



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

**Takrolimus
we wskazaniach:**

- **idiopatyczny zespół nerczycowy – w przypadku nietolerancji cyklosporyny lub oporności na cyklosporynę**
- **tocznikowe 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.4221.46.2022
(Aneks do opracowania nr: OT.4321.42.2019)

Data ukończenia: 15 września 2022 r.

Spis treści

| | |
|--|-----------|
| 1. Przedmiot i historia zlecenia | 3 |
| 2. Rekomendacje kliniczne | 4 |
| 3. Wskazanie dowodów naukowych | 7 |
| 3.1. Idiopatyczny zespół nerczycowy | 7 |
| 3.1.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych..... | 7 |
| 3.1.2. Opis badań włączonych do analizy..... | 7 |
| 3.1.3. Wyniki badań włączonych do przeglądu..... | 7 |
| 3.2. Toczeniowe zapalenie nerek..... | 7 |
| 3.2.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych..... | 7 |
| 3.2.2. Opis badań włączonych do analizy..... | 8 |
| 3.2.3. Wyniki badań włączonych do przeglądu..... | 8 |
| 3.3. Podsumowanie..... | 8 |
| 4. Źródła..... | 10 |
| 5. Załączniki..... | 11 |
| 5.1. Wykaz leków zawierających ocenianą substancję czynną finansowanych ze środków publicznych w ramach ocenianego wskazania | 11 |
| 5.2. Strategia wyszukiwania publikacji | 11 |

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 2022 r., poz. 463 z późn. zm.) niniejsze opracowanie stanowi aneks do opracowania nr OT.4321.42.2019, na podstawie którego została wydana Opinia Rady Przejrzystości nr 344/2019. Rada uznała za zasadne dalsze 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 Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 22 sierpnia 2022 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 września 2022 r. w ww. wskazaniach pozarejestacyjnych obecnie refundowane są następujące produkty lecznicze zawierające takrolimus:

- Advagraf, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 0,5 mg, 30 szt., GTIN: 05909990051052,
- Advagraf, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 1 mg, 30 szt., GTIN: 05909990051076,
- Advagraf, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 3 mg, 30 szt., GTIN: 05909990699957,
- Advagraf, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 5 mg, 30 szt., GTIN: 05909990051137,
- Dailiport, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 0,5 mg, 30 szt., GTIN: 07613421037024,
- Dailiport, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 1 mg, 30 szt., GTIN: 07613421037000,
- Dailiport, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 2 mg, 30 szt., GTIN: 07613421037048,
- Dailiport, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 3 mg, 30 szt., GTIN: 07613421037031,
- Dailiport, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 5 mg, 30 szt., GTIN: 07613421037017,
- Envarsus, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 0.75 mg, 30 szt., GTIN: 05909991192709,
- Envarsus, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 1 mg, 30 szt., GTIN: 05909991192730,
- Envarsus, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 1 mg., 90 szt., GTIN: 05909991192754,
- Envarsus, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 4 mg, 30 szt., GTIN: 05909991192761,
- Prograf, kaps. twarde, 0,5 mg, 30 szt., GTIN: 05909991148713,
- Prograf, kaps. twarde, 1 mg, 30 szt., GTIN: 05909990447213,
- Prograf, kaps. twarde, 5 mg, 30 szt., GTIN: 5909990447312,

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 rozdz. 5.1.

2. Rekomendacje kliniczne

W dniu 6 września 2022 r. przeprowadzono wyszukiwanie, którego celem było zaktualizowanie informacji dotyczących wytycznych praktyki klinicznej opisanych w opracowaniu AOTMiT z 2019 roku (nr OT.4321.42.2019).

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- polskie:
 - Polskie Towarzystwo Nefrologii Dziecięcej, <https://www.ptnfd.org/>
 - Polskie Towarzystwo Nefrologiczne, <https://ptnefro.pl/>
- ogólnoeuropejskie i/lub międzynarodowe:
 - International League of Associations for Rheumatology, <https://www.ilar.org/>
 - European League Against Rheumatism, <https://www.eular.org/index.cfm>
 - Paediatric Rheumatology European Society, <https://www.pres.eu/>
 - European Renal Best Practice (ERBP), <https://www.era-online.org/en/erbp/>
 - Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO), <https://kdigo.org/>

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

Odnaleziono 1 wytyczne dotyczące postępowania w idiopatycznym zespole nerczycowym u dzieci (niemieckie GSPN 2021) oraz 2 wytyczne dotyczące leczenia toczniowego zapalenia nerek (europejskie EULAR/ERA-EDTA 2019 oraz światowe KDIGO 2021).

Wytyczne GSPN 2021 rekomendują stosowanie takrolimusu w leczeniu często nawracającego lub steroidozależnego zespołu nerczycowego. Z kolei w leczeniu toczniowego zapalenia nerek takrolimus jest wymieniany przez wytyczne EULAR/ERA-EDTA 2019 oraz KDIGO 2021, jako terapia alternatywna zwłaszcza u pacjentów z białkomoczem nerczycowym (EULAR/ERA-EDTA 2019) oraz w przypadku nietolerancji zalecanego leczenia analogami kwasu mykofenolowego (mykofenolan mofetylu, mykofenolan sodu) lub cyklofosfamidu.

Żadne z odnalezionych wytycznych nie odnosiły się do możliwości zastosowania takrolimusu w przypadku oporności lub nietolerancji leczenia cyklosporyną.

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 1. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

| Organizacja, rok (kraj/region) | Rekomendowane interwencje |
|---------------------------------------|---|
| Idiopatyczny zespół nerczycowy | |
| GSPN 2021 (Niemcy) | <p>Rekomenduje się stosowanie takrolimusu w leczeniu często nawracającego lub steroidozależnego zespołu nerczycowego (poziom dowodów: 2B)</p> <p>Rekomendowana dawka takrolimusu w leczeniu steroidowrażliwego zespołu nerczycowego wynosi 0,1-0,15 mg/kg m.c. w dwóch dawkach podzielonych podawanych doustnie. W czasie terapii długookresowej stężenie we krwi powinno wynosić 3-5 ng/ml (w szczególnych przypadkach maksymalnie 8 ng/ml).</p> <p><u>Siła zaleceń i poziom dowodów:</u></p> <p>1a – Przegląd systematyczny homogenicznych badań RCT</p> <p>1b – Pojedyncze RCT (z wąskim przedziałem ufności)</p> <p>2a – Przegląd systematyczny homogenicznych badań kohortowych</p> <p>2b – Pojedyncze badania kohortowe (i niskiej jakości RCT, np. <80% follow up)</p> <p>4 – Seria opisów przypadków (i niskiej jakości badania kohortowe i kliniczno-kontrolne)</p> <p>A – spójne wyniki badań z poziomu pierwszego</p> <p>B – spójne wyniki badań z poziomu drugiego lub trzeciego lub ekstrapolacja wyników badań z poziomu pierwszego</p> <p>C – badania z poziomu czwartego lub ekstrapolacja wyników badań z poziomu drugiego lub trzeciego</p> <p>Poziom dowodów i siła zaleceń zostały ocenione zgodnie z klasyfikacją Oxford Centre for Evidence-Based Medicine</p> |

| Organizacja, rok (kraj/region) | Rekomendowane interwencje |
|--|--|
| <p>EULAR/ERA-EDTA 2019 (Europa)</p> | <p style="text-align: center;">Toczniowe zapalenie nerek</p> <p>U pacjentów z toczniowym zapaleniem nerek klasy III lub IV (\pmV) w leczeniu inicjującym rekomenduje się stosowanie:</p> <ul style="list-style-type: none"> – MMF (dawka docelowa: 2 do 3 g/dzień, lub MPA w dawce równoważnej) w skojarzeniu z glikokortykosteroidami – poziom dowodów 1a, poziom rekomendacji A – CY w niskich dawkach (500 mg co 2 tygodnie, łącznie 6 dawek) w skojarzeniu z glikokortykosteroidami – poziom dowodów 1a, poziom rekomendacji A <p>Alternatywą, w szczególności u pacjentów z białkomoczem nerczycowym, jest terapia skojarzona MMF (dawka docelowa 1 do 2 g/dzień, lub MPA w dawce równoważnej) z inhibitorami kalcyneuryny (zwłaszcza takrolimusem) – poziom dowodów 1a, poziom rekomendacji B.</p> <p>U pacjentów z toczniowym zapaleniem nerek klasy V w leczeniu inicjującym rekomenduje się stosowanie MMF (dawka docelowa: 2 do 3 g/dzień, lub MPA w dawce równoważnej) – poziom dowodów 2a, poziom rekomendacji B – w skojarzeniu z pulsem dożylnym metylprednizolonu (dawka całkowita 500-2500 mg, w zależności od ciężkości choroby), a następnie prednizonem doustnie (20 mg/dzień, zmniejszenie dawki do \leq 5 mg/ przez 3 miesiące) – poziom dowodów 2b, poziom rekomendacji C.</p> <p>Alternatywne opcje leczenia obejmują:</p> <ul style="list-style-type: none"> – CY podawany dożylnie – poziom dowodów 2b, poziom rekomendacji B – inhibitory kalcyneuryny (zwłaszcza takrolimus) w monoterapii – poziom dowodów 2b, poziom rekomendacji B – inhibitory kalcyneuryny (zwłaszcza takrolimus) w skojarzeniu z MMF/MPA, w szczególności u pacjentów z białkomoczem nerczycowym – poziom dowodów 1b, poziom rekomendacji B <p>Stosowanie inhibitorów kalcyneuryny, zwłaszcza takrolimusu (kontynuacja leczenia, zmiana leczenia na lub dodanie do stosowanej terapii), można rozważyć u pacjentów z toczniowym zapaleniem nerek klasy V, przy stosowaniu w najniższej skutecznej dawce i po analizie ryzyka nefrotoksyczności.</p> <p>U pacjentów z aktywną postacią choroby, niereagującą / oporną na leczenie, stosowaną terapię można zastąpić:</p> <ul style="list-style-type: none"> – jedną z terapii alternatywnych, wymienionych powyżej – poziom dowodów 2b, poziom rekomendacji B-C, lub – RTX (1000 mg w dniach 0. i 14.) – poziom dowodów 2b, poziom rekomendacji C <p><u>Siła zaleceń i poziom dowodów:</u></p> <p>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. <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> <p>Poziomy dowodów i siła zaleceń zostały ocenione zgodnie z klasyfikacją Oxford Centre for Evidence-Based Medicine</p> |
| | <p>KDIGO 2021 (Świat)</p> |

| Organizacja, rok (kraj/region) | Rekomendowane interwencje |
|--------------------------------|--|
| | <p>Zalecane* leczenie pacjentów z toczniowym zapaleniem nerek klasy V</p> <p>Pu uzyskaniu całkowitej lub częściowej remisji, w przypadku wystąpienia nawrotu zaleca* się leczenie terapią wykorzystaną w leczeniu inicjującym, dzięki której udało się osiągnąć odpowiedź, lub terapią alternatywną rekomendowaną w leczeniu I. linii.</p> <p><i>Poziom i jakość dowodów naukowych: 1 – „zalecamy”; większość pacjentów powinno otrzymać rekomendowane działanie; 2 – „sugerujemy”; działanie można realizować w zależności od potrzeb i preferencji pacjenta.</i></p> <p><i>A – wysokiej jakości dowody naukowe, B – umiarkowanej jakości, C – niskiej jakości, D – bardzo niskiej jakości.</i></p> <p>*Zalecenia oparte są na analizach retrospektywnych, danych z rejestrów, opiniach ekspertów, zostały przygotowane w celu wypełnienia luk w przypadku braku wystarczających dowodów do wydania formalnej rekomendacji.</p> |

MMF – mykofenolan mofetylu, MPA – kwas mykofenolowy, CY – cyklofosfamid, RTX – rytuksymab, MPAA – pochodne kwasu mykofenolowego, RCT - randomizowane badanie kliniczne

3. Wskazanie dowodów naukowych

3.1. Idiopatyczny zespół nerczycowy

3.1.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych

Agencja przeprowadziła aktualizację przeglądu systematycznego przeprowadzonego w 2019 roku w ramach raportu OT.4321.42.2019, w celu odnalezienia dowodów naukowych dotyczących skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania takrolimusu we wskazaniu: idiopatyczny zespół nerczycowy w przypadku nietolerancji cyklosporyny lub oporności na cyklosporynę. Wyszukiwanie przeprowadzono w dn. 29.08.2022 r. w bazach medycznych Medline (via PubMed), Embase (via Ovid) i Cochrane Library. Jako datę odcięcia przyjęto dzień 8.10.2019 r., tj. wyszukiwano badania opublikowane po dacie wyszukiwania przeprowadzonego na potrzeby przygotowania opracowania OT.4321.42.2019.

Poniżej przedstawiono kryteria włączenia badań do analizy:

Populacja: pacjenci z idiopatycznym zespołem nerczycowym z nietolerancją cyklosporyny lub opornością na cyklosporynę.

Interwencja: takrolimus.

Komparator: nie ograniczono.

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 8.10.2019 r.).

3.1.2. Opis badań włączonych do analizy

W ramach przeprowadzonej aktualizacji przeglądu systematycznego stosowania takrolimusu w leczeniu idiopatycznego zespołu nerczycowego u pacjentów, u których zaobserwowano nietolerancję lub oporność na cyklosporynę nie odnaleziono badań spełniających kryteria włączenia do przeglądu.

3.1.3. Wyniki badań włączonych do przeglądu

W ramach przeprowadzonej aktualizacji przeglądu systematycznego stosowania takrolimusu w leczeniu idiopatycznego zespołu nerczycowego u pacjentów, u których zaobserwowano nietolerancję lub oporność na cyklosporynę nie odnaleziono badań spełniających kryteria włączenia do przeglądu.

3.2. Toczeniowe zapalenie nerek

3.2.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych

Agencja przeprowadziła aktualizację przeglądu systematycznego przeprowadzonego w 2019 roku w ramach raportu OT.4321.42.2019, w celu odnalezienia dowodów naukowych dotyczących skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania takrolimusu we wskazaniu: toczeniowe zapalenie nerek w przypadku nietolerancji cyklosporyny lub oporności na cyklosporynę. Wyszukiwanie przeprowadzono w dn. 29.08.2022 r. w bazach medycznych Medline (via PubMed), Embase (via Ovid) i Cochrane Library. Jako datę odcięcia przyjęto dzień 8.10.2019 r., tj. wyszukiwano badania opublikowane po dacie wyszukiwania przeprowadzonego na potrzeby przygotowania opracowania OT.4321.42.2019.

Poniżej przedstawiono kryteria włączenia badań do analizy:

Populacja: pacjenci z toczniowym zapaleniem nerek z nietolerancją cyklosporyny lub opornością na cyklosporynę.

Interwencja: takrolimus.

Komparator: nie ograniczono.

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 8.10.2019 r.).

3.2.2. Opis badań włączonych do analizy

W ramach przeprowadzonej aktualizacji przeglądu systematycznego stosowania takrolimusu w leczeniu toczniowego zapalenia nerek u pacjentów, u których zaobserwowano nietolerancję lub oporność na cyklosporynę nie odnaleziono badań spełniających kryteria włączenia do przeglądu.

3.2.3. Wyniki badań włączonych do przeglądu

W ramach przeprowadzonej aktualizacji przeglądu systematycznego stosowania takrolimusu w leczeniu toczniowego zapalenia nerek u pacjentów, u których zaobserwowano nietolerancję lub oporność na cyklosporynę nie odnaleziono badań spełniających kryteria włączenia do przeglądu.

3.3. Podsumowanie

W ramach przeprowadzonej aktualizacji przeglądu systematycznego stosowania takrolimusu w leczeniu idiopatycznego zespołu nerczycowego lub toczniowego zapalenia nerek u pacjentów, u których zaobserwowano nietolerancję lub oporność na cyklosporynę nie odnaleziono badań spełniających kryteria włączenia do przeglądu.

W wyniku przeglądu przeprowadzonego na potrzeby opracowania nr OT.4321.42.2019 również nie odnaleziono badań przeprowadzonych w populacji docelowej, w związku z czym zdecydowano o włączeniu doniesień dotyczących stosowania takrolimusu w szerszej populacji. Do analizy dotyczącej idiopatycznego zespołu nerczycowego włączono 5 przeglądów systematycznych z metaanalizami (Zheng 2019, Ren 2017, Li 2017, Jiang 2017 oraz Fu 2016) oraz 1 randomizowane badanie kliniczne (Basu 2018). Wskazano, że *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 kortykosteroidozależnym 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 prognozy istotności statystycznej.

Z kolei w przypadku toczniowego zapalenia nerek do analizy włączono 2 przeglądy systematyczne (Wang 2019, Zhou 2019) oraz jedno badanie RCT (Kamanamool 2017). Jak wskazano w raporcie *analiza włączonych do opracowania przeglądów systematycznych, dotyczących leczenia toczniowego zapalenia nerek, wykazała przewagę takrolimusu nad cyklofosfamidem w zakresie częstości osiągania 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.*

W raporcie wskazano również, 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.

Wyniki opisanych w raporcie nr OT.4321.42.2019 przeglądów 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

Rekomendacje kliniczne

| | |
|---------------------|--|
| GSPN 2021 | Ehren, Rasmus, et al. "Pediatric idiopathic steroid-sensitive nephrotic syndrome: diagnosis and therapy—short version of the updated German best practice guideline (S2e)—AWMF register no. 166-001, 6/2020." <i>Pediatric Nephrology</i> 36.10 (2021): 2971-2985. |
| EULAR/ERA-EDTA 2019 | Fanouriakis, Antonis, et al. "2019 update of the joint European League Against Rheumatism and European Renal Association–European Dialysis and Transplant Association (EULAR/ERA–EDTA) recommendations for the management of lupus nephritis." <i>Annals of the rheumatic diseases</i> 79.6 (2020): 713-723. |
| KDIGO 2021 | Rovin, Brad H., et al. "KDIGO 2021 clinical practice guideline for the management of glomerular diseases." <i>Kidney international</i> 100.4 (2021): S1-S276. |

Pozostałe publikacje

| | |
|------------------------------|---|
| Raport nr OT.4321.42.2019 | 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 |
|------------------------------|---|

5. Załączniki

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

Tabela 2. Produkty lecznicze zawierające ocenianą substancję czynną refundowane w ocenianym wskazaniu (wg. Obwieszczenia MZ z dnia 22 sierpnia 2022)

| Nazwa, postać i dawka leku | Opak. | Kod GTIN | UCZ [zł] | CHB [zł] | CD [zł] | WLF [zł] | PO | WDS [zł] |
|---|---------|----------------|----------|----------|---------|----------|---------|----------|
| 139.0. Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące – leki immunosupresyjne – inhibitory kalcyneuryny – takrolimus | | | | | | | | |
| Advagraf, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 0.5 mg | 30 szt. | 05909990051052 | 44,87 | 47,11 | 56,57 | 56,37 | ryczałt | 3,40 |
| Advagraf, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 1 mg | 30 szt. | 05909990051076 | 94,55 | 99,28 | 112,74 | 112,74 | ryczałt | 3,20 |
| Advagraf, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 3 mg | 30 szt. | 05909990699957 | 305,14 | 320,40 | 340,35 | 338,22 | ryczałt | 5,33 |
| Advagraf, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 5 mg | 30 szt. | 05909990051137 | 513,18 | 538,84 | 563,75 | 563,70 | ryczałt | 3,25 |
| Dailiport, kaps. o przedl. uwalnianiu twarde, 0.5 mg | 30 szt. | 07613421037024 | 37,26 | 39,12 | 48,58 | 48,58 | ryczałt | 3,20 |
| Dailiport, kaps. o przedl. uwalnianiu twarde, 1 mg | 30 szt. | 07613421037000 | 74,52 | 78,25 | 91,71 | 91,71 | ryczałt | 3,20 |
| Dailiport, kaps. o przedl. uwalnianiu twarde, 2 mg | 30 szt. | 07613421037048 | 149,04 | 156,49 | 173,95 | 173,95 | ryczałt | 3,20 |
| Dailiport, kaps. o przedl. uwalnianiu twarde, 3 mg | 30 szt. | 07613421037031 | 223,56 | 234,74 | 254,69 | 254,69 | ryczałt | 3,20 |
| Dailiport, kaps. o przedl. uwalnianiu twarde, 5 mg | 30 szt. | 07613421037017 | 372,60 | 391,23 | 416,14 | 416,14 | ryczałt | 3,20 |
| Envarsus, tabl. o przedl. uwalnianiu, 0.75 mg | 30 szt. | 05909991192709 | 102,39 | 107,51 | 121,33 | 120,79 | ryczałt | 3,74 |
| Envarsus, tabl. o przedl. uwalnianiu, 1 mg | 30 szt. | 05909991192730 | 139,22 | 146,18 | 161,77 | 161,06 | ryczałt | 3,91 |
| Envarsus, tabl. o przedl. uwalnianiu, 1 mg | 90 szt. | 05909991192754 | 438,43 | 460,35 | 483,49 | 483,17 | ryczałt | 3,52 |
| Envarsus, tabl. o przedl. uwalnianiu, 4 mg | 30 szt. | 05909991192761 | 577,03 | 605,88 | 632,56 | 632,56 | ryczałt | 3,66 |
| Prograf, kaps. twarde, 0.5 mg | 30 szt. | 05909991148713 | 44,87 | 47,11 | 56,57 | 56,37 | ryczałt | 3,40 |
| Prograf, kaps. twarde, 1 mg | 30 szt. | 05909990447213 | 94,55 | 99,28 | 112,74 | 112,74 | ryczałt | 3,20 |
| Prograf, kaps. twarde, 5 mg | 30 szt. | 05909990447312 | 513,18 | 538,84 | 563,75 | 563,70 | ryczałt | 3,25 |

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 3. Strategia wyszukiwania w bazie Pubmed dla wskazania idiopatyczny zespół nerczycowy (data ostatniego wyszukiwania: 29.08.2022)

| Nr wyszukiwania | Kwerenda | Liczba rekordów |
|-----------------|---|-----------------|
| #1 | Search: (nephrotic) AND (syndrome) | 24812 |
| #2 | Search: (tacrolimus) OR (tacrolimusum) | 27316 |
| #3 | Search: "Tacrolimus"[Mesh] Sort by: Most Recent | 17326 |

| Nr wyszukiwania | Kwerenda | Liczba rekordów |
|-----------------|--|-----------------|
| #4 | Search: ((tacrolimus) OR (tacrolimusum)) OR ("Tacrolimus"[Mesh]) | 27316 |
| #5 | Search: ((nephrotic) AND (syndrome)) AND (((tacrolimus) OR (tacrolimusum)) OR ("Tacrolimus"[Mesh])) | 351 |
| #6 | Search: ((nephrotic) AND (syndrome)) AND (((tacrolimus) OR (tacrolimusum)) OR ("Tacrolimus"[Mesh])) Filters: from 2019 - 2022 | 105 |

Tabela 4. Strategia wyszukiwania w bazie Pubmed dla wskazania toczniowe zapalenie nerek (data ostatniego wyszukiwania: 29.08.2022)

| Nr wyszukiwania | Kwerenda | Liczba rekordów |
|-----------------|---|-----------------|
| #1 | Search: (tacrolimus) OR (tacrolimusum) | 27316 |
| #2 | Search: "Tacrolimus"[Mesh] Sort by: Most Recent | 17326 |
| #3 | Search: ((tacrolimus) OR (tacrolimusum)) OR ("Tacrolimus"[Mesh]) | 27316 |
| #4 | Search: (lupus) AND (nephritis) | 14669 |
| #5 | Search: ((lupus) AND (nephritis)) AND (((tacrolimus) OR (tacrolimusum)) OR ("Tacrolimus"[Mesh])) | 233 |
| #6 | Search: ((lupus) AND (nephritis)) AND (((tacrolimus) OR (tacrolimusum)) OR ("Tacrolimus"[Mesh])) Filters: from 2019 - 2022 | 68 |

Tabela 5. Strategia wyszukiwania w bazie Embase dla wskazania idiopatyczny zespół nerczycowy (data ostatniego wyszukiwania: 29.08.2022)

| Nr wyszukiwania | Kwerenda | Liczba rekordów |
|-----------------|----------------------------|-----------------|
| #1 | exp tacrolimus/ | 108896 |
| #2 | exp nephrotic syndrome/ | 44055 |
| #3 | nephrotic.ab,kw,ti. | 56517 |
| #4 | syndrome.ab,kw,ti. | 2716246 |
| #5 | 3 and 4 | 49718 |
| #6 | 2 or 5 | 61938 |
| #7 | 1 and 6 | 1741 |
| #8 | 7 and 2019:2023.(sa_year). | 526 |

Tabela 6. Strategia wyszukiwania w bazie Embase dla wskazania toczniowe zapalenie nerek (data ostatniego wyszukiwania: 29.08.2022)

| Nr wyszukiwania | Kwerenda | Liczba rekordów |
|-----------------|------------------------------------|-----------------|
| #1 | exp tacrolimus/ | 108896 |
| #2 | exp lupus erythematosus nephritis/ | 19580 |
| #3 | lupus.ab,kw,ti. | 237772 |
| #4 | nephritis.ab,kw,ti. | 70673 |
| #5 | 3 and 4 | 33663 |
| #6 | 2 or 5 | 38904 |
| #7 | 1 and 6 | 1268 |
| #8 | 7 and 2019:2023.(sa_year). | 417 |

Tabela 7. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane dla wskazania idiopatyczny zespół nerczycowy (data ostatniego wyszukiwania: 29.08.2022)

| Nr wyszukiwania | Kwerenda | Liczba rekordów |
|-----------------|--|-----------------|
| #1 | (tacrolimus):ti,ab,kw OR (tacrolimusum):ti,ab,kw | 5389 |
| #2 | (nephrotic):ti,ab,kw AND (syndrome):ti,ab,kw | 1420 |
| #3 | #1 and #2 | 35 |

Tabela 8. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane dla wskazania toczniowe zapalenie nerek (data ostatniego wyszukiwania: 29.08.2022)

| Nr wyszukiwania | Kwerenda | Liczba rekordów |
|-----------------|--|-----------------|
| #1 | (tacrolimus):ti,ab,kw OR (tacrolimusum):ti,ab,kw | 5389 |
| #2 | (lupus):ti,ab,kw AND (nephritis):ti,ab,kw | 972 |
| #3 | #1 and #2 | 23 |