



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

**Takrolimus**  
**we wskazaniach:**  
**idiopatyczny zespół nerczycowy w przypadku**  
**nietolerancji cyklosporyny lub oporności na**  
**cyklosporynę oraz toczniowe zapalenie nerek -**  
**w przypadku nietolerancji cyklosporyny lub oporności**  
**na cyklosporynę**

Opracowanie na potrzeby oceny zasadności dalszego finansowania leków zawierających daną substancję czynną we wskazaniach innych niż wymienione w Charakterystyce Produktu Leczniczego

Opracowanie nr: OT.4321.42.2019  
(Aneks do opracowania nr: OT.434.51.2016)

Data ukończenia: 17 października 2019 r.

## Spis treści

<b>1. Przedmiot i historia zlecenia .....</b>	<b>3</b>
<b>2. Rekomendacje kliniczne .....</b>	<b>4</b>
<b>3. Wskazanie dowodów naukowych .....</b>	<b>6</b>
3.1. Idiopatyczny zespół nerczycowy .....	6
3.1.1. Opis badań pierwotnych i wtórnych włączonych do analizy .....	6
3.2. Toczeniowe zapalenie nerek.....	8
3.2.1. Opis badań włączonych do analizy.....	8
3.3. Omówienie wyników badań oraz ograniczenia analizy klinicznej .....	10
<b>4. Źródła.....</b>	<b>12</b>
<b>5. Załączniki.....</b>	<b>13</b>
5.1. Wykaz leków zawierających ocenianą substancję czynną finansowanych ze środków publicznych w ramach ocenianego wskazania .....	13
5.2. Strategia wyszukiwania publikacji .....	13

## 1. Przedmiot i historia zlecenia

W związku z art. 40 pkt. 4 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2019 r., poz. 784 z późn. zm.) niniejsze opracowanie stanowi aneks do opracowania nr OT.434.51.2016, na podstawie którego została wydana Opinia Rady Przejrzystości nr 344/2016. Rada uznała za zasadne finansowanie ze środków publicznych leków zawierających substancję czynną tacrolimusum, we wskazaniach innych niż ujęte w charakterystyce produktu leczniczego, tj.:

- idiopatyczny zespół nerczycowy - w przypadku nietolerancji cyklosporyny lub oporności na cyklosporynę;
- toczniowe zapalenie nerek – w przypadku nietolerancji cyklosporyny lub oporności na cyklosporynę.

Niniejszy raport stanowi aktualizację danych zawartych w poprzednich opracowaniach w zakresie:

- istnienia nowych wytycznych praktyki klinicznej;
- istnienia nowych dowodów naukowych na potrzeby oceny skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej technologii medycznej.

Zgodnie z Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 30 sierpnia 2019 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 września 2019 r. w ww. wskazaniach pozarejestacyjnych obecnie refundowane są następujące produkty lecznicze zawierające takrolimus:

- Advagraf, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 0,5 mg , 30 szt., 5909990051052,
- Advagraf, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 1 mg , 30 szt. , 5909990051076,
- Advagraf, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 5 mg , 30 szt. , 5909990051137,
- Advagraf, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 3 mg , 30 szt. , 5909990699957,
- Prograf, kaps. twarde, 1 mg , 30 szt. (3 blist.po 10 szt.), 5909990447213,
- Prograf, kaps. twarde, 5 mg , 30 szt. (3 blist.po 10 szt.), 5909990447312,
- Prograf, kaps. twarde, 0,5 mg , 30 szt. (3 blist.po 10 szt.), 5909991148713,
- Envarsus, tabl. o przedł. uwalnianiu, 0.75 mg, 30 szt., 05909991192709,
- Envarsus, tabl. o przedł. uwalnianiu, 1 mg, 30 szt., 05909991192730,
- Envarsus, tabl. o przedł. uwalnianiu, 1 mg., 90 szt., 05909991192754,
- Envarsus, tabl. o przedł. uwalnianiu, 4 mg, 30 szt., 05909991192761,

Ponadto powyższe produkty lecznicze objęte są refundacją we wskazaniu rejestracyjnym "stan po przeszczepie narządu unaczynionego bądź szpiku" oraz we wskazaniach pozarejestacyjnych: "stan po przeszczepie kończyny, rogówki, tkanek lub komórek" oraz "miastenia". Szczegółowe zestawienie ww. produktów przedstawiono w aneksie.

## 2. Rekomendacje kliniczne

W dniu 10 października 2019 przeprowadzono wyszukiwanie, którego celem było zaktualizowanie informacji dotyczących wytycznych praktyki klinicznej opisanych w opracowaniu AOTMiT z 2016 roku (nr OT.434.51.2016).

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- polskie:
  - Polskie Towarzystwo Nefrologii Dziecięcej,
  - Polskie Towarzystwo Nefrologiczne,
- ogólnoeuropejskie i/lub międzynarodowe:
  - International League of Associations for Rheumatology,
  - European League Against Rheumatism,
  - American College of Rheumatology,
  - Canadian Rheumatology Association,
  - Australian Rheumatology Association,
  - British Society for Paediatric and Adolescent Rheumatology,
  - Paediatric Rheumatology European Society,
  - Royal College of Paediatrics,
  - Child Health. European Renal Best Practice (ERBP),
  - Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO),

Dodatkowo przeprowadzono niesystematyczne wyszukiwanie przy użyciu wyszukiwarki internetowej z zastosowaniem słów kluczowych: guidelines, nephrotic syndrome oraz lupus nephritis.

Odnaleziono 1 wytyczne ogólnoeuropejskie (EULAR 2019) dotyczące postępowania w toczniowym zapaleniu nerek natomiast nie odnaleziono żadnych nowych wytycznych dotyczących stosowania takrolimusu w idiopatycznym zespole nerczycowym. Zdecydowano się jednakże włączyć do opracowania wytyczne polskie PTNFD 2015, dotyczące postępowania u dzieci z zespołem nerczycowym (ZN), które nie zostały ujęte w poprzednim raporcie z 2016 roku.

Wytyczne PTNFD 2015 w leczeniu dzieci ze steroidozależnym zespołem nerczycowym lub z ZN z częstymi nawrotami zalecają cyklosporynę (najwyższa siła zaleceń), a następnie takrolimus (TAC) lub mykofenolan mofetylu (MMF) z rekomendacją 1C. Inhibitory kalcyneuryny zalecane są również w przypadku steroidoopornego ZN, gdzie również najwyższą siłą zaleceń ma cyklosporyna, którą można ewentualnie zastąpić MMF lub TAC, po uzyskaniu remisji choroby na terapii cyklosporyną.

Jako leczenie początkowe w toczniowym zapaleniu nerek wytyczne EULAR 2019 zalecają stosowanie mykofenolanu lub cyklofosfamidu ze względu na najlepszy stosunek skuteczności do toksyczności. Wytyczne zalecają stosowanie inhibitorów kalcyneuryny (do tej grupy należy takrolimus) w skojarzeniu z mykofenolanem w ciężkim zespole nerczycowym lub w przypadku niepełnej odpowiedzi nerek.

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 1. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej**

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<b>Idiopatyczny zespół nerczycowy</b>	
<b>PTND 2015 (Polska)</b> <b>Konflikt interesów:</b> brak informacji	<p><b>Zalecenia dotyczą postępowania w zespole nerczycowym (ZN) u dzieci &gt; 3. miesiąca życia, tj. z wyłączeniem przypadków wrodzonego zespołu nerczycowego.</b></p> <p>U 80% dzieci z ZN leczenie steroidami pozwala na uzyskanie remisji choroby (tzw. ZN steroidowrażliwy lub steroidozależny). Około 20% dzieci choruje na ZN steroidooporny.</p> <p>W leczeniu pierwszego rzutu zespołu nerczycowego zaleca się zastosowanie prednizonu w dawce 60 mg/m<sup>2</sup>/dobę lub 2 mg/kg/dobę (maks. 60 mg/dobę) przez 4 tygodnie [1A]. Sugeruje się wydłużenie leczenia dawką 60 mg/m<sup>2</sup>/dobę lub 2 mg/kg/dobę (maks. 60 mg/dobę) do 6 tygodni, jeśli nie uzyskano remisji ZN w ciągu 14 dni od rozpoczęcia leczenia [2D].</p> <p>Zaleca się stosowanie inhibitorów kalcyneuryny w leczeniu dzieci ze steroidozależnym ZN lub ZN z częstymi nawrotami [1C]. Zalecana dawka dla:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- cyklosporyny A (CsA): 4–6 mg/kg/dobę w 2 dawkach podzielonych pod kontrolą stężenia we krwi [1A];</li> <li>- <b>takrolimusu (TAC): 0,1 mg/kg/dobę w 2 dawkach podzielonych pod kontrolą stężenia we krwi [1C].</b></li> </ul>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>U dzieci z ZN steroidozależnym i przebiegającym z częstymi nawrotami można zastosować mykofenolan mofetylu (MMF) [1C]. Zalecana dawka: MMF 1200 mg/m<sup>2</sup>/dobę w 2 dawkach podzielonych. Monitorowanie stężenia kwasu mykofenolowego (MPA) w surowicy — w indywidualnych przypadkach [2C]. Stosowanie rytuksymabu powinno być zarezerwowane dla wyjątkowych przypadków nieskuteczności dotychczasowej terapii i/lub występowania jej bardzo nasilonych objawów niepożądanych, niemniej przed wystąpieniem objawów przewlekłej choroby nerek [2C].</p> <p>W przypadku rozpoznania steroidoopornego ZN zaleca się rozpoczęcie leczenia obniżającego białkomoc [inhibitory konwertazy (ACEi, angiotensin-converting-enzyme inhibitors) i/lub blokery receptora angiotensyny (ATRB, angiotensin receptor blockers)] [1B]. U dzieci ze steroidoopornym idiopatycznym ZN z rozpoznaniem zmian minimalnych, mezangialnego KZN lub ogniskowego/segmentalnego szkliwienia kłębuszków nerkowych zaleca się zastosowanie CsA jako leku pierwszego wyboru [1A]. W przypadku uzyskania utrwalonej remisji w czasie stosowania CsA można z czasem dokonać zamiany inhibitora kalcyneuryny na MMF jako kolejnego leku podtrzymującego remisję [2C]. W przypadkach wystąpienia swoistych powikłań kosmetycznych przy stosowaniu cyklosporyny można zamieniać terapię na <b>takrolimus</b> W szczególnych przypadkach w celu uzyskania i podtrzymania remisji można stosować leczenie skojarzone inhibitorami kalcyneuryny i MMF [2C].</p> <p><i>Siła zaleceń:</i>  <i>A Randomizowane badania kliniczne</i>  <i>B Nierandomizowane badania kliniczne</i>  <i>C Seria przypadków</i>  <i>D Opinia eksperta</i></p> <p><u>Poziom 1 „zalecamy”</u> - U większości pacjentów należy wdrożyć zalecane postępowanie  <i>Można rozważyć stworzenie standardu lub wskaźnika jakości na bazie takiego zalecenia</i></p> <p><u>Poziom 2 „sugerujemy”</u> - U różnych pacjentów mogą być właściwe różne opcje  <i>Stworzenie standardu na bazie takiego zalecenia będzie wymagało uwzględnienia wielu opinii</i></p> <p><u>Bez kategorii</u> - Zalecenia powstałe z tzw. „zdrowego rozsądku”, w których nie da się uwzględnić badań naukowych. Są sformułowane jako proste stwierdzenia; nie należy ich uważać za silniejsze niż poziom 1 i 2</p>
<b>Toczniove zapalenie nerek</b>	
<p><b>EULAR 2019 (Europa)</b>  <b>Konflikt interesów:</b>  zadeklarowano</p>	<p><b>Wytyczne dotyczą leczenia tocznia rumieniowatego układowego. Poniżej opisano zalecenia dotyczące leczenia szczególnej postaci tocznia – nerkowej.</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Wczesne rozpoznanie objawów zajęcia nerki i - jeśli zajęcie występuje - wykonanie diagnostycznej biopsji nerki są niezbędne dla zapewnienia optymalnych wyników leczenia (<b>2b/B</b>). Stopień zgodności (SD): 9,95 (0,22)</li> <li>Mykofenolan (<b>1a/A</b>) lub dożylny cyklofosfamid w niskiej dawce (<b>2a/B</b>) są zalecane jako leczenie początkowe (indukcyjne), ponieważ mają najlepszy stosunek skuteczności do toksyczności. Stopień zgodności (SD): 9,85 (0,36)</li> <li>U pacjentów z wysokim ryzykiem niewydolności nerek (obniżony wskaźnik filtracji kłębuszkowej, obecność histologiczna włóknistych półksiężyców, martwica fibrynowa lub zanik kanalików nerkowych / zwłóknienie śródmiąższowe), można rozważyć podobne schematy, ale można również zastosować dożylny cyklofosfamid w dużych dawkach (<b>1b/A</b>). Stopień zgodności (SD): 9,45 (0,80)</li> <li>W leczeniu podtrzymującym należy stosować mykofenolan (<b>1a/A</b>) lub azatioprynę (<b>1a/A</b>). Stopień zgodności (SD): 9,75 (0,62)</li> <li>W przypadkach ze stabilną czynnością nerek lub jej poprawą, ale niepełną odpowiedzią nerek (utrzymujący się białkomoc &gt; 0,8–1 g / 24 godziny po co najmniej 1 roku leczenia immunosupresyjnego), powtórzenie biopsji może pomóc odróżnić przewlekłe od aktywnych zmian w nerkach (<b>4/C</b>). Stopień zgodności (SD): 9,85 (0,48)</li> <li>Mykofenolan można łączyć z małą dawką <b>inhibitora kalcyneuryny*</b> w ciężkim zespole nercycowym (<b>2b/C</b>) lub w przypadku niepełnej odpowiedzi nerek (<b>4/C</b>) w przypadku braku występowania niekontrolowanego nadciśnienia, wysokiego wskaźnika przewlekłości w biopsji nerki i / lub obniżonego GFR. Stopień zgodności (SD): 9,50 (0,81)</li> </ul> <p><i>Siła zaleceń i poziom dowodów:</i>  1a – Przegląd systematyczny homogenicznych badań RCT  1b – Pojedyncze RCT (z wąskim przedziałem ufności)  2a – Przegląd systematyczny homogenicznych badań kohortowych  2b – Pojedyncze badania kohortowe (i niskiej jakości RCT, np. &lt;80% follow up)  4 – Seria opisów przypadków (i niskiej jakości badania kohortowe i kliniczno-kontrolne)  A – spójne wyniki badań z poziomu pierwszego  B – spójne wyniki badań z poziomu drugiego lub trzeciego lub ekstrapolacja wyników badań z poziomu pierwszego  C – badania z poziomu czwartego lub ekstrapolacja wyników badań z poziomu drugiego lub trzeciego</p>

\* do leków z grupy inhibitorów kalcyneuryny należy m.in. takrolimus  
Skróty: ZN - zespół nercycowy, RCT - randomizowane badanie kliniczne

### 3. Wskazanie dowodów naukowych

Agencja przeprowadziła aktualizację przeglądu systematycznego przeprowadzonego w 2016 roku w ramach raportu OT.434.51.2016, w celu odnalezienia dowodów naukowych dotyczących skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania takrolimusu we wskazaniach: idiopatyczny zespół nerczycowy w przypadku nietolerancji cyklosporyny lub oporności na cyklosporynę oraz toczniowe zapalenie nerek w przypadku nietolerancji cyklosporyny lub oporności na cyklosporynę. Wyszukiwanie przeprowadzono w dniach 8-9 października 2019 w bazach medycznych Medline (via PubMed), Embase (via Ovid) i Cochrane Library. Jako datę odcięcia przyjęto dzień 25 października 2016, tj. wyszukiwano badania opublikowane po dacie wyszukiwania przeprowadzonego na potrzeby przygotowania opracowania OT.434.51.2016.

Poniżej przedstawiono kryteria włączenia badań do analizy:

**Populacja:** pacjenci z idiopatycznym zespołem nerczycowym lub toczniowym zapaleniem nerek, ze szczególnym uwzględnieniem pacjentów z nietolerancją cyklosporyny lub opornością na cyklosporynę.

**Interwencja:** takrolimus.

**Komparator:** cyklofosfamid, azatiopryna, rytuksymab, mykofenolan mofetylu (przyjęto analogicznie do wcześniejszych raportów z 2014 i 2016 roku).

**Punkty końcowe:** dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa stosowania w analizowanej populacji pacjentów.

**Typ badań:** przeglądy systematyczne badań pierwotnych, randomizowane badania kliniczne.

**Inne:** publikacje w języku angielskim i polskim, pełne teksty publikacji (opublikowane po 25.10.2016 r.).

#### 3.1. Idiopatyczny zespół nerczycowy

##### 3.1.1. Opis badań pierwotnych i wtórnych włączonych do analizy

W ramach przeprowadzonej aktualizacji przeglądu systematycznego stosowania takrolimusu w leczeniu idiopatycznego zespołu nerczycowego, ostatecznie do analizy włączono 5 nowych przeglądów systematycznych z metaanalizami: Zheng 2019, Ren 2017, Li 2017, Jiang 2017 oraz Fu 2016. Nie odnaleziono wyników dla subpopulacji pacjentów, u których zaobserwowano nietolerancję lub oporność na cyklosporynę, wobec czego skupiono się na wynikach porównania takrolimusu z przyjętymi komparatorami.

Najważniejsze wyniki i wnioski przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 2. Opublikowane przeglądy systematyczne oceniające efektywność kliniczną takrolimusu w terapii idiopatycznego zespołu nerczycowego**

Badanie	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski*
<b>Zheng 2019</b> <u>Źródło finansowania:</u> brak danych	<b>Cel:</b> porównanie skuteczności i bezpieczeństwa 13 immunosupresantów w leczeniu idiopatycznej białostej nefropatii u dorosłych pacjentów z zespołem nerczycowym <b>Synteza wyników:</b> metaanaliza sieciowa <b>Przedział czasu objętego wyszukiwaniem:</b> do lutego 2018 r.	<b>Populacja:</b> dorośli pacjenci chorzy na idiopatyczny zespół nerczycowy <b>Interwencje:</b> immunosupresanty (TAC, AZA, CsA, MMF, ACTH, CHL, CYC, LEF, MZB, RTX, TAC+TW, STE) <b>Punkty końcowe:</b> TR - remisja (CR lub PR), CR - całkowita remisja, PR - częściowa remisja, stężenie białka w moczu (24h UPT). <b>Metodyka:</b> RCT	<b>Włączone badania:</b> 48 RCT (2736 pacjentów). <b>Wnioski autorów przeglądu:</b> Wyniki metaanalizy wskazują, że ogólnie terapia <b>takrolimusem</b> wiązała się z lepszymi wynikami odnośnie TR i 24h UTP w porównaniu z innymi lekami immunosupresyjnymi, ale wyniki nie były istotne statystycznie. Ryzyko względne (RR) dla punktu końcowego TR (CR+PR): AZA vs TAC - 1,03 (95% CI: 0,58; 1,84) MMF vs TAC; 0,93 (0,74; 1,16), CYC vs TAC; 0,92 (0,81; 1,04), RTX vs TAC; 0,9 (0,52; 1,55). Autorzy przeprowadzili także analizę klasyfikującą SUCRA (w której oceniane jest prawdopodobieństwo znalezienia się w rankingu szeregującym terapie na najlepszej pozycji) dla ocenianych immunosupresantów w zakresie uzyskania remisji choroby (całkowita remisja lub częściowa remisja): TAC - 72,7%, AZA - 68,9%, MMF - 58,2%, RTX - 56,5%, CYC - 56,0%.



Badanie	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski*
			Terapia <b>TAC</b> wiązała się z ryzykiem wystąpienia infekcji, objawów żołądkowo-jelitowych i zahamowanie czynności szp ku kostnego. Ponadto <b>TAC</b> może zwiększać ryzyko nietolerancji glukozy lub cukrzycy o nowym początku.
<b>Ren 2017</b> <u>Źródło finansowania:</u> brak danych	<b>Cel:</b> ocena skuteczności i bezpieczeństwa immunosupresantów jako terapii idiopatycznej błoniastej nefropatii u pacjentów z zespołem nerczycowym. <b>Synteza wyników:</b> metaanaliza sieciowa <b>Przedział czasu objętego wyszukiwaniem:</b> PubMed, EMBASE (do 03.05.2016)	<b>Populacja:</b> pacjenci z zespołem nerczycowym cierpiący na idiopatyczną błoniastą nefropatię. <b>Interwencje:</b> immunosupresanty (TAC, AZA, CsA, MMF, ACTH, CHL, LEF, MZB, STE) <b>Punkty końcowe:</b> CR - całkowita remisja, PR - częściowa remisja, <b>Metodyka:</b> RCT	<b>Włączone badania:</b> 36 RCT (2018 pacjentów) <b>Wnioski autorów przeglądu:</b> Pod względem remisji białkomoczu CYC, <b>TAC</b> miały największe prawdopodobieństwo osiągnięcia remisji. OR względem braku leczenia immunosupresyjnego dla pkt końcowego: osiągnięcie CR lub PR: CYC (OR = 4,29, 95%CI 2,30; 8,00), TAC (OR = 3,10, 95%CI 1,36; 7,09), MMF (OR = 1,52, 95%CI 0,58; 3,96). <b>TAC</b> wykazywał dobrą tolerancję w porównaniu z innymi lekami immunosupresyjnymi.
<b>Li 2017</b> <u>Źródło finansowania:</u> brak danych	<b>Cel:</b> Ocena skuteczności i bezpieczeństwa leków immunosupresyjnych u pacjentów pediatrycznych z zespołem nerczycowym opornym na steroidy. <b>Synteza wyników:</b> metaanaliza sieciowa <b>Przedział czasu objętego wyszukiwaniem:</b> PubMed, EMBASE, Cochrane (od 1950 r. do stycznia 2017)	<b>Populacja:</b> pacjenci do 18 r. ż. z zespołem nerczycowym opornym na leczenie steroidami. <b>Interwencje:</b> immunosupresanty (TAC, AZA, CsA, ICYC, MMF, CHL, CYC, ICYC, LEF, RTX+CsA) <b>Punkty końcowe:</b> CR - całkowita remisja, PR - częściowa remisja <b>Metodyka:</b> RCT	<b>Włączone badania:</b> 18 RCT (790 pacjentów) <b>Wnioski autorów przeglądu:</b> Metaanaliza 18 RCT wykazała, że takrolimus był bardziej skuteczny w uzyskaniu całkowitej remisji niż cyklofosfamid dożylny, mykofenolan mofetylu, cyklofosfamid doustny, czy azatiopryna. Część wyników nie uzyskała progu istotności statystycznej. OR dla pkt końcowego CR: MMF vs TAC - 0,37 (95% CI: 0,11; 1,30), AZA vs TAC - 0,12 (95% CI: 0,01; 1,33) Doustny CYC vs TAC - <b>0,12 (95%CI: 0,04; 0,36)</b> Dożylny CYC vs TAC - <b>0,21 (95%CI: 0,09; 0,45)</b> Pod względem wskaźnika niekorzystnych zdarzeń wtórnych najmniej niebezpiecznym lekiem okazał się <b>takrolimus</b> .
<b>Jiang 2017</b> <u>Źródło finansowania:</u> brak danych	<b>Cel:</b> Ocena skuteczności i bezpieczeństwa leków immunosupresyjnych u pacjentów z zespołem nerczycowym opornym na steroidy. <b>Synteza wyników:</b> metaanaliza sieciowa (Bayes) <b>Przedział czasu objętego wyszukiwaniem:</b> PubMed, EMBASE (do 03.05.2016)	<b>Populacja:</b> pacjenci z zespołem nerczycowym opornym na leczenie steroidami (5 z 7 badań dotyczyło dzieci do 15 lat). <b>Interwencja:</b> CYC, CsA, TAC <b>Punkty końcowe:</b> CR - całkowita remisja, PR - częściowa remisja <b>Metodyka:</b> RCT	<b>Włączone badania:</b> 7 RCT (343 pacjentów) <b>Wnioski autorów przeglądu:</b> W porównaniu z cyklofosfamidem <b>takrolimus</b> jest skuteczniejszy w indukowaniu remisji u pacjentów z SRNS. OR dla pkt końcowego TR (CR+PR): TAC vs CYC; 4,91 (2,28; 10,58),
<b>Fu 2016</b> <u>Źródło finansowania:</u> brak danych	<b>Cel:</b> Porównanie leków immunosupresyjnych stosowanych w II linii leczenia pacjentów pediatrycznych z opornym na leczenie zespołem nerczycowym. <b>Synteza wyników:</b> metaanaliza sieciowa (Bayesa) <b>Przedział czasu objętego wyszukiwaniem:</b> PubMed, EMBASE, Cochrane, Google Scholar (do 17.10.2015)	<b>Populacja:</b> pacjenci do 18 r. ż. z nawrotem zespołu nerczycowego <b>Interwencja:</b> CYC, CsA, TAC, MMF <b>Punkty końcowe:</b> prawdopodobieństwo nawrotu choroby <b>Metodyka:</b> RCT, badania prospektywne z grupą kontrolną, badania kohortowe	<b>Włączone badania:</b> 5 RCT + 2 badania prospektywne (łącznie 391 pacjentów) <b>Wnioski autorów przeglądu:</b> Wyniki rankingu prawdopodobieństwa wskazały na cyklofosfamid jako terapię o najniższym odsetku nawrotów choroby oraz na <b>takrolimus</b> jako drugą najlepszą terapię pod tym względem. Te dwa leki są uzasadnioną terapią w leczeniu nawracającego zespołu nerczycowego u dzieci.

\* pogrubiony wynik oznacza wynik istotny statystycznie

Skróty: CYC - cyklofosfamid, FSGS – ogniskowe szkliwienie kłębuszków (ang. *focal segmental glomerulosclerosis*), GKS – glikokortykosteroidy, i.v. – podanie dożylnie (ang. *intravenous*), MesPGN – mesangialno rozplemowe kłębuszkowe zapalenie nerek (ang. *mesangial proliferative glomerulonephritis*), MCD - zmiana minimalna (ang. *minimal change disease*), MMF- mykofenolan mofetylu, TAC – takrolimus, MZB - mizorybina, AZA - azatiopryna, CHL - chlorambucyl, LEF - leflunomid, RTX - rytuksymab, STE- sterydy, TW - Tripterygium wilfordii, ACTH - Hormon adrenokortykotropowy, ESKD - wczesna niewydolność nerek (Early Stage Kidney Disease), ICTX - dożylny cyklofosfamid, SRNS - zespół nerczycowy oporny na leczenie steroidami

W ramach przeglądu systematycznego zidentyfikowano również jedno randomizowane badanie kliniczne (Basu 2018), które nie zostało uwzględnione w analizowanych przeglądach systematycznych. W badaniu tym porównywano skuteczność i bezpieczeństwo rytuksymabu i takrolimusu w I linii leczenia pacjentów pediatrycznych z kortykosteroidozależnym zespołem nerczycowym (CDNS). Do badania włączono 176 dzieci w wieku od 3 do 16 lat, które nie były wcześniej leczone na CDNS. Wyniki badania wskazują, że leczenie rytuksymabem wiązało się z statystycznie istotnie wyższym wskaźnikiem przeżycia bez nawrotów w ciągu 12 miesięcy w porównaniu z terapią takrolimusem. Obie terapie były dobrze tolerowane i nie odnotowano żadnych poważnych zdarzeń niepożądanych w obu grupach. Jednakże w grupie leczonych takrolimusem odnotowano dwukrotnie większą częstość występowania łagodnych do umiarkowanych infekcji w porównaniu z grupą rytuksymabu. Poniżej przedstawiono charakterystykę badania Basu 2018.

**Tabela 3 Charakterystyka badania Basu 2018**

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe i wyniki
<b>Basu 2018</b> <u>Źródło finansowania:</u> Nilratan Sircar Medical College	Randomizowane badanie III fazy, niezaślepienie typ hipotezy: <i>non-inferiority</i> Okres obserwacji: 60 tygodni <b>Interwencja:</b> Rytuksymab od 2 do 4 infuzji w tygodniowych odstępach (375mg/m <sup>2</sup> , max. 500mg) <b>Komparator:</b> takrolimus – doustnie, 0,2 mg/kg/dzień	<u>Wybrane kryteria włączenia:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>potwierdzony zespół nerczycowy (dominującym typem histologicznym w obu grupach był zespół nerczycowy o minimalnej zmianie),</li> <li>wiek od 3 do 16 lat.</li> </ul> <u>Wybrane kryteria wykluczenia:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>pacjenci z ciężką leukopenią, anemią, trombocytopenią lub zaburzeniami czynności wątroby,</li> <li>znana czynna przewlekła infekcja.</li> </ul> <u>Liczba pacjentów:</u> Grupa RTX: 60 Grupa TAC: 60	<u>Pierwszorzędowy:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>12-miesięczne przeżycie bez nawrotu choroby: TAC - 38/60 (63,3%), RTX - 54/60 (90,0%), TAC vs RTX <b>OR=0,19 (95% CI: 0,07; 0,52), p=0,001*</b></li> </ul> <u>Pozostałe:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>częstość nawrotów:                0 nawrotów - TAC: 37 (63,8%), RTX: 53 (89,8%),                1 nawrót - TAC: 11 (19,0%), RTX: 4 (6,8%)                2 nawroty - TAC: 6 (10,3%), RTX: 2 (3,4%)                3 nawroty – TAC: 4 (7,0%), RTX: 0 (0,0%)</li> <li>czas do nawrotu choroby                TAC: 29 tyg., RTX: 40 tyg.</li> </ul> Bezpieczeństwo: Zdarzenia niepożądane - TAC: 145 (242%), RTX: 123 (205%); Zd. niepożądane 2 stopnia - TAC: 51 (85%), RTX: 24 (40%) (infekcje - TAC: 26 (43%), RTX: 13 (22%))

\* obliczenia własne analityków

Skróty: TAC - takrolimus, RTX - rytuksymab

## 3.2. Toczniove zapalenie nerek

### 3.2.1. Opis badań włączonych do analizy

Omawianym wskazaniem jest stosowanie takrolimusu w toczniowym zapaleniu nerek – w przypadku nietolerancji cyklosporyny lub oporności na cyklosporynę, jednak nie odnaleziono dowodów naukowych odnoszących się bezpośrednio do stosowania takrolimusu z ww. zastrzeżeniami. W związku z tym, do analizy włączono publikacje opisujące stosowanie takrolimusu we wskazaniu szerszym tj. toczniowe zapalenie nerek. W odnalezionych badaniach porównano takrolimus z trzema spośród czterech przyjętych komparatorów: z cyklofosfamidem, mykofenolanem mofetylu i azatiopryną. W ramach przeprowadzonej aktualizacji wyszukiwania publikacji, do analizy włączono 2 przeglądy systematyczne: Wang 2019, Zhou 2019 oraz jedno badanie RCT Kamanamool 2017. Najważniejsze wyniki i wnioski z przeglądów systematycznych przedstawiono w poniższej tabeli.



Tabela 4. Opublikowane przeglądy systematyczne, oceniające efektywność kliniczną takrolimusu w terapii toczniowego zapalenia nerek

Badanie	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski
<b>Wang 2019</b> <u>Źródło finansowania:</u> brak danych	<b>Cel:</b> określenie skuteczności i bezpieczeństwa terapii toczniowego zapalenia nerek takrolimusem (TAC) w chińskiej populacji <b>Synteza wyników:</b> ilościowa <b>Przedział czasu objętego wyszukiwaniem:</b> od 03.2000 do 03.2018 (PubMed, Web of Science, Cochrane)	<b>Populacja:</b> chińscy pacjenci chorzy na toczniowe zapalenie nerek <b>Interwencja:</b> takrolimus (TAC), cyklofosfamid (CYC), mykofenolan mofetylu (MMF), azatiopryna (AZA) <b>Punkty końcowe:</b> skuteczność i bezpieczeństwo terapii <b>Metodyka:</b> randomizowane badania kliniczne (RCT), badania kohortowe, kontrolowane badania jednoramienne	<b>Włączone badania:</b> 5 RCT, 3 badania jednoramienne, 1 badanie kohortowe (481 pacjentów) <b>Wnioski autorów przeglądu:</b> TAC w porównaniu do CYC osiągał IS wyższe odsetki całkowitej remisji. Nie odnotowano istotnych różnic w częstości remisji w porównaniu do AZA i MMF. Częstość występowania infekcji i neutropenii była IS niższa dla TAC niż dla MMF i AZA. Dodatkowo badania jednoramienne wykazały zmniejszenie dobowego białkomoczu, zmniejszenie wyniku w skali SLEDAI* oraz wzrost osocznego stężenia albuminy po leczeniu TAC.
<b>Zhou 2019</b> <u>Źródło finansowania:</u> brak danych	<b>Cel:</b> określenie skuteczności i bezpieczeństwa terapii TAC u pacjentów z toczniowym zapaleniem nerek <b>Synteza wyników:</b> ilościowa <b>Przedział czasu objętego wyszukiwaniem:</b> do 10.07.2018 (Cochrane, PubMed)	<b>Populacja:</b> pacjenci ze zdiagnozowanym toczniowym zapaleniem nerek <b>Interwencja:</b> takrolimus <b>Komparatory:</b> inne leki, placebo <b>Wybrane punkty końcowe:</b> <u>Skuteczność</u> całkowita remisja (CR), częściowa remisja (PR), łączna remisja (TR)**, białkomocz <u>Bezpieczeństwo</u> zespół żołądkowo-jelitowy, leukopenia, nadciśnienie tętnicze, hiperglikemia, infekcje, zarażenia wirusami <i>Herpes</i> <b>Metodyka:</b> randomizowane badania kliniczne (RCT), badania prospektywne <i>open-label</i> , badania kliniczno-kontrolne, badania obserwacyjne i kohortowe	<b>Włączone badania:</b> 12 RCT i 1 badanie obserwacyjne <b>Wnioski autorów przeglądu:</b> <u>Skuteczność</u> Skojarzenie TAC z glikokortykosteroidami (GKS) powodowało IS wyższe odsetki CR, PR i TR oraz niższe wartości w skali SLEDAI w porównaniu do CYC z GKS; skuteczność TAC z GKS nie różniła się istotnie statystycznie od MMF z GKS. <u>Bezpieczeństwo</u> Leczenie TAC+GKS w porównaniu do CYC+GKS skutkowało IS rzadszym występowaniem m.in. zespołu żołądkowo-jelitowego i leukopenii. Jednocześnie wiązało się z wyższym ryzykiem m.in. nadciśnienia tętniczego i hiperglikemii, jednak wyniki nie były IS. W porównaniu do MMF+GKS, stosowanie TAC+GKS skutkowało IS rzadszymi zarażeniami wirusami <i>Herpes</i> , za to wiązało się z IS wyższym ryzykiem wzrostu stężenia kreatyniny we krwi.

Skróty: TAC – takrolimus, CYC – cyklofosfamid, MMF – mykofenolan mofetylu, AZA – azatiopryna, RCT – randomizowane badanie kliniczne, GKS – glikokortykosteroidy, CR – całkowita remisja, PR – częściowa remisja, TR – łączna remisja, IS – istotny statystycznie

\* ang. *Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index*, wskaźnik aktywności choroby tocznia rumieniowatego układu; niższy wynik w skali oznacza lepszy stan pacjenta

\*\* łączna remisja (ang. *total remission*) definiowana jako suma całkowitej remisji (CR) i częściowej remisji (PR)

W ramach przeglądu naukowych baz danych zidentyfikowano również jedno badanie pierwotne Kamanamool 2017, które nie zostało uwzględnione w analizowanych przeglądach systematycznych. Wyniki badania wskazują na podobną skuteczność TAC i MMF w kontekście częstości remisji choroby. Ocena aktywności choroby wyrażonej w skali SLEDAI-2K świadczy o podobnej skuteczności TAC i MMF w czasie terapii indukcyjnej, jednak w ocenie dokonanej po 12 miesiącach, MMF okazał się skuteczniejszy, zwłaszcza w poprawie funkcjonowania nerek. Opis badania wraz z kluczowymi wynikami i wnioskami znajduje się w tabeli poniżej.

Tabela 5 Charakterystyka i wyniki badania Kamanamool 2017

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe i wyniki
<b>Kamanamool 2017</b> <u>Źródło finansowania:</u> Astellas Pharma	Randomizowane badanie kliniczne, niezaślepienie Okres obserwacji: kwiecień 2012 – marzec 2016 Typ hipotezy badawczej: <i>superiority</i> <b>Interwencja:</b> Takrolimus (TAC) – 1 mg/kg/dzień (w dwóch dawkach podzielonych) w	<b>Wybrane kryteria włączenia:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>toczniowe zapalenie nerek stopnia III, IV lub V potwierdzone biopsją</li> <li>badania laboratoryjne potwierdzające obecność aktywnego zapalenia nerek (białkomocz, osoczone)</li> </ul>	<b>Pierwszorzędowy:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>całkowita remisja nerkowa (definiowana jako powrót kreatyniny osoczonej do poziomu podstawowego i obniżenie UPCr do &lt;500 mg/g) po 12 miesiącach            TAC vs MMF: 46,3% vs 57,1% (p = 0,325)</li> </ul>

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe i wyniki
	<p>ramach terapii indukcyjnej stosowanej przez 6 miesięcy</p> <p><b>Komparator:</b></p> <p>Mykofenolan mofetylu (MMF) – 500 mg 2x/dobę przez pierwsze 2 tyg., następnie 750 mg 2x/dobę (dla pacjentów o wadze poniżej 50 kg) lub 1000 mg 2x/dobę (dla pacjentów o wadze 50 kg lub wyższej) w ramach terapii indukcyjnej stosowanej przez 6 miesięcy</p> <p><b>W obu ramionach:</b></p> <p>Dodatkowo u wszystkich pacjentów prednizon w dawce początkowej do 60 mg/dobę, stopniowo zmniejszanej do 5 mg/dobę</p> <p>W ramach terapii podtrzymującej, wszyscy pacjenci z remisją otrzymywali monoterapię AZA 1-2 mg/kg m.c./dobę przez 24 tygodnie. U pacjentów bez remisji wybór dalszego leczenia zależał od wyboru lekarza prowadzącego.</p>	<p>stężenie kreatyniny, osad w moczu)</p> <p><u>Wybrane kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>ciężkie choroby pozanerkowe wymagające stosowania wysokich dawek sterydów lub innych leków immunomodulujących</li> <li>wcześniejsze leczenie inhibitorami kalcyneuryny, MMF lub CYC w ciągu 4 miesięcy przed randomizacją</li> <li>nadwrażliwość na antybiotyki makrolidowe</li> <li>niekontrolowane nadciśnienie tętnicze</li> </ul> <p><u>Liczba pacjentów:</u></p> <p>Grupa TAC:41</p> <p>Grupa MMF: 42</p>	<p><u>Pozostałe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>zmniejszenie stosunku białka do kreatyniny w moczu (UPCR)</li> </ul> <p>TAC: spadek z 4,17±3,76 g/dobę do 1,22±1,52 g/dobę po terapii indukcyjnej z następującym wzrostem do 1,85±1,96 g/dobę po terapii podtrzymującej</p> <p>MMF: spadek z 3,23±2,16 g/dobę do 1,13±1,29 g/dobę po terapii indukcyjnej i do 1,08±1,18 g/dobę po terapii podtrzymującej</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>stężenie kreatyniny osoczowej</li> </ul> <p>TAC: wzrost poziomu kreatyniny osoczowej z 0,88±0,31 mg/dl do 0,95±0,27 mg/dl podczas terapii indukcyjnej, spadek do 0,86±0,37 mg/dl po terapii podtrzymującej</p> <p>MMF: bez zmian w okresie obserwacji</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>całkowita remisja ogólna (definiowana jako SLEDAI* = 0)</li> </ul> <p>TAC vs MMF: 24,39% vs 28,57% czas do osiągnięcia remisji TAC vs MMF: 5,55 ms vs 4,17 ms (p = 0,403)</p>

\* ang. Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index, wskaźnik aktywności choroby tocznia rumieniowatego układowego; niższy wynik w skali oznacza lepszy stan pacjenta

Skróty: TAC – takrolimus, MMF – mykofenolan mofetylu, AZA – azatiopryna, CYC – cyklofosfamid, SLEDAI – wskaźnik aktywności choroby tocznia rumieniowatego układowego, UPCR – stosunek białka do kreatyniny w moczu

### 3.3. Omówienie wyników badań oraz ograniczenia analizy klinicznej

#### Skuteczność

Analiza odnalezionych przeglądów systematycznych wykazała, że w terapii idiopatycznego zespołu nerczycowego takrolimus jest jednym ze skutecznych immunosupresantów (wg autorów najnowszego i największego przeglądu Zhang 2019 bardziej skutecznym niż 3 przyjęte komparatory -, azatiopryna, rytuksymab czy mykofenolan mofetylu oraz o zbliżonej skuteczności do cyklofosfamidu pod względem uzyskania remisji choroby, choć wyniki między grupami nie osiągnęły poziomu istotności statystycznej). Wyniki randomizowanego badania Basu 2018 wskazują na rytuksymab jako lepszą terapię w porównaniu do takrolimusu w zakresie przeżycia bez nawrotów w ciągu 12 miesięcy u populacji pacjentów z korykosteroidozależnym zespołem nerczycowym u dzieci do lat 16. Natomiast w przeglądzie Fu 2016 wykazano, że takrolimus jest mniej skuteczny od cyklofosfamidu w zakresie redukcji ryzyka nawrotów oraz bardziej skuteczny od mykofenolan mofetylu, ale wyniki nie uzyskały progu istotności statystycznej.

Analiza włączonych do opracowania przeglądów systematycznych, dotyczących leczenia toczniowego zapalenia nerek, wykazała przewagę takrolimusu nad cyklofosfamidem w zakresie częstości osiągnięcia remisji. W porównaniu do mykofenolanu mofetylu i azatiopryny nie stwierdzono istotnych różnic w skuteczności. Dostępne są wyniki wskazujące na wzrost stężenia albuminy w osoczu po stosowaniu takrolimusu.

Wyniki przedstawionego badania RCT Kamanamool 2017 porównującego skuteczność takrolimusu z mykofenolanem mofetylu w ramach terapii indukcyjnej u pacjentów z toczniowym zapaleniem nerek, wskazują na porównywalny w obu grupach odsetek remisji ogólnej i czas do wystąpienia remisji ogólnej. Odsetek całkowitej remisji nerkowej był niższy w grupie TAC niż grupie MMF po okresie 12 miesięcy. Po zastosowaniu terapii indukcyjnej i podtrzymującej, wartość parametru UPCR zmniejszyła się w obu grupach. Pacjenci leczeni TAC doświadczali przejściowego wzrostu stężenia kreatyniny w osoczu, który normował się po roku, podczas gdy leczeni MMF utrzymali niezmienny poziom tego parametru w okresie obserwacji. Autorzy badania wskazują, że nawroty choroby po zastosowaniu TAC występowały wcześniej niż po zastosowaniu MMF.

Należy zwrócić uwagę, że w odnalezionych badaniach i przeglądach systematycznych brak jest informacji czy włączeni do nich pacjenci podejmowali próbę leczenia cyklosporyną, a zatem nie można stwierdzić czy występowała u nich nietolerancja na ten lek lub leczenie CsA było nieskuteczne i fakt ten należy traktować jako ograniczenie niniejszego opracowania. Innym ograniczeniem analizy klinicznej jest również brak informacji czy odnalezione przeglądy systematyczne dotyczące zespołu nerczycowego odnoszą się do idiopatycznego typu tego schorzenia oraz przewaga azjatyckiej populacji w odnalezionych przeglądach systematycznych.

### Bezpieczeństwo

Wyniki przedstawione w odnalezionych przeglądach systematycznych wskazują, że takrolimus ma akceptowalny profil bezpieczeństwa. Wg przeglądów systematycznych Li 2017 i Ren 2017 charakteryzował się on najlepszym profilem bezpieczeństwa wśród ocenianych leków immunosupresyjnych. W przeglądzie Zhang 2019 dodatkowo zawarto informację, że takrolimus może zwiększać ryzyko nietolerancji glukozy lub rozwoju cukrzycy oraz iż terapia tym lekiem wiąże się z ryzykiem: wystąpienia infekcji, objawów żołądkowo-jelitowych i zahamowania czynności szpiku kostnego.

Wyniki odnalezionych przeglądów systematycznych dotyczących leczenia toczniowego zapalenia nerek wskazują na mniejszą częstość występowania infekcji i neutropenii podczas terapii takrolimusem w porównaniu do MMF i AZA. Leczenie TAC+GKS w porównaniu do CYC+GKS skutkowało rzadszym występowaniem m.in. zespołu żołądkowo-jelitowego, leukopenii i infekcji. Jednocześnie wiązało się z wyższym ryzykiem m.in. nadciśnienia tętniczego i hiperglikemii. W porównaniu do MMF+GKS, TAC+GKS skutkowało rzadszymi zarażeniami wirusami *Herpes*, za to wiązało się z wyższym ryzykiem wzrostu stężenia kreatyniny we krwi.

Autorzy badania Kamanamool 2017 donoszą, że odsetek zgonów w grupie TAC wynosił 4,9% oraz 4,7% w grupie MMF. Główną przyczyną zgonów były infekcje.

## 4. Źródła

### Badania pierwotne i wtórne

- Kamanamool 2017 Kamanamool N. et al., Comparison of disease activity between tacrolimus and mycophenolate mofetil in lupus nephritis: a randomized controlled trial, *Lupus*, 27(4):647-656, 2018
- Basu 2018 Biswanath Basu et al. Efficacy of Rituximab vs Tacrolimus in Pediatric Corticosteroid-Dependent Nephrotic Syndrome. A Randomized Clinical Trial. *JAMA Pediatr.* 2018;172(8):757-764. doi:10.1001/jamapediatrics.2018.1323. Published online June 18, 2018
- Li 2017 Shaojun Li et al. Efficacy and safety of immunosuppressive medications for steroid-resistant nephrotic syndrome in children: a systematic review and network meta-analysis. *Oncotarget*, 2017, Vol. 8, (No. 42), pp: 73050-73062
- Fu 2016 Fu H-D, Qian GL, Jiang Z-yang. *J Investig Med* Published Online First: [ please include Day Month Year] doi:10.1136/ jim-2016-000163
- Zheng 2019 Zheng Q, Yang H, Liu W, et al. Comparative efficacy of 13 immunosuppressive agents for idiopathic membranous nephropathy in adults with nephrotic syndrome: a systematic review and network meta-analysis. *BMJ Open* 2019;9:e030919. doi:10.1136/ bmjopen-2019-030919.
- Ren 2017 Ren S, Wang Y, Xian L, Toyama T, Jardine M, Li G, et al. (2017) Comparative effectiveness and tolerance of immunosuppressive treatments for idiopathic membranous nephropathy: A network meta-analysis. *PLoS ONE* 12(9): e0184398.
- Jiang 2017 Xinxin Jiang et al. Immunosuppressive therapy for steroid-resistant nephrotic syndrome: a Bayesian network meta-analysis of randomized controlled studies. *Japanese Society of Nephrology* 2017
- Wang 2019 Wang D. et al., Efficacy and safety of tacrolimus in Chinese lupus nephritis patients: a meta-analysis, *Int J Clin Exp Med* 2019;12(4):3056-3064
- Zhou 2019 Zhou T. et al., Efficacy and safety of tacrolimus in induction therapy of patients with lupus nephritis, *Drug Design, Development and Therapy*, 2019:13 857–869

### Rekomendacje kliniczne

- PTNFD 2015 Zalecenia Polskiego Towarzystwa Nefrologii Dziecięcej (PTNFD) dotyczące postępowania z dzieckiem z zespołem nerczycowym. Zalecenia opracowane przez grupę ekspertów powołaną przez PTNFD — zespół ekspertów: Helena Ziółkowska (koordynator grupy), Irena Bałasz-Chmielewska, Ryszard Grenda, Kinga Musiał, Iwona Ogarek, Maria Szczepańska, Jacek Zachwieja, Aleksandra Żurowska (przewodnicząca PTNFD). *Forum Nefrologiczne* 2015, vol 8, no 4, 238–256
- EULAR 2019 Fanouriakis A, Kostopoulou M, Alunno A, et al. *Ann Rheum Dis* 2019;78:736–745. 2019 update of the EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus

### Pozostałe publikacje

- ChPL Prograf Charakterystyka Produktu Leczniczego Prograf

## 5. Załączniki

### 5.1. Wykaz leków zawierających ocenianą substancję czynną finansowanych ze środków publicznych w ramach ocenianego wskazania

Tabela 6. Produkty lecznicze zawierające ocenianą substancję czynną refundowane w ocenianym wskazaniu (wg. Obwieszczenia MZ z dnia 30 sierpnia 2019)

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Kod EAN	UCZ [zł]	CHB [zł]	CD [zł]	WLF [zł]	PO	WDS [zł]
Advagraf, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 1 mg	30 szt.	5909990051076	102,30	107,42	121,28	120,50	ryczałt	3,98
Advagraf, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 0.5 mg	30 szt.	05909990051052	48,44	50,86	60,72	60,25	ryczałt	3,67
Advagraf, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 5 mg	30 szt.	5909990051137	549,16	576,62	602,52	602,51	ryczałt	3,21
Advagraf, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 3 mg	30 szt.	5909990699957	324,78	341,02	361,56	361,51	ryczałt	3,25
Envarsus, tabl. o przedl. uwalnianiu, 0,75 mg	30 szt.	5909991192709	109,40	114,87	129,11	129,11	ryczałt	3,20
Envarsus, tabl. o przedl. uwalnianiu, 1 mg	30 szt.	5909991192730	148,54	155,97	172,13	172,13	ryczałt	3,20
Envarsus, tabl. o przedl. uwalnianiu, 1 mg	90 szt.	5909991192754	446,04	468,34	492,33	492,33	ryczałt	3,20
Envarsus, tabl. o przedl. uwalnianiu, 4 mg	30 szt.	5909991192761	595,08	624,83	652,65	652,65	ryczałt	3,66
Prograf, kaps. twarde, 1 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909990447213	102,30	107,42	121,28	120,50	ryczałt	3,98
Prograf, kaps. twarde, 5 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909990447312	549,15	576,61	602,51	602,51	ryczałt	3,20
Prograf, kaps. twarde, 0,5 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909991148713	48,44	50,86	60,72	60,25	ryczałt	3,67

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

### 5.2. Strategia wyszukiwania publikacji

Tabela 7. Strategia wyszukiwania w bazie Pubmed dla wskazania zespół nerczycowy (data ostatniego wyszukiwania: 08.10.2019)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	Search (nephrotic) AND syndrome	22423
#2	Search (tacrolimus) OR tacrolimusum	23914
#3	Search tacrolimus[MeSH Terms]	15450
#4	Search (((tacrolimus) OR tacrolimusum)) OR tacrolimus[MeSH Terms]	23914
#5	Search (((nephrotic) AND syndrome)) AND (((tacrolimus) OR tacrolimusum)) OR tacrolimus[MeSH Terms]	271
#6	Years 2016-2019	70

**Tabela 8. Strategia wyszukiwania w bazie Pubmed dla wskazania toczniowe zapalenie nerek (data ostatniego wyszukiwania: 08.10.2019)**

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	Search (Lupus) AND nephritis	12551
#2	Search (tacrolimus) OR tacrolimusum	23914
#3	Search tacrolimus[MeSH Terms]	15450
#4	Search (((tacrolimus) OR tacrolimusum)) OR tacrolimus[MeSH Terms]	23914
#5	Search (((Lupus) AND nephritis)) AND (((tacrolimus) OR tacrolimusum)) OR tacrolimus[MeSH Terms]	173
#6	Years 2016-2019	47

**Tabela 9. Strategia wyszukiwania w bazie Embase dla wskazania zespół nerczycowy (data ostatniego wyszukiwania: 08.10.2019)**

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
1	exp nephrotic syndrome/	18592
2	nephrotic.ab,kw,ti.	20873
3	syndrome.ab,kw,ti.	1055591
4	2 and 3	18413
5	1 or 4	23150
6	exp tacrolimus/	76616
7	5 and 6	1153
8	Years 2016-2019	108

**Tabela 10. Strategia wyszukiwania w bazie Embase dla wskazania toczniowe zapalenie nerek (data ostatniego wyszukiwania: 08.10.2019)**

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
1	exp tacrolimus/	76616
2	exp lupus erythematosus nephritis/	14662
3	Lupus.ab,kw,ti.	92529
4	nephritis.ab,kw,ti.	26124
5	3 and 4	13883
6	2 or 5	17590
7	1 and 6	814
8	Years 2016-2019	107

**Tabela 11. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane dla wskazania zespół nerczycowy (data ostatniego wyszukiwania: 08.10.2019)**

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	nephrotic and syndrome	1307
#2	tacrolimus or tacrolimusum	5019
#3	#1 and #2	100
#4	2016-2019	29



**Tabela 12. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane dla wskazania toczniowe zapalenie nerek (data ostatniego wyszukiwania: 08.10.2019)**

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	Lupus AND nephritis	847
#2	tacrolimus or tacrolimusum	5019
#3	#1 and #2	62
#4	2016-2019	12