



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

takrolimus
we wskazanii:
miastenia

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

Opracowanie nr: OT.4221.29.2022
(Aneks do opracowania nr: OT.4321.25.2019)

Data ukończenia: 28 kwietnia 2022 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 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 2020 r., poz. 2176 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2020 r., poz. 1913 z późn. zm.).

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.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2020 r., poz. 2176 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2020 r., poz. 1913 z późn. zm.).

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: nie dotyczy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2020 r., poz. 2176 z późn. zm.) w zw. z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE (ogólne rozporządzenie o ochronie danych) (Dz. U. UE.L. z 2016 r.119.1).

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

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: nie dotyczy.

Spis treści

1. Przedmiot i historia zlecenia	4
2. Rekomendacje kliniczne	5
3. Wskazanie dowodów naukowych	6
3.1. Miastenia	6
3.1.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych.....	6
3.1.2. Opis badań włączonych do analizy.....	6
3.1.3. Wyniki badań włączonych do przeglądu.....	7
3.2. Podsumowanie.....	11
4. Źródła.....	12
5. Załączniki.....	13
5.1. Wykaz leków zawierających takrolimus 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 ust. 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) niniejsze opracowanie stanowi aneks do opracowania nr OT.4321.25.2019. Na podstawie ww. opracowania wydano pozytywną Opinię Rady Przejrzystości nr 182/2019 z dnia 17 czerwca 2019 r. w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych substancji czynnej takrolimus we wskazaniu innym niż zostało ujęte w charakterystyce produktu leczniczego, tj.: miastenia.

Szczegółowy wykaz leków zawierających ocenianą substancję finansowanych ze środków publicznych w ramach ocenianego wskazania znajduje się w załączniku 5.1 do niniejszego aneksu.

Niniejsze opracowanie stanowi aktualizację danych zawartych w poprzednim opracowaniu 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 20 kwietnia 2022 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 maja 2022 r., refundowane są produkty lecznicze zawierające substancję czynną tacrolimusum i dostępne są w aptece na receptę za odpłatnością ryczałtową m.in. w zakresie wskazania pozarejestryjnego „miastenia” w grupie limitowej 139.0, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - leki immunosupresyjne - inhibitory kalcyneuryny - takrolimus:

- Advagraf, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 0,5 mg, 1 mg, 3 mg, 5 mg.
- Dailiport, kaps. o przedłużonym uwalnianiu twarde, 0,5 mg, 1 mg, 2 mg, 3 mg, 5 mg.
- Envarsus, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 0,75 mg, 1 mg, 4 mg.
- Prograf, kaps. twarde, 0,5 mg, 1 mg, 5 mg.

Status rejestracyjny ocenianej technologii

Zgodnie z ChPL dla produktów leczniczych zawierający takrolimus wyszczególnione są następujące wskazania rejestracyjne:

- Advagraf¹ i Envarsus²: „Profilaktyka odrzucania przeszczepu u dorosłych biorców alogenicznych przeszczepów nerki lub wątroby. Leczenie w przypadkach odrzucania przeszczepu alogenicznego opornego na terapię innymi immunosupresyjnymi produktami leczniczymi u dorosłych pacjentów.”
- Dailiport (t³): „Zapobieganie odrzuceniu przeszczepu u dorosłych biorców alogenicznych przeszczepów nerki lub wątroby. Leczenie w przypadku odrzucenia przeszczepu alogenicznego opornego na leczenie innymi immunosupresyjnymi produktami leczniczymi u dorosłych pacjentów.”
- Prograf⁴: „Profilaktyka odrzucania przeszczepu u biorców allogenicznych przeszczepów wątroby, nerki lub serca. Leczenie w przypadkach odrzucania przeszczepu allogenicznego, opornych na terapię innymi immunosupresyjnymi produktami leczniczymi.”

¹ ChPL Advagraf strona: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/advagraf-epar-product-information_pl.pdf (20.04.22)

² ChPL Envarsus strona: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/envarsus-epar-product-information_pl.pdf (20.04.22)

³ ChPL Dailiport strona: <https://urpl.gov.pl/pl/produkty-lecznicze/zagadnienia-rejestracyjne/rejestr-produkt%C3%B3w-leczniczych> (20.04.22)

⁴ ChPL Prograf strona: <https://urpl.gov.pl/pl/produkty-lecznicze/zagadnienia-rejestracyjne/rejestr-produkt%C3%B3w-leczniczych> (20.04.22)

2. Rekomendacje kliniczne

W dniu 13.04.2022 r. przeprowadzono wyszukiwanie, którego celem było zaktualizowanie informacji o wytycznych praktyki klinicznej opisanych w opracowaniu AOTMiT z 2019 roku.

W celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej opublikowanych od 2019 roku przeszukano następujące źródła:

- polskie: Polskie Towarzystwo Neurologiczne (<https://ptneuro.pl/>);
- ogólnoeuropejskie: European Academy of Neurology (<https://www.ean.org/>);
- inne: National Institute for Health and Care Excellence (<https://www.nice.org.uk>), National Health and Medical Research Council (<https://www.nhmrc.gov.au>), Belgian Health Care Knowledge Centre (<https://kce.fgov.be/>), TripDataBase (<https://www.tripdatabase.com/>), The Scottish Intercollegiate Guidelines Network (<https://www.sign.ac.uk>), American Academy of Neurology (<https://www.aan.com/>), American Association of Neuromuscular & Electrodiagnostic Medicine (<https://www.aanem.org/>), Peripheral Nerve Society (<https://www.pnsociety.com/>), Pubmed (www.pubmed.gov)

Dodatkowo przeprowadzono niesystematyczne wyszukiwanie przy użyciu wyszukiwarki internetowej z zastosowaniem słów kluczowych: myasthenia i consensus / policy / guideline* / guidance / recommendation* / standard* / statement / position.

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 1. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Opis zaleceń klinicznych
<p style="text-align: center;">ICG 2020 (międzynarodowe)</p>	<p>Wytyczne dotyczące leczenia miastenii</p> <p>W wytycznych nie wymieniono takrolimusu w analizowanym wskazaniu.</p> <p>Celem wytycznych była aktualizacja wytycznych opartych na konsensusie z 2016 r. dotyczących postępowania w leczeniu miastenii MG (ang. myasthenia gravis) na podstawie najnowszych dowodów w literaturze.</p> <p>W wytycznych zaktualizowano dotychczasowe zalecenia dotyczące tymektomii. Nowe rekomendacje dotyczyły stosowania rytuksymabu, ekulizumabu i metotreksatu, a także odnosiły się do wczesnej immunosupresji w miastenii i ocznej miastenii przy zastosowaniu inhibitora immunologicznego punktu kontrolnego (ang. immune checkpoint inhibitors).</p> <p><i>Informacja o sile rekomendacji i poziomie dowodów naukowych – nie dotyczy</i></p>

ICG - International Consensus Guidance

W odnalezionych wytycznych międzynarodowych ICG 2020 nie wymieniono takrolimusu w leczeniu miastenii.

We wcześniejszym opracowaniu OT.4321.25.2019 w międzynarodowym konsensusie leczenia miastenii z 2016 roku wskazano, że pomimo braku badań RCT wspierających zastosowanie takrolimusu w miastenii, lek ten jest szeroko stosowany i jest rekomendowany w kilku wytycznych klinicznych (opublikowanych przed 2016 r).

3. Wskazanie dowodów naukowych

3.1. Miastenia

3.1.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych

Analitycy Agencji przeprowadzili aktualizację przeglądu systematycznego przeprowadzonego w 2019 roku w celu odnalezienia dowodów naukowych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania produktów leczniczych zawierających takrolimus w leczeniu miastenii. Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 13.04.2022 r. w bazach medycznych Medline (via Pubmed), Embase (via Ovid) oraz Cochrane Library. Jako datę odcięcia przyjęto dzień 07.06.2019 r., tj. do aneksu włączano badania opublikowane po dacie wyszukiwania przeprowadzonego w opracowaniu OT.4321.25.2019.

Poniżej przedstawiono kryteria włączenia badań do analizy:

Populacja: pacjenci z miastenią.

Interwencja: takrolimus.

Komparator: bez ograniczeń.

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

Typ badań: dowody naukowe z najwyższego dostępnego poziomu wiarygodności wg Wytycznych HTA.

Inne: publikacje w języku angielskim i polskim, dostępne w postaci pełnego tekstu.

Przeprowadzoną strategię wyszukiwania przedstawiono w załączniku nr 5.2 do niniejszego opracowania.

3.1.2. Opis badań włączonych do analizy

Do niniejszego opracowania włączono 1 pierwotne retrospektywne badanie kohortowe *Zhang 2020*, którego celem było porównanie długoterminowej skuteczności i bezpieczeństwa strategii leczenia immunoterapeutycznego w zapobieganiu nawrotom uogólnionej miastenii (MG, ang. myasthenia gravis), u pacjentów o medianie wieku 50,3 (37,0-62,5) lat.

Tabela 2. Skrótowa charakterystyka badania włączonego do przeglądu systematycznego

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<p>Zhang 2020</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Badanie zostało wsparte grantami National Science Foundation China (81601019, 91642205 i 81830038); Advanced Innovation Center for Human Brain Protection, Capital Medical University, Beijing; National Key Research and Development Program of China (2018YFC1312200)</p>	<p>- wieloośrodkowe (7 ośrodków w Chinach)</p> <p>- liczba ramion: 9</p> <p>- retrospektywne badanie kohortowe</p> <p>- okres obserwacji:</p> <p>dane były zbierane od 9 sierpnia 2013 r. do 30 września 2019 r. Mediana czasu obserwacji (IQR):</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ takrolimus: 1,6 (1,2-3,4) lat ✓ azatiopryna: 2,0 (1,3-2,7) lat ✓ mykofenolan mofetylu: 2,5 (1,7-3,9) lat ✓ rytuksymab: 3,1 (2,2-3,9) lat ✓ sterydy w mniejszej dawce: 1,5 (0,5-2,7) lat ✓ sterydy w wyższych dawkach: 2,4 (1,1-3,7) lat ✓ takrolimus+sterydy w mniejszej dawce: 3,1 (2,0-4,3) lat; ✓ azatiopryna+sterydy w mniejszej dawce: 2,5 (1,1-3,9) lat; ✓ mykofenolan mofetylu+sterydy w mniejszej dawce: 2,4 (1,3-3,5) lat. <p>- interwencje:</p> <p>Schematy skojarzone zdefiniowano przez kombinację niższych dawek sterydów i środka immunosupresyjnego:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ takrolimus: 2-5 mg/dzień; ▪ azatiopryna: 2-3 mg/kg/dzień; ▪ mykofenolan mofetylu: 1-3 g/dzień. <p>Steroidy w mniejszej dawce <0,25 mg/kg na dobę:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ prednizon lub ▪ prednizon/metyloprednizon. <p>Steroidy w wyższych dawkach ≥0,25 mg/kg na dobę:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ prednizon lub ▪ prednizon/metyloprednizon. <p><u>Rytuksymab</u> był podawany w celu zmniejszenia częstości limfocytów B CD19+ do mniej niż 1% w komórkach krwi obwodowej.</p> <p>Jeśli sterydy były przeciwwskazane stosowano niesteroidowy środek immunoterapeutyczny.</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ wiek ≥ 18 lat; ▪ pacjenci, którzy otrzymywali wcześniej skuteczne leczenie i osiągnęli cele leczenia; ▪ pacjenci, którzy stosowali sterydy w monoterapii lub w skojarzeniu z niesteroidowym środkiem immunoterapeutycznym - schemat były utrzymywany w stałej dawce. <p><u>Liczba pacjentów:</u> 1064</p> <p>Monoterapia: 623 (58,6%)</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ takrolimus: 64 ▪ azatiopryna: 104 ▪ mykofenolan mofetylu: 37 ▪ rytuksymab: 49 ▪ sterydy w mniejszej dawce: 142 ▪ sterydy w wyższych dawkach: 227 <p>Terapia skojarzona: 441 (41,4%)</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ takrolimus+sterydy w mniejszej dawce: 110 ▪ azatiopryna+sterydy w mniejszej dawce: 268 (grupa referencyjna) ▪ mykofenolan mofetylu+sterydy w mniejszej dawce: 63 	<p><u>Pierwszorzędowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ nawrót choroby* <p><u>Pozostałe (wybrane):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ przerwanie terapii z powodu nawrotów choroby, ciąży i zdarzeń niepożądanych; ▪ zdarzenia niepożądane; ▪ ocena skuteczności środków immunoterapeutycznych w monoterapii po zakończeniu leczenia bez jednoczesnego stosowania sterydów.

* Nawrót MG zdefiniowano, gdy w badaniu MGC (ang. MG-Composite) zidentyfikowano zmianę 3-punktową lub większą

3.1.3. Wyniki badań włączonych do przeglądu

Badanie Zhang 2020

Nawrót choroby

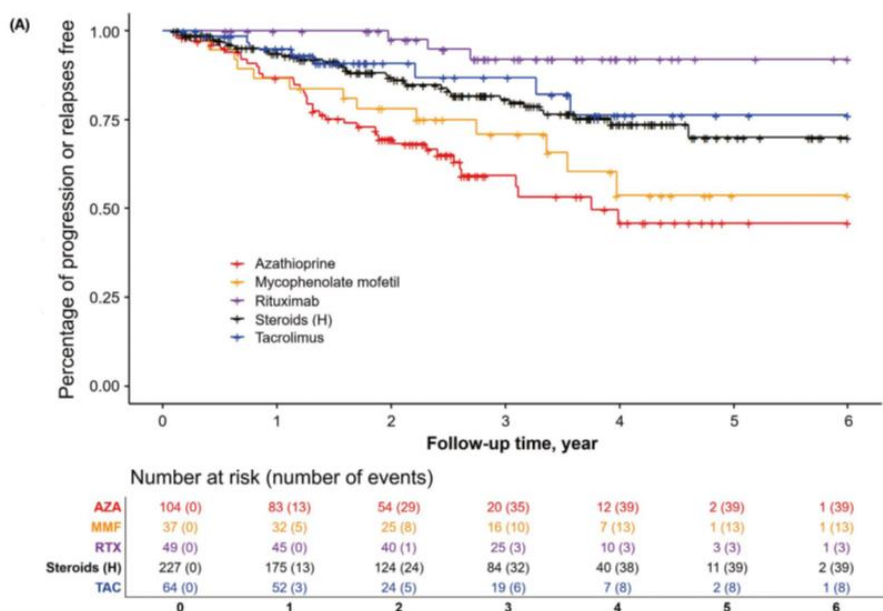
Nawrotów choroby doświadczyło 256 (24,1%) pacjentów. W poniższej tabeli przedstawiono wyniki dotyczące pacjentów z nawrotami.

Tabela 3. Nawrót choroby (badanie Zhang 2020).

Parametr	AZA +steroidy SL	MMF +steroidy SL	TAK +steroidy SL	steroidy SL	steroidy SH	AZA	MMF	TAK	RTX
n (%)	60 (22,4)	17 (27,0)	14 (12,7)	63 (44,4)	39 (17,2)	39 (37,5)	13 (35,1)	8 (12,5)	3 (6,1)
HR (95%CI)	-	1,19 (0,69-2,05)	0,45 (0,25-0,81)	2,78 (1,94-3,99)	0,85 (0,57-1,28)	2,14 (1,42-3,23)	1,75 (0,95-3,23)	0,69 (0,33-1,45)	0,27 (0,08-0,86)
wartość p	-	0,5297	0,0077	<.0001	0,4390	0,0003	0,0745	0,3265	0,0268

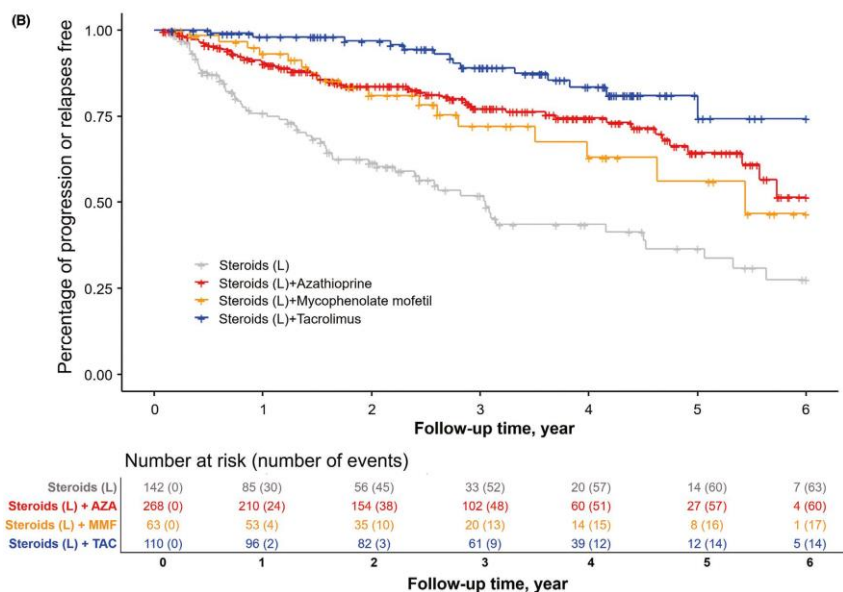
TAK - takrolimus; AZA - azatiopryna; MMF - mykofenolan mofetylu; RTX - rytuksymab; SL - steroidy w mniejszej dawce; SH - steroidy w wyższych dawkach.

Zaobserwowano istotnie statystycznie zmniejszone ryzyko nawrotu choroby w grupie takrolimusu w porównaniu z grupą azatiopryny (HR=0,41; 95%CI: 0,23-0,75, p=0,0058), natomiast pomiędzy grupą takrolimusu i grupą mykofenolanu mofetylu nie odnotowano różnic istotnych statystycznie (HR=0,45; 95%CI: 0,19-1,07, p=0,0814). Nawrót choroby był istotnie statystycznie najniższy w grupie monoterapii rytuksymabu i wystąpił u 3 (6,1%) pacjentów w porównaniu ze wszystkimi innymi grupami stosującymi monoterapie (HR=0,18; 95%CI: 0,06-0,56, p=0,003). W grupie monoterapii takrolimusu nawrót choroby wystąpił u 8 (12,5%) pacjentów, natomiast w grupie takrolimus+steroidy w mniejszej dawce u 14 (12,7%) pacjentów. Wykres Kaplana-Meiera dla skumulowanej częstości nawrotów choroby przy zastosowaniu różnych metod leczenia alternatywnego u pacjentów z uogólnioną miastenią zaprezentowano poniżej.



Wykres 1. Krzywa Kaplana-Meiera dla skumulowanej częstości nawrotów choroby przy zastosowaniu różnych metod leczenia alternatywnego u pacjentów z uogólnioną miastenią (badanie Zhang 2020).

Wykazano istotnie statystycznie zmniejszone ryzyko nawrotu choroby w grupie takrolimusu w skojarzeniu z steroidami w porównaniu z grupą azatiopryny w skojarzeniu z steroidami (HR=0,45; 95%CI: 0,25-0,81, p=0,0077). Nie odnotowano różnic istotnie statystycznych w grupie takrolimusu w skojarzeniu z steroidami w porównaniu z grupą mykofenolanu mofetylu w skojarzeniu z steroidami (HR = 0,32; 95%CI: 0,15-0,67, p=0,002). Wykres Kaplana-Meiera dla skumulowanej częstości nawrotów choroby przy zastosowaniu różnych metod leczenia alternatywnego u pacjentów z uogólnioną miastenią zaprezentowano poniżej.



Wykres 2. Krzywa Kaplana-Meiera dla skumulowanej częstości nawrotów choroby przy zastosowaniu różnych metod leczenia alternatywnego u pacjentów z uogólnioną miastenią (badanie Zhang 2020).

Przerwanie leczenia

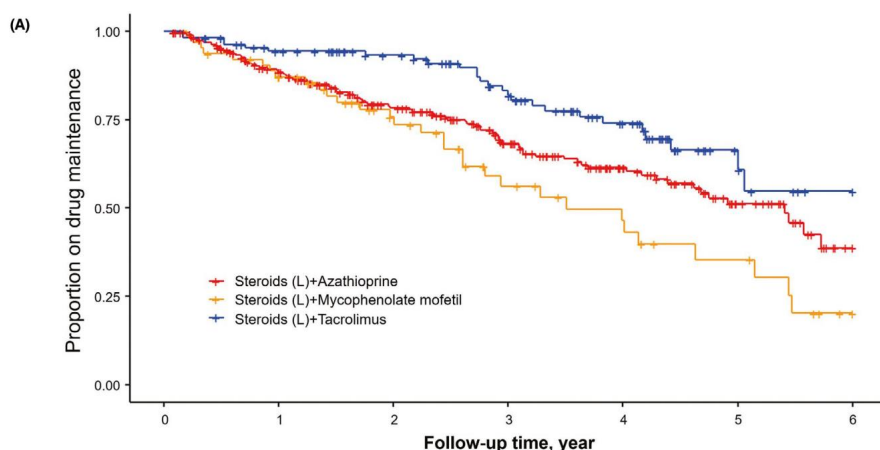
Odsetek pacjentów, którzy przerwali leczenie był najniższy w grupie pacjentów otrzymujących rytuksymab w monoterapii (20,4%) i w grupie pacjentów otrzymujących takrolimus ze steroidami (23,6%). Częstość przerwania leczenia skojarzonego leków immunosupresyjnych ze steroidami była istotnie statystycznie mniejsza w porównaniu do grupy z monoterapią (HR=0,51; 95%CI: 0,36-0,71, $p < 0,0001$). W poniższej tabeli przedstawiono wyniki dotyczące dyskontynuacji leczenia.

Tabela 4. Dyskontynuacja leczenia (badanie Zhang 2020).

Parametr	AZA+ steroidy SL	MMF+ steroidy SL	TAK+ steroidy SL	steroidy SL	steroidy SH	AZA	MMF	TAK	RTX
n (%)	89 (33,2)	31 (49,2)	26 (23,6)	79 (55,6)	108 (47,6)	56 (54,8)	22 (59,5)	24 (37,5)	10 (20,4)
HR (95%CI)	-	1,53 (1,01-2,31)	0,56 (0,36-0,87)	2,27 (1,69-3,13)	1,44 (1,08-1,93)	2,25 (1,60-3,14)	1,91 (1,19-3,08)	1,48 (0,94-2,33)	0,58 (0,30-1,13)
wartość p	-	0,0446	0,0101	<0,0001	0,0145	<0,0001	0,0079	0,0950	0,1105

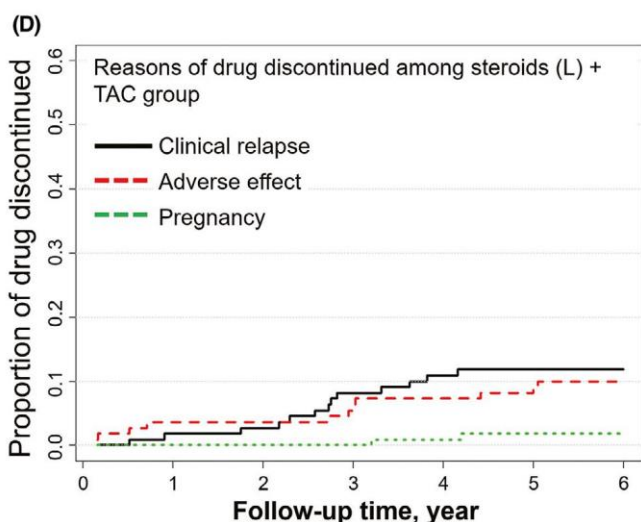
TAK - takrolimus; AZA - azatiopryna; MMF - mykofenolan mofetylu; RTX - rytuksymab; SL - steroidy w mniejszej dawce; SH - steroidy w wyższych dawkach.

Przez cały okres obserwacji uzyskano niższy współczynnik ryzyka HR w grupie takrolimus+steroidy o mniejszych dawkach (HR = 0,56; 95%CI: 0,36-0,87, $p = 0,0101$).

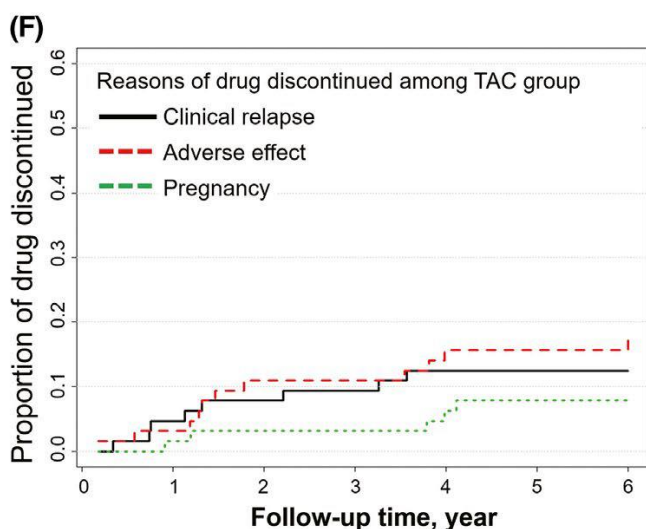


Wykres 3. Krzywa Kaplana-Meiera dla czasu przyjmowania leku (ang. drug survival)

W grupie terapii skojarzonej takrolimus+steroidy o mniejszych dawkach najczęstszą przyczyną odstawienia leku były nawroty choroby, a następnie zdarzenia niepożądane. Przyczyny przerwania terapii skojarzonej w grupie takrolimus+steroidy o mniejszych dawkach oraz w monoterapii takrolimusu, przedstawiono na poniższych wykresach.



Wykres 4. Przyczyny przerwania terapii dla w grupie takrolimus+steroidy o mniejszych dawkach (badanie Zhang 2020).



Wykres 5. Przyczyny przerwania terapii w grupie takrolimusu (badanie Zhang 2020).

Ograniczenia analizy klinicznej

Ograniczenia analizy klinicznej przedstawiono na podstawie badania Zhang 2020:

- Mała liczebność populacji w grupie stosującej takrolimus w monoterapii. Do grupy takrolimusu włączono 64 spośród 623 pacjentów co stanowi 10% osób.
- Mała liczebność populacji w grupie stosującej takrolimus w terapii skojarzonej. Do grupy takrolimus+steroidy, włączono 110 spośród 441 co stanowi 25% osób.
- Najbardziej liczną grupą była grupa azatiopryna+steroidy w mniejszej dawce, w której uczestniczyło 268 spośród 441 (61%) pacjentów, zatem przyjęto, że jest to grupa referencyjna.
- Krótka mediana obserwacji w grupie takrolimusu 1,6 (1,2-3,4) roku, a w grupie takrolimus+steroidy 3,1 (2,0-4,3) lat. Należy podkreślić, że miastenia jest chorobą przewlekłą, która towarzyszy choremu przez całe życie⁵.

⁵ Ostrowska 2016, strona: <https://www.mp.pl/pacjent/neurologia/choroby/150964,miastenia> (dostęp 21.04.2022 r.)

3.2. Podsumowanie

Do niniejszego opracowania włączono 1 pierwotne retrospektywne badanie kohortowe Zhang 2020, którego celem było porównanie długoterminowej skuteczności i bezpieczeństwa strategii leczenia immunoterapeutycznego w zapobieganiu nawrotom uogólnionej miastonii (MG, ang. myasthenia gravis) u pacjentów o medianie wieku 50,3 (37,0-62,5) lat.

Zaobserwowano zmniejszone ryzyko nawrotu choroby w grupie takrolimusu w porównaniu z grupą azatiopryny (HR=0,41; 95%CI: 0,23-0,75, p=0,0058), a pomiędzy grupą takrolimusu i grupą mykofenolanu mofetylu nie odnotowano różnic istotnych statystycznie (HR=0,45; 95%CI: 0,19-1,07, p=0,0814). Nawrót choroby był istotnie statystycznie najniższy w grupie monoterapii rytuksymabu 3 (6,1%) w porównaniu ze wszystkimi innymi grupami stosującymi monoterapie (HR=0,18; 95%CI: 0,06-0,56; p=0,003). Wykazano istotnie statystycznie zmniejszone ryzyko nawrotu choroby w grupie takrolimusu w skojarzeniu ze steroidami w porównaniu z grupą azatiopryny w skojarzeniu z steroidami (HR=0,45; 95%CI: 0,25-0,81, p=0,0077). Nie odnotowano różnic istotnie statystycznych w grupie takrolimusu w skojarzeniu ze steroidami w porównaniu z grupą mykofenolanu mofetylu w skojarzeniu ze steroidami (HR=0,32; 95%CI: 0,15-0,67, p=0,002).

Odsetek pacjentów, którzy przerwali leczenie był najniższy w grupie pacjentów otrzymujących rytuksymab w monoterapii (20,4%) i w grupie pacjentów otrzymujących takrolimus ze steroidami (23,6%). Częstość przerwania leczenia skojarzonego leków immunosupresyjnych ze steroidami była istotnie statystycznie mniejsza w porównaniu do grupy z monoterapią (HR=0,51; 95%CI: 0,36-0,71, p<0,0001).

Wyniki przedstawione w poprzednim opracowaniu Agencji wskazywały na przewagę takrolimusu nad grupą kontrolną pod względem skuteczności.

Do ograniczeń analizy klinicznej na podstawie badania Zhang 2020 należy mała liczebność populacji stosującej takrolimus. Do grupy takrolimusu włączono 64 spośród 623 pacjentów co stanowi jedynie 10%, natomiast do grupy takrolimus+steroidy w mniejszej dawce włączono 110 spośród 441, czyli 25% pacjentów. Najbardziej liczną grupą była grupa azatiopryna+steroidy w mniejszej dawce, w której uczestniczyło 268 spośród 441 (61%) pacjentów, zatem przyjęto, że jest to grupa referencyjna. W badaniu był krótki okres obserwacji (mediana) w grupie takrolimusu 1,6 (1,2-3,4) lata i w grupie takrolimus+steroidy 3,1 (2,0-4,3) lata. Należy podkreślić, że miastenia jest chorobą przewlekłą, która towarzyszy choremu przez całe życie.

4. Źródła

Badania pierwotne i wtórne

Zhang 2020 Zhang Ch et al. Immunotherapy choice and maintenance for generalized myasthenia gravis in China. CNS Neurosci Ther. 2020;26:1241–1254.

Rekomendacje kliniczne

ICG 2020 Narayanaswami P I in. International Consensus Guidance for Management of Myasthenia Gravis. 2020 Update. Neurology 2021;96:114-122. doi:10.1212/WNL.00000000000011124

Pozostałe publikacje

**AOTMiT
OT.4321.25.2019** Prednizon we wskazaniach: miastenia; zespół miasteniczny; miopatia zapalna; neuropatia zapalna (z wyjątkiem zespołu Guillaina-Barrego). Takrolimus we wskazaniach: miastenia. Aneks do raportu nr: OT.434.29.2016

ChPL Advagraf Charakterystyka Produktu Leczniczego Advagraf (takrolimus), strona: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/advagraf-epar-product-information_pl.pdf (20.04.22)

ChPL Dailiport Charakterystyka Produktu Leczniczego Dailiport (takrolimus), strona: <https://urpl.gov.pl/pl/produkty-lecznicze/zagadnienia-rejestracyjne/rejestr-produkt%C3%B3w-leczniczych> (20.04.22)

ChPL Envarsus Charakterystyka Produktu Leczniczego Envarsus (takrolimus), strona: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/envarsus-epar-product-information_pl.pdf (20.04.22)

ChPL Prograf Charakterystyka Produktu Leczniczego Prograf (takrolimus), strona: <https://urpl.gov.pl/pl/produkty-lecznicze/zagadnienia-rejestracyjne/rejestr-produkt%C3%B3w-leczniczych> (20.04.22)

Obwieszczenie MZ Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 20 kwietnia 2022 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 maja 2022 r.

**Opinia RP
nr 182/2019 z dnia 17
czerwca 2019 r.** Opinia Rady Przejrzystości nr 182/2019 z dnia 17 czerwca 2019 roku w sprawie substancji czynnej tacrolimus we wskazaniach pozarejestracyjnych: miastenia.

Ostrowska 2016 Ostrowska 2016, strona: <https://www.mp.pl/pacjent/neurologia/choroby/150964,miastenia> (dostęp 21.04.2022)

5. Załączniki

5.1. Wykaz leków zawierających takrolimus finansowanych ze środków publicznych w ramach ocenianego wskazania

Tabela 5. Produkty lecznicze refundowane w ocenianym wskazaniu zgodnie z obwieszczeniem MZ z dnia 20 kwietnia 2022 r.

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Numer GTIN	UCZ [zł]	CHB [zł]	CD [zł]	WLF [zł]	PO	WDŚ [zł]
139.0. Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - leki immunosupresyjne - inhibitory kalcyneuryny - takrolimus								
Advagraf, kaps. o przedł. uwaln., twarde, 0,5 mg	30 szt.	05909990051052	44,87	47,11	56,57	56,37	ryczałt	3,40
Advagraf, kaps. o przedł. uwaln., twarde, 1 mg	30 szt.	05909990051076	94,55	99,28	112,74	112,74	ryczałt	3,20
Advagraf, kaps. o przedł. uwaln., twarde, 3 mg	30 szt.	05909990699957	305,14	320,40	340,35	338,22	ryczałt	5,33
Advagraf, kaps. o przedł. uwaln., twarde, 5 mg	30 szt.	05909990051137	513,18	538,84	563,75	563,70	ryczałt	3,25
Dailiport, kaps. o przedł. uwaln., twarde, 0,5 mg	30 szt.	07613421037024	37,26	39,12	48,58	48,58	ryczałt	3,20
Dailiport, kaps. o przedł. uwaln., twarde, 1 mg	30 szt.	07613421037000	74,52	78,25	91,71	91,71	ryczałt	3,20
Dailiport, kaps. o przedł. uwaln., twarde, 2 mg	30 szt.	07613421037048	149,04	156,49	173,95	173,95	ryczałt	3,20
Dailiport, kaps. o przedł. uwaln., twarde, 3 mg	30 szt.	07613421037031	223,56	234,74	254,69	254,69	ryczałt	3,20
Dailiport, kaps. o przedł. uwaln., twarde, 5 mg	30 szt.	07613421037017	372,60	391,23	416,14	416,14	ryczałt	3,20
Envarsus, tabl. o przedł. uwaln., 0,75 mg	30 szt.	05909991192709	102,39	107,51	121,33	120,79	ryczałt	3,74
Envarsus, tabl. o przedł. uwaln., 1 mg	30 szt.	05909991192730	139,22	146,18	161,77	161,06	ryczałt	3,91
Envarsus, tabl. o przedł. uwaln., 1 mg	90 szt.	05909991192754	438,43	460,35	483,49	483,17	ryczałt	3,52
Envarsus, tabl. o przedł. uwaln., 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, WDŚ – wysokość dopłaty świadczeniobiorcy

5.2. Strategia wyszukiwania publikacji

Tabela 6. Strategia wyszukiwania w bazie Medline (data ostatniego wyszukiwania: 13.04.2022 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	tacrolimus[Title/Abstract]	17 881
#2	"tacrolimus"[MeSH Terms]	17 114
#3	#1 or #2	24 514
#4	Myasthenia[Title/Abstract]	17 460
#5	"myasthenia gravis"[MeSH Terms]	16 389
#6	#4 or #5	20 510
#7	trial[Title/Abstract] OR study[Title/Abstract] OR metaanalysis[Title/Abstract] OR meta-analysis[Title/Abstract] OR systematic[Title/Abstract] OR pubmed[Title/Abstract] OR medline[Title/Abstract]	9 607 569
#8	#3 and #6 and #7	64
#9	#3 and #6 and #7 Filters: English, Polish, from 2019 - 2022	26

Tabela 7. Strategia wyszukiwania w bazie Embase (data ostatniego wyszukiwania: 13.04.2022 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	tacrolimus.ab,kw,ti.	36 706
#2	exp tacrolimus/	86 140
#3	1 or 2	88 280
#4	myasthenia.ab,kw,ti.	15 276
#5	exp myasthenia gravis/	17 695
#6	4 or 5	19 739
#7	(trial or study or metaanalysis or meta-analysis or systematic or pubmed or medline).ab,kw,ti.	11 315 644
#8	3 and 6 and 7	199
#9	limit 8 to ((english or polish) and yr="2019 - 2022" and (article or article in press or "review"))	7

Tabela 8. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane (data ostatniego wyszukiwania: 13.04.2022 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	(tacrolimus):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	5 305
#2	MeSH descriptor: [Tacrolimus] explode all trees	2 098
#3	#1 or #2	5 306
#4	(Myasthenia):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	757
#5	MeSH descriptor: [Myasthenia Gravis] explode all trees	238
#6	#4 or #5	766
#7	#3 and #6 with Publication Year from 2019 to 2022	4