



Opinia Rady Przejrzystości  
nr 10/2024 z dnia 5 lutego 2024 roku  
w sprawie objęcia refundacją leków zawierających substancję czynną  
tacrolimus we wskazaniach pozarejestacyjnych

*Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją leków zawierających substancję czynną tacrolimus we wskazaniach pozarejestacyjnych:*

- *zespół nerczycowy sterydozależny/zespół nerczycowy sterydooporny/zespół nerczycowy nawracający - w przypadku nietolerancji cyklosporyny lub oporności na cyklosporynę;*
- *nefropatia toczniowa/toczniove zapalenie nerek - w przypadku nietolerancji, przeciwwskazań lub oporności na inne metody leczenia.*

**Uzasadnienie**

*W opinii nr 147/2022 Rada Przejrzystości uznała za zasadne dalsze finansowanie ze środków publicznych leków zawierających substancję czynną tacrolimusum we wskazaniach pozarejestacyjnych: idiopatyczny zespół nerczycowy oraz toczniowe zapalenie nerek – w przypadku nietolerancji cyklosporyny lub oporności na cyklosporynę.*

*Konsultant krajowy w dziedzinie nefrologii zaproponował obecnie zmianę opisu obu problemów zdrowotnych. Jak wyjaśnił, zgodnie ze współczesnym rozumieniem idiopatycznego zespołu nerczycowego powinno się uszczegółowić to pojęcie jako zespół nerczycowy sterydozależny, sterydooporny i często nawracający. Z kolei sformułowanie „toczniove zapalenie nerek – w przypadku nietolerancji cyklosporyny lub oporności na cyklosporynę” należy zmienić na: nefropatia toczniowa/toczniove zapalenie nerek – w przypadku nietolerancji, przeciwwskazań lub oporności na inne metody leczenia.*

*W wyniku wykonanego przeglądu odnaleziono badanie RWD Mosafa-Ahmed 2019, w którym oceniano skuteczność stosowania tacrolimusu w zespole nerczycowym po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia. Spośród 120 włączonych do tego badania RWD pacjentów 15 stosowało tacrolimus po otwierdzeniu sterydooporności, niepowodzeniu stosowania cyklosporyną A oraz mykofenolanem mofetylu. Stwierdzono, że 8 z 15 pacjentów uzyskało całkowitą remisję choroby, a 3 kolejnych uzyskało częściową remisję. Nie raportowano żadnych poważnych działań niepożądanych.*

W ramach odnalezionych meta-analiz sieciowych Von Groote 2021 oraz Hodson 2022 (przeeglądy Cochrane) nie stwierdzono IS różnic w skuteczności leczenia zespołu nerczycowego między tacrolimusem a cyklosporyną A + sterydy oraz między tacrolimusem a rytuksymabem. W Van Groote 2021 stwierdzono IS różnice na korzyść krótkotrwałego stosowania względem długotrwałego stosowania tacrolimusu. W badaniach RCT Mathew 2022 oraz Wang 2022 oceniano skuteczność rytuksymabu względem tacrolimusu. W badaniu Mathew 2022 nie stwierdzono non-inferiority rytuksymabu względem tacrolimusu, w Wang 2022 stwierdzono natomiast IS różnice na korzyść rytuksymabu względem tacrolimusu pod względem częstości osiągnięcia rocznego przeżycia wolnego od nawrotów choroby. Badania Jin 2022, Agrwal 2022 oraz Mishra 2022 były badaniami RWD, w których skupiano się ocenie stosowania tacrolimusu (oraz innych terapii immunosupresyjnych) w zespole nerczycowym. W badaniach tych stwierdzono, że poziom remisji choroby w grupach stosujących tacrolimus jest na poziomie 75%-90%. W badaniu prospektywnym Chen 2020 stwierdzono, że stosowanie tacrolimusu w sterydoopornym zespole nerczycowym wiąże się z 96% częstością utrzymania remisji choroby (częściowej lub całkowitej).

Do raportu włączono też 4 meta-analizy sieciowe i 1 badanie RCT opisujące skuteczność stosowania tacrolimusu w toczniowym zapaleniu nerek. W ramach badania Shin 2022, będącego przeglądem meta-analiz sieciowych typu umbrella, stwierdzono, że stosowanie tacrolimusu w skojarzeniu z GKS w porównaniu do stosowania CYC+GKS wiązało się otrzymaniem większej częstości remisji choroby. Także w grupach stosujących terapię skojarzoną tacrolimus z mykofenolanem mofetylu i z kortykosteroidami stwierdzono większą częstość otrzymywanej odpowiedzi na leczenie niż w grupie stosującej cyklofosfamid i kortykosteroidy. Tacrolimus wykazywał najwyższą skuteczność spośród wszystkich ocenianych substancji immunosupresyjnych. Zgodnie z opisanymi w raporcie 3 meta-analizami terapie skojarzone z tacrolimusem oraz monoterapia tacrolimusem (w porównaniu do innych monoterapii immunosupresyjnych) wiązały się z najwyższymi prawdopodobieństwami bycia najlepszą terapią w aspekcie osiągnięcia remisji choroby (całkowitej i częściowej). Tacrolimus odznaczał się również jednym z najniższych odsetków występowania zakażeń spośród ocenianych terapii. W ramach badania RCT Pal 2023 porównywano skuteczność stosowania dożylnego cyklofosfamidu w porównaniu do terapii skojarzonej TAC+AZA+GKS. Nie stwierdzono IS różnic pomiędzy grupami. W grupie stosującej tacrolimus w skojarzeniu stwierdzono całkowitą remisję choroby na poziomie 66%, a łączną remisję choroby (całkowita lub częściowa) w grupie TAC stwierdzono u 38 z 44 ocenianych pacjentów.

Odnaleziono łącznie 6 wytycznych klinicznych – po 3 dotyczące obu problemów zdrowotnych. W polskich wytycznych PTNFD 2022 dotyczących postępowania z dziećmi z zespołem nerczycowym przedstawiono zalecane dawkowanie

*tacrolimusu. W wytycznych IPNA 2023 dotyczących diagnostyki i leczenia dzieci ze steroidowrażliwym zespołem nerczycowym zalecono stosowanie tacrolimusu w celu osiągnięcia stężenia minimalnego leku we krwi. Rekomendacje KIDGO 2021 w sprawie praktyki klinicznej w chorobach kłębuszków nerkowych zalecają cyklosporynę lub tacrolimus jako terapię inicjującą drugiego rzutu u dzieci ze steroidoopornym zespołem nerczycowym. W leczeniu często nawracających lub steroidozależnych zmian minimalnych zaleca się cyklofosfamid, rytuksymab, inhibitory kalcyneuryny lub analogi kwasu mykofenolowego. U dorosłych ze steroidoopornym pierwotnym szklawiejącym zapaleniem kłębuszków nerkowych (FSGS) zaleca się podawanie cyklosporyny lub tacrolimusu przez co najmniej 6 miesięcy. Pacjenci, u których zaobserwowano reakcję na leczenie inhibitorami kalcyneuryny, powinni otrzymywać je przez co najmniej 12 miesięcy w celu zminimalizowania ryzyka nawrotów.*

*W wytycznych KIDGO 2024 przedstawiono zalecenia dotyczące terapii inicjującej w aktywnym toczniowym zapaleniu nerek klasy III/IV – MPAA i inhibitor kalcyneuryny, gdy czynność nerek nie jest poważnie zaburzona. Dodatkowo przedstawiono zalecenia praktyczne dotyczące początkowego leczenia immunosupresyjnego, terapii podtrzymującej oraz leczenia w okresie ciąży. Rekomendacje EULAR 2023 zalecają, by u pacjentów z aktywnym proliferatywnym toczniowym zapaleniem nerek rozważyć terapię skojarzoną belimumabem (z cyklofosfamidem lub mykofenolanem) lub inhibitorami kalcyneuryny (zwłaszcza woklosporyną lub tacrolimusem w skojarzeniu z mykofenolanem). Hiszpańskie wytyczne GLOSEN 2023 zawierają zalecenia dotyczące leczenia inicjującego i podtrzymującego w toczniowym zapaleniu nerek klasy III/IV ± V oraz oddzielne zapisy dla leczenia inicjującego toczniowego zapalenia nerek klasy V (nefropatia błoniasta).*

### Główne argumenty decyzji

*Wyniki dowodów naukowych odnalezionych w ramach aktualizacji wyszukiwania są spójne z wnioskami z poprzedniego raportu, a odnalezione wytyczne są spójne z poprzednio przywołanymi rekomendacjami. Rada Przejrzystości uznaje wobec tego, że refundacja leków zawierających substancję czynną tacrolimus powinna być kontynuowana. Rada nie zgłasza uwag wobec modyfikacji brzmienia obu wskazań zaproponowanej przez konsultanta krajowego w dziedzinie nefrologii.*

### **Tryb wydania opinii**

Opinię wydano na podstawie art. 40 ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2022 r., poz. 2561 z późn. zm.), w zw. z art. 31s ust. 6 pkt 5 ustawy z 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych

(Dz. U. z 2023 r., poz. 2555 z poz. 826), z uwzględnieniem opracowania na potrzeby oceny zasadności dalszego finansowania leków zawierających daną substancję czynną we wskazaniach innych niż wymienione w Charakterystyce Produktu Leczniczego nr: OT.422.1.1.2024 (Aneks do opracowania nr: OT. 4221.46.2022) „Takrolimus we wskazaniach: • zespół nerczycowy sterydozależny/zespół nerczycowy sterydooporny/zespół nerczycowy nawracający - w przypadku nietolerancji cyklosporyny lub oporności na cyklosporynę • nefropatia toczniowa/toczniove zapalenie nerek - w przypadku nietolerancji, przeciwwskazań lub oporności na inne metody leczenia”; data ukończenia: 01.02.2024 r.