyść z kontynuacji leczenia lekiem Modigraf. Pierwszą dawkę podawano dnia pierwszego, równą ostatniej dawce z badania F506-CL-0403. Dawkowanie następnie dostosowywano na podstawie skuteczności i bezpieczeństwa stosowania terapii. Czas trwania leczenia trwał od 3 miesięcy do 1 roku.

Skuteczność leczenia lekiem Modigraf oceniano poprzez:

- częstość odrzuceń, które dzieliły się na ostre epizody (wymagana wykonana biopsja przy podejrzeniu odrzucenia przeszczepu), epizody ostrego odrzucenia oparte na wynikach biopsji (BPAR), stopień ciężkości BPAR;
- przeżycie pacjenta oraz utrzymanie się przeszczepu: śmierć i przyczyna śmierci oraz odrzucenie przeszczepu.

Do badania włączono 47 pacjentów (33 dzieci <5 roku życia oraz 14 dzieci powyżej 5 roku życia). Komentarz analityka Agencji: Nie podano liczebności populacji po przeszczepie serca. W grupie po przeszczepie serca u 5 pacjentów stwierdzono odrzucenie przeszczepu, w tym dwa zdefiniowano jako BPAR. Nie stwierdzono zgonu u żadnego pacjenta. Wyniki oceny bezpieczeństwa przedstawiono dla populacji całkowitej badania, bez rozróżnienia na typ wykonanego przeszczepu. W sumie u 43 (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). W przypadku zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem, stwierdzono je u 32 (68,1% pacjentów). Najczęściej raportowano hipomagnezemię (17% pacjentów) oraz nadciśnienie (14,9% pacjentów). U 26 (55,3%) pacjentów stwierdzono co najmniej jedno poważne zdarzenie niepożądane, najczęściej zgłaszano niezbyt żołądka i jelit (8,5% pacjentów). Częstość występowania TEAE wynosiła odpowiednio 31 (93,9%) u pacjentów w wieku < 5 lat i 12 (85,7%) u pacjentów w wieku ≥ 5 lat.

#### TEAMMATE

TEAMMATE trial - wieloośrodkowe badanie RCT trzeciej fazy, open-label oceniające skuteczność stosowania ewerolimusu (EVL) w skojarzeniu z takrolimusem w niskich dawkach w porównaniu do stosowania takrolimusu w dawce standardowej w skojarzeniu z mykofenolanem mofetylu (MMF) w populacji pediatrycznej (<21 lat) po przeszczepie serca. W badaniu dozwolone było stosowanie takrolimusu w postaci granulatu oraz w innych postaciach – nie odnaleziono informacji dotyczącej liczebności pacjentów stosujących takrolimus w postaci granulatu. Do badania włączano pacjentów 6 miesięcy po wykonaniu przeszczepu serca, następnie po 30 miesiącach od randomizacji oceniano skuteczność w ramionach w punktach końcowych: waskulopatia przeszczepionego serca (CAV), ostre odrzucenie komórkowe (ACR), przewlekła choroba nerek (CKD) (zdefiniowane w MATE-3). Bezpieczeństwo oceniano na podstawie punktów końcowych: ACR, CKD, CAV, odrzucenie za pośrednictwem przeciwciał (AMR), poprzyszczepowa choroba limfoproliferacyjna (PTLD) oraz



częstość infekcji (definiowano w MATE-6). Oceniano również tolerancje na leczenie poprzez analizę częstości wystąpień poważnych zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem.

W ramach wyszukiwania na stronie internetowej American College of Cardiology odnaleziono komunikat z najnowszymi wynikami badania TEAMMATE. Mediana wyniku MATE-6 po 30 miesiącach, wyniosła 1,96 w grupie EVL+TAC w porównaniu z 2,18 w grupie MMF+TAC ( $p =$  nieistotne statystycznie). Mediana wyniku MATE-3 po 30 miesiącach, wyniosła 0,93 w grupie otrzymującej EVL+TAC, natomiast w grupie MMF+TAC 1.25 ( $p =$  nieistotne statystycznie). W przypadku MATE-6, w grupie EVL+TAC, nominalnie rzadziej występowała waskulopatia allo-przeszczepu serca, dysfunkcja nerek i odrzucenie. W grupie EVL+TAC również nominalnie częściej występowały infekcje i zaburzenia limfoproliferacyjne, rzadziej natomiast stwierdzano waskulopatię allo-przeszczepu serca i dysfunkcje nerek. W grupie EVL+TAC częstość odrzuceń komórkowych była wyższa. Mediana wyniku MATE-3 wraz z zakażeniem wirusem cytomegalii po 30 dniach: 1,06 w grupie EVL+TAC vs. 1,51 w grupie MMF+TAC ( $p = 0,03$ ); eGFR był wyższy w grupie EVL+TAC w porównaniu z MMF+TAC ( $p < 0,05$ ). Odsetek z przeciwciałami anti-HLA były niższy w grupie EVL+TAC w porównaniu z MMF+TAC ( $p < 0,05$ ). Przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych: 12% w grupie EVL+TAC vs. 21% w grupie MMF+TAC ( $p < 0,001$ ).

Autorzy abstraktu wnioskuje, iż wśród dzieci i nastolatków po przeszczepieniu serca leczenie ewerolimusem w skojarzeniu z takrolimusem w niskich dawkach w porównaniu z takrolimusem w skojarzeniu z mykofenolanem było bezpieczne, jeśli leczenie rozpoczęto 6. miesięcy po przeszczepieniu serca. Ewerolimus w skojarzeniu z takrolimusem w niskich dawkach był również powiązany z wyższym eGFR i niższym poziomem przeciwciał anti-HLA w porównaniu z takrolimusem z mykofenolanem.

### **Black 2019**

Badanie RWD, analizujące dane pochodzące z International Registry of Paediatric Heart and Lung Transplantation (ISHLT). Badanie miało na celu przedstawienie wskazań dotyczących przeszczepów serca, ich przeprowadzania, podtrzymywania oraz wymienienie powikłań po wykonanym przeszczepieniu. Poniżej skupiono się na przedstawieniu rzeczywistych danych dotyczących stosowanego leczenia podtrzymującego przeszczep.

W badaniu podkreślono, że celem leczenia podtrzymującego jest osiągnięcie adaptacji przeszczepu do biorcy przy jednoczesnej minimalizacji ryzyka infekcji lub raka. Jako przykład podaje się kombinację terapii takrolimusu z mykofenolanem mofetylu i krótkotrwałe leczenie prednizolonem. Zgodnie z danymi z rejestru takrolimusu stosowany jest u 2/3 wszystkich pediatrycznych pacjentów, GKS stosowane są w szczególności w pierwszym roku po przeszczepie oraz po odrzuceniu przeszczepu. Komentarz analityka Agencji: Nie wyróżniono w badaniu możliwości i częstości stosowania takrolimusu w postaci granulatu.

## **9.3. Ograniczenia badań i analizy**

Głównym ograniczeniem analizy są nieliczne dowody naukowe potwierdzające skuteczność i bezpieczeństwo stosowania preparatu Modigraf.

Do analizy włączono wyniki badania dotyczącego farmakokinetyki, skuteczności oraz bezpieczeństwa stosowania leku Modigraf (F506-0403 i F506-0404) sponsorowane przez podmiot odpowiedzialny. Badania te dotyczyły populacji szerszej niż oceniana, tj. populacja pediatryczna po przeszczepie serca, nerki lub wątroby. Nie przedstawiono mediany czasu obserwacji pacjentów, lek podawany był przez 12 miesięcy, o ile pacjent nie doświadczył odrzucenia przeszczepu lub przerwał leczenie z powodu bezpieczeństwa.

Badanie TEAMMATE jest badaniem, w którym oceniano stosowanie takrolimusu w skojarzeniu z ewerolimusem lub mykofenolanem mofetylu – obie substancje refundowane w ocenianym wskazaniu. Częstość wystąpień zdarzeń zdefiniowanych w ramach MATE-3 oraz MATE-6 jest niższa w grupie stosującej ewerolimus w skojarzeniu z takrolimusem. Pierwsze wyniki badania przedstawiono w połowie listopada 2023 roku i w formie abstraktu na stronie internetowej American College of Cardiology. W badaniu dopuszczalne było stosowanie takrolimusu w formie granulatu (Modigraf), jak i w formie tabletek.

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

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

Zgodnie z danymi przekazanymi przez Ministerstwo Zdrowia (pismo znak PLD.45340.2415.2023.1.KB z dnia 20.10.2023 r.) w latach 2022-09.2023 produkt leczniczy Modigraf był sprowadzany w ramach importu docelowego (w piśmie nie podano informacji na temat lat wcześniejszych). W 2022-2023 r. refundacja objęła 2 pacjentów na łączną kwotę netto ponad 346 tys. zł. Liczba pozytywnie rozpatrzonych wniosków dla postaci 0,2 mg wyniosła 8, (80 opakowań, kwota, na jaką wdano zgody na refundację: 44 tys zł.), a dla postaci 1 mg – 7 pozytywnie rozpatrzonych wniosków (102 opakowania, kwota, na jaką wdano zgody na refundację: 303 tys. zł.).

Cena produktu leczniczego Modigraf, Tacrolimusum, granulat do sporządzania zawiesiny doustnej 0,2 mg wynosi 550,00 zł za 50 saszetek. Cena produktu leczniczego Modigraf, Tacrolimusum, granulat do sporządzania zawiesiny doustnej 1 mg wynosi 2 967,56 zł za 50 saszetek.

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 7. Wydatki z perspektywy MZ przypadającego na pacjenta w latach 2022-09.2023

Rok	Liczba unikalnych numerów PESEL	Liczba pozytywnie rozpatrzonych wniosków	Liczba zrefundowanych sprowadzonych opakowań	Cena jednostkowa za opakowanie [PLN]	Łączna kwota zgód na refundację netto [PLN]	Średni koszt na pacjenta netto [PLN]
2021	2	8	80	550,00	44 000	22 000
2022		7	102	2 967,56	302 691,12	156 345,56

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

Zgodnie z danymi odnalezionymi na stronie <https://www.poltransplant.org.pl/> w roku 2022 całkowita liczba osób zarejestrowanych w Krajowej Liście Osób Oczekujących na przeszczep serca zarejestrowanych było 49 pacjentów poniżej 18 roku życia, nowych zgłoszeń otrzymano 18, wykonano natomiast 17 przeszczepień. Na koniec roku 2022 stwierdzono 19 pacjentów nadal aktywnie oczekujących na przeszczep. Na podstawie danych przedstawionych przez PolTransplant można założyć, że rok do roku przybywa pacjentów pediatrycznych w populacji docelowej, tzn. że w 2024 populacja docelowa wyniesie 18 nowych pacjentów. Na podstawie danych MZ Agencja otrzymała informację o dwóch pacjentach pediatrycznych otrzymujących po przeszczepie serca, w ramach profilaktyki, lek Modigraf. W ramach alternatywnych liczebności populacji zdecydowano się przedstawić w wariantach maksymalną całkowitą liczebność populacji nowych biorców serca – 18 pacjentów oraz wariant pośredni 10 pacjentów. Koszty leku oraz stosunek stosowanych postaci leki Modigraf zaciągnięto z danych przedstawionych w załączniku pisma PLD.45340.2415.2023.1.KB. Dodatkowo przeliczono liczbę refundowanych opakowań leku Modigraf, aby odpowiadały refundacji na 12 miesięcy.

Tabela 8. Szacowany wpływ na budżet na rok 2024

Postać leku	Koszt opakowania [PLN]	Koszty całkowite w wariantach populacji:		
		MZ n=2	Wariant pośredni n=10	Wariant maksymalny n=18



Modigraf, Tacrolimusum, granulat do sporządzania zawiesiny doustnej 0,2 mg	550,00	25 142,86	125 714,29	226 285,71
Modigraf, Tacrolimusum, granulat do sporządzania zawiesiny doustnej 1 mg	2 967,56	172 966,35	864 831,77	1 556 697,19
Suma	Wartość uśredniona: 1 904,86	<b>198 109,21</b>	<b>990 546,06</b>	<b>1 782 982,90</b>

Oszacowane roczne koszty w populacji docelowej wynoszą w przybliżeniu 198 tys. zł netto rocznie w wariancie MZ (pośrednim: 0,99 mln zł; maks.: 1,78 mln zł). Należy jednak zwrócić uwagę, że wszystkie uwzględnione warianty zakładają dodatkowe obciążenie budżetu w związku z przyrostem populacji docelowej w przyszłym roku. Obliczenia przedstawione powyżej obarczone są dużą niepewnością ze względu na brak alternatywnych źródeł danych, m.in. w postaci opinii ekspertów.

## 11. Kluczowe informacje i wnioski

### Przedmiot zlecenia MZ

Pismem z dnia 20.10.2023 r., znak PLD.45340.2415.2023.1.KB (data wpływu do AOTMiT: 20.10.2023 r.), Minister Zdrowia 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. 2023 poz. 1938, z późn. zm.) zlecił zbadanie zasadności wydawania zgody na refundację w ramach importu docelowego produktu leczniczego:

- Modigraf, Tacrolimusum, granuląt do sporządzania zawiesiny doustnej 0,2 mg;
- Modigraf, Tacrolimusum, granuląt do sporządzania zawiesiny doustnej 1 mg.

w wskazaniu profilaktyka odrzucania przeszczepu serca w populacji pacjentów pediatrycznych, sprowadzanego z zagranicy w oparciu o art. 4 ustawy z dnia 6 września 2001 r. Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2022 r. poz. 2301, z późn. zm.).

### Problem zdrowotny

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.

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.

### Rekomendacje kliniczne i technologie alternatywne

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono 2 rekomendacje odnoszące się do profilaktyki odrzucenia przeszczepu serca i leczenia immunosupresyjnego po transplantacji serca.

W żadnej z odnalezionych wytycznych nie odniesiono się bezpośrednio do preparatu Modigraf (takrolimus w postaci do sporządzania zawiesin doustnych). 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.

W dokumencie wskazano, iż:

- **mając do wyboru dwa preparaty inhibitorów kalcyneuryny cyklosporynę i takrolimus to wg raportów ISHLT obecnie najczęściej wybieranym lekiem w pierwotnym schemacie leczenia immunosupresyjnego jest takrolimus;**
- **najczęstszym wskazaniem do zamiany cyklosporyny na takrolimus są nawracające epizody odrzucania komórkowego;**
- **inhibitor kalcyneuryny w pierwszym okresie po transplantacji łączymy zawsze z inhibitorami podziałów komórkowych tj. z mykofenolanem mofetylu lub rzadziej z azatiopryną. W późniejszym okresie inhibitor można ewentualnie zastąpić mykofenolanem sodu (brak rejestracji dla pacjentów po przeszczepieniu serca) lub inhibitorami białka proliferacji (inhibitor białka mTOR).**

**Wytyczne ISHLT 2023 rekomendują stosowanie takrolimusu w profilaktyce odrzucania przeszczepu serca oraz w leczeniu odrzucania przeszczepu. Innymi zalecanymi lekami immunosupresyjnymi są cyklosporyna oraz sirolimus. 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.**

Zmiany terapii podtrzymującej stosowanej w ramach prewencji odrzutu przeszczepu serca można rozważyć w sytuacji wystąpienia u pacjenta odrzutu spowodowanego działaniem przeciwciał. **W ramach zmian można u pacjenta stosującego immunoterapię zawierającą cyklosporynę, podać takrolimus. Można również zwiększyć dawkę mykofenolanu mofetylu i kortykosteroidów.**

### **Rekomendacje refundacyjne**

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 2 rekomendacje dla produktu leczniczego Modigraf: szkocką SMC 2010 i francuską HAS Sante 2009/2013/2019. 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 dokumentów z 2013 i 2019 r. podtrzymano rekomendacje wydaną w 2009 r. W rekomendacji SMC podkreślono o 18% większą biodostępność takrolimusu w postaci zawiesiny doustnej.

### **Analiza skuteczności i bezpieczeństwa**

W badaniu F506-0403 lek Modigraf otrzymało 52 pacjentów – 17 po przeszczepie serca, 20 po przeszczepie wątroby oraz 15 nerki. Poniżej przedstawiono wyniki jedynie dla populacji po przeszczepie serca. Analizę farmakokinetyczną wykonano u 12 (71%) pacjentów po przeszczepie serca. Populacja w której oceniano bezpieczeństwo stosowania charakteryzowała się tym, że: 76,5% stanowiła płeć męska, 100% było rasy kaukaskiej, średni wiek wynosił 5,2 roku, średnia masy ciała wynosiła 17,18 kg i średni wzrost wynosił 104 cm. Jakikolwiek zdarzenia niepożądane stwierdzono u 13 z 17 (76,5%) pacjentów po przeszczepie serca. U dwóch stwierdzono biegunkę, 8 zdarzenia typu zaburzeń metabolicznych, 4 zaburzenia nerek lub układu moczowego, 3 zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia oraz u 2 zaburzenia krwi i układu limfatycznego. Zdarzenia niepożądane wynikające z leczenia stwierdzono u 4 z 17 (23,5%) pacjentów, dotyczyły one zaburzeń nerek (1), zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia (2) oraz zwężenia aorty (1). Dla populacji całkowitej zaobserwowano niewiele odrzuceń. Nie doszło do utraty przeszczepu ani zgonów.

Do badania F506-0404 (będącego przedłużeniem badania F503-0403) włączono 47 pacjentów (33 dzieci <5 roku życia oraz 14 dzieci powyżej 5 roku życia). W grupie po przeszczepie serca u 5 pacjentów stwierdzono odrzucenie przeszczepu, w tym dwa zdefiniowano jako BPAR. Nie stwierdzono zgonu u żadnego pacjenta. Wyniki oceny bezpieczeństwa przedstawiono dla populacji całkowitej badania, bez rozróżnienia na typ wykonanego przeszczepu. W sumie u 43 (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). W przypadku zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem, stwierdzono je u 32 (68,1% pacjentów). Najczęściej raportowano hypomagnezemię (17% pacjentów) oraz nadciśnienie (14,9% pacjentów). U 26 (55,3%) pacjentów stwierdzono co najmniej jedno poważne zdarzenie niepożądane, najczęściej zgłaszano nieżyt żołądka i jelit (8,5%

pacjentów). Częstość występowania TEAE wynosiła odpowiednio 31 (93,9%) u pacjentów w wieku < 5 lat i 12 (85,7%) u pacjentów w wieku ≥ 5 lat.

TEAMMATE jest badaniem wieloośrodkowym RCT, w którym porównywano skuteczność stosowania ewerolimusu (EVL) w skojarzeniu z takrolimusem w niskich dawkach z skutecznością stosowania takrolimusu w dawce standardowej w skojarzeniu z mykofenolanem mofetylu (MMF) w populacji pediatrycznej (<21 lat) po przeszczepie serca. Mediana wyniku MATE-6 po 30 miesiącach, wyniosła 1,96 w grupie EVL+TAC w porównaniu z 2,18 w grupie MMF+TAC (p = nieistotne statystycznie). Mediana wyniku MATE-3 po 30 miesiącach, wyniosła 0,93 w grupie otrzymującej EVL+TAC, natomiast w grupie MMF+TAC 1.25 (p = nieistotne statystycznie). W przypadku MATE-6, w grupie EVL+TAC, nominalnie rzadziej występowała waskulopatia allo-przeszczepu serca, dysfunkcja nerek i odrzucenie. W grupie EVL+TAC również nominalnie częściej występowały infekcje i zaburzenia limfoproliferacyjne. Spośród składowych MATE-3 w grupie EVL+TAC rzadziej stwierdzano waskulopatię allo-przeszczepu serca i dysfunkcje nerek. W grupie EVL+TAC częstość odrzuceń komórkowych była wyższa. Mediana wyniku MATE-3 wraz z zakażeniem wirusem cytomegalii po 30 dniach: 1,06 w grupie EVL+TAC vs. 1,51 w grupie MMF+TAC (p = 0,03); eGFR był wyższy w grupie EVL+TAC w porównaniu z MMF+TAC (p < 0,05). Odsetek z przeciwciałami anty-HLA był niższy w grupie EVL+TAC w porównaniu z MMF+TAC (p < 0,05). Przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych: 12% w przypadku EVL+TAC vs. 21% w przypadku MMF+TAC (p < 0,001).

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

Zgodnie z danymi przekazanymi przez Ministerstwo Zdrowia (pismo znak PLD.45340.2415.2023.1.KB z dnia 20.10.2023 r.) w latach 2022-09.2023 produkt leczniczy Modigraf był sprowadzany w ramach importu docelowego (w piśmie nie podano informacji na temat lat wcześniejszych). W 2022-2023 r. refundacja objęła 2 pacjentów na łączną kwotę netto ponad 346 tys. zł. Liczba pozytywnie rozpatrzonych wniosków dla postaci 0,2 mg wyniosła 8, (80 opakowań, kwota, na jaką wdano zgody na refundację: 44 tys. zł.), a dla postaci 1 mg – 7 pozytywnie rozpatrzonych wniosków (102 opakowania, kwota, na jaką wdano zgody na refundację: 303 tys. zł.).

Cena produktu leczniczego Modigraf, Tacrolimusum, granulat do sporządzania zawiesiny doustnej 0,2 mg wynosi 550,00 zł za 50 saszetek. Cena produktu leczniczego Modigraf, Tacrolimusum, granulat do sporządzania zawiesiny doustnej 1 mg wynosi 2 967,56 zł za 50 saszetek.

Na podstawie danych przedstawionych w biuletynach PolTransplant założono, że w 2024 roku zostanie wykonanych 18 przeszczepień serca w populacji pediatrycznej. Na podstawie danych MZ Agencja otrzymała informację o dwóch pacjentach pediatrycznych otrzymujących po przeszczepie serca, w ramach profilaktyki, lek Modigraf. W ramach alternatywnych liczebności populacji zdecydowano się przedstawić w wariantach maksymalną całkowitą liczebność populacji nowych biorców serca – 18 pacjentów oraz wariant pośredni 10 pacjentów. Koszty leku oraz stosunek stosowanych postaci leku Modigraf zaciągnięto z danych przedstawionych w załączniku pisma PLD.45340.2415.2023.1.KB.

Oszacowane roczne koszty w populacji docelowej wynoszą w przybliżeniu 198 tys. zł netto rocznie w wariantach MZ (średnim: 0,99 mln zł; maks.: 1,78 mln zł).

### **Opinie ekspertów**

W procesie przygotowywania raportu nie otrzymano żadnych opinii ekspertów klinicznych.

## 12. Źródła

<b>Badania</b>	
<b>ACC TEAMMATE</b>	Bavry A.A., Tacrolimus and Everolimus Against Mycophenolate Mofetil to Prevent Major Adverse Transplant Events in Pediatric Heart Transplant – TEAMMATE, 2023 <a href="https://www.acc.org/Latest-in-Cardiology/Clinical-Trials/2023/11/10/05/25/teammate">https://www.acc.org/Latest-in-Cardiology/Clinical-Trials/2023/11/10/05/25/teammate</a>
<b>Almond 2023</b>	Almond C. S., Sleeper L.A., et al., The teammate trial: Study design and rationale tacrolimus and everolimus against tacrolimus and MMF in pediatric heart transplantation using the major adverse transplant event (MATE) score, 2023 <a href="https://doi.org/10.1016/j.ahj.2023.02.002">https://doi.org/10.1016/j.ahj.2023.02.002</a>
<b>F506-0403</b>	<a href="https://www.clinicaltrials.astellas.com/study/F506-CL-0403/">https://www.clinicaltrials.astellas.com/study/F506-CL-0403/</a>
<b>F506-0404</b>	<a href="https://astellasclinicalstudyresults.com/docs/F506-CL-0404/Redacted%20Synopsis/f506-cl-0404b-clrrs-02-disc01-en-final-02.pdf">https://astellasclinicalstudyresults.com/docs/F506-CL-0404/Redacted%20Synopsis/f506-cl-0404b-clrrs-02-disc01-en-final-02.pdf</a>
<b>Webb 2019</b>	Webb N.J.A., Baumann U., et al., Pharmacokinetics of tacrolimus granules in pediatric de novo liver, kidney, and heart transplantation: The OPTION study, DOI: 10.1111/petr.13328
<b>Wytyczne kliniczne i rekomendacje refundacyjne</b>	
<b>HAS 2019</b>	Haute Autorite De Sante, Commission de la Transparence Avis 15 mai 2019 (advagraf, moigraf, prograf), 2019
<b>SMC 2010</b>	Scottish Medicines Consortium, tacrolimus granules for Oral Suspension (Modigraf), 2010
<b>ISHLT 2023</b>	The International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT) guidelines for the care of heart transplant recipients, 2023
<b>PTT 2021</b>	Polskie Towarzystwo Tranplantacyjne, Zalecenia dotyczace leczenia immunosupresyjnego po przeszczepieniu narządów unaczynionych, 2021
<b>Pozostałe publikacje</b>	
<b>PolTransplant 2023</b>	PolTransplant, Biuletyn Informacyjny Nr 1 (32) 2023 <a href="https://files.poltransplant.org.pl/Biuletyn_2023_www.pdf">https://files.poltransplant.org.pl/Biuletyn_2023_www.pdf</a>
<b>Prograf ChPL</b>	Charakterystyka Produktu Leczniczego Prograf (data dostępu: 8.11.2023)
<b>Modigraf ChPL</b>	Charakterystyka Produktu Leczniczego Modigraf (data dostępu: 8.11.2023)

## 13. Załączniki

### 13.1. Strategie wyszukiwania publikacji

**Tabela 9. Strategia wyszukiwania w bazie MEDLINE badań pierwotnych i wtórnych dot. stosowania produktu leczniczego Modigraf w populacji pediatrycznej po przeszczepie serca (data wyszukiwania: 30.10.2023 r.)**

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
1	Search: "Heart Transplantation"[Mesh] Sort by: Most Recent	39 702
2	Search: "Tacrolimus"[Mesh] Sort by: Most Recent	17 908
3	Search: tacrolimus[Title/Abstract]	19 339
4	Search: FK 506[Title/Abstract] OR FK506[Title/Abstract] OR FK-506[Title/Abstract]	8 465
5	Search: Modigraf[Title/Abstract]	5
6	Search: #2 OR #3 OR #4 OR #5	29 175
7	Search: granules[Title/Abstract]	61 879
8	Search: granule form[Title/Abstract]	41
9	Search: liquid[Title/Abstract]	477 302
10	Search: oral suspension[Title/Abstract]	1 006
11	Search: (((oral suspension[Title/Abstract] OR (liquid[Title/Abstract])) OR (granule form[Title/Abstract])) OR (granules[Title/Abstract]))	538 317
12	Search: (((((oral suspension[Title/Abstract] OR (liquid[Title/Abstract])) OR (granule form[Title/Abstract])) OR (granules[Title/Abstract])) AND (#2 OR #3 OR #4 OR #5))	533
13	Search: heart[Title/Abstract]	986 950
14	Search: cardiac[Title/Abstract]	725 351
15	Search: (cardiac[Title/Abstract] OR (heart[Title/Abstract]))	1 423 782
16	Search: transplan*[Title/Abstract]	558 633
17	Search: graft[Title/Abstract]	260 279
18	Search: (graft[Title/Abstract] OR (transplan*[Title/Abstract]))	713 424
19	Search: ((graft[Title/Abstract] OR (transplan*[Title/Abstract])) AND ((cardiac[Title/Abstract] OR (heart[Title/Abstract]))	80,797
20	Search: (((graft[Title/Abstract] OR (transplan*[Title/Abstract])) AND ((cardiac[Title/Abstract] OR (heart[Title/Abstract])))) OR ("Heart Transplantation"[Mesh])	89,304
21	Search: ((((((oral suspension[Title/Abstract] OR (liquid[Title/Abstract])) OR (granule form[Title/Abstract])) OR (granules[Title/Abstract])) AND (#2 OR #3 OR #4 OR #5)) AND (((graft[Title/Abstract] OR (transplan*[Title/Abstract])) AND ((cardiac[Title/Abstract] OR (heart[Title/Abstract])))) OR ("Heart Transplantation"[Mesh]))	29

**Tabela 10. Strategia wyszukiwania w bazie Embase badań pierwotnych i wtórnych dot. stosowania produktu leczniczego Modigraf w populacji pediatrycznej po przeszczepie serca (data wyszukiwania: 30.10.2023 r.)**

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
1	tacrolimus/	99716
2	heart transplantation/	58653
3	tacrolimus.ab,kw,ti.	40326
4	(FK 506 or FK506 or FK-506).ab,kw,ti.	10357
5	Modigraf.ab,kw,ti.	18
6	1 or 3 or 4 or 5	104446
7	heart.ab,kw,ti.	1216407
8	cardiac.ab,kw,ti.	954889

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
9	"transplan*".ab,kw,ti.	793842
10	graft.ab,kw,ti.	344724
11	7 or 8	1779231
12	9 or 10	966893
13	11 and 12	131455
14	2 or 13	145347
15	granules.ab,kw,ti.	56355
16	granule form.ab,kw,ti.	41
17	liquid.ab,kw,ti.	497672
18	oral suspension.ab,kw,ti.	1675
19	15 or 16 or 17 or 18	553393
20	6 and 19	1093
21	14 and 20	69

**Tabela 11. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane Library badań pierwotnych i wtórnych dot. stosowania produktu leczniczego Modigraf w populacji pediatrycznej po przeszczepie serca (data wyszukiwania: 30.10.2023 r.)**

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	MeSH descriptor: [Tacrolimus] explode all trees	2299
#2	MeSH descriptor: [Heart Transplantation] explode all trees	830
#3	(tacrolimus):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	5668
#4	(FK 506 or FK506 or FK-506):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	449
#5	(Modigraf):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	3
#6	#1 OR #3 OR #4 OR #5	5760
#7	(granules):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	5994
#8	(granule form):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	1004
#9	(liquid):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	25308
#10	(oral suspension):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	2735
#11	#7 or #8 or #9 or #10	33408
#12	#6 and #11	68
#13	(heart):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	175114
#14	(cardiac):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	76370
#15	(transplan*):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	44971
#16	(graft):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	36008
#17	#13 or #14	202923
#18	#15 or #16	64745
#19	#17 and #18	13314
#20	#2 OR #19	13314
#21	#12 and #20	8