Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

Takrolimus

we wskazaniach:

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

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

Opracowanie nr: OT.422.1.1.2024
(Aneks do opracowania nr: OT. 4221.46.2022)

Data ukończenia: 1 lutego 2024 r.

Wykaz skrótów

ACEI	Inhibitory konwertazy angiotensyny
ACR	American College of Rheumatology
Agencja, AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AHRQ	Agency for Healthcare Research and Quality
AZA	Azatiopryna
BAPN	British Association for Paediatric Nephrology
CADTH	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
CAR	Caring for Australasians with Renal Impairment
CBM	China Biomedicine Database
CCT	Kontrolowana próba kliniczna (ang. *controlled clinical trial*)
CD	Cena detaliczna
CENTRAL	Cochrane Central Register of Controlled Trials
CHB	Cena hurtowa brutto
ChiCTR	Chinese Clinical Trial Registry
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	Przedział ufności (ang. *confidence interval*)
CNI	Inhibitory kalcyneuryny (ang.*calcineurin inhibitors*)
CNKI	China National Knowledge Infrastructure
CR	Całkowita remisja (ang. complete remission)
CsA	Cyklosporyna
CYC	Cyklofosfamid
eGFR	Szacunkowy współczynnik filtracji kłębuszkowej (ang. *estimated glomerular filtration rate*)
ELNT	Euro-Lupus NephritisTrial
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. *European Medicines Agency*)
ERBP	European Renal Best Practice
ESKD	Końcowe stadium choroby nerek
ESRD	Schyłkowa niewydolność nerek (ang. *end-stage renal disease*)
EULAR	European League Against Rheumatism
FDA	Agencja Żywności i Leków (ang. Food and Drug Administration)
FRNS	Często nawracająca postać zespołu nerczycowego
FSGS	Szkliwiejące zapalenie kłębuszków nerkowych (ang. *focal segmental glomerulosclerosis*)
GEAS	Systemic autoimmune disease group
GFR	Współczynnik przesączania kłębuszkowego (ang. *glomerular filtration rate*)
GKS	Glikokortykosteroidy
HAS	Haute Autorité de Santé
HKU	The University of Hong Kong
i.v.	Podanie dożylne (ang. *intravenous*)
ICTRP	International Clinical Trials Registry Platform
IgG1	Immunoglobulina G podklasy G1
IMPDH	Dehydrogenaza inozynomonofosforanu

INS	Idiopatyczny zespół nerczycowy (ang. *idiopathic nephrotic syndrome*)
ISN	International Society of Nephrology
IV	(lek podawany) dożylnie
IZN	Idiopatyczny zespół nerczycowy
KCE	Belgian Health Care Knowlegde Centre
KDIGO	Kidney Disease Improving Global Outcomes
KDOQ	The National Kidney Foundation Kidney Disease Outcomes Quality Initiative
Lek	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz. U. z 2001 r. Nr 126, poz. 1381, z późn. zm.)
LN	Toczniowe zapalenie nerek (ang. *lupus nephritis*)
m.c.	Masa ciała
MCD	Zmiana minimalna (ang. *minimal change disease*)
MesPGN	Mesangialno rozplemowe kłębuszkowe zapalenie nerek (ang. *mesangial proliferative glomerulonephritis)*
MMF	Mykofenolan mofetylu
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NHL	Chłoniaki nieziarniczne
NHMRC	National Health and Medical Research Council
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NIH	Narodowy Instytut Zdrowia (ang. *National Institute of Health*)
NS	Zespół nerczycowy (ang. nephrotic syndrome)
NT	Nefropatia toczniowa
NZGG	New Zealand Guidelines Group
p.o.	Podanie doustne (*łac. per os*)
PBAC	Pharmaceutical Benefits Advisory Committee
PLN	Proliferacyjne toczniowe zapalenie nerek (ang. *proliferative lupus nephritis*)
PML	Postępująca wieloogniskowa leukoencefalopatia
PO	Poziom odpłatności
PR	Częściowa remisja (ang. partial remission)
RR	Ryzyko względne (ang. *relative risk*)
RTX	rytuksymab
RWD	Real world data
SCr	Stężenie kreatyny we krwi
SDNS	Steroidozależny zespół nerczycowy (ang. *steroid dependent nephrotic syndrome*)
SEMI	Spanish Society of Internal Medicine
SEN	Spanish Society of Nephrology
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
SLE	Toczeń rumieniowaty układowy (ang. s*ystemic lupus erythematosus*)
SRNS	Steroidooporny zespół nerczycowy (ang. *steroid resistant nephrotic syndrome*)
SSNS	Steroidozależny zespół nerczycowy (ang. *steroid sensitive nephrotic syndrome*)
TAC	Takrolimus

Technologia	technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42a ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
TZN	Toczniowe zapalenie nerek
UCZ	Urzędowa cena zbytu
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Ustawa o refundacji	ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2015 r., poz. 345.)
Ustawa o świadczeniach opieki zdrowotnej	„Wytyczne oceny technologii medycznych” wprowadzone Zarządzeniem Prezesa Agencji nr 1/2010 z dnia 4 stycznia 2010 r., stanowiące podsumowanie uznawanych przez społeczność międzynarodową wymagań dotyczących przeprowadzania oceny świadczeń opieki zdrowotnej
WDŚ	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
WLF	Wysokość limitu finansowania

Spis treści

1. Przedmiot i historia zlecenia ... 6
2. Rekomendacje kliniczne ... 8
3. Wskazanie dowodów naukowych ... 13
3.1. Idiopatyczny zespół nerczycowy ... 13
3.1.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych ... 13
3.1.2. Opis badań włączonych do analizy ... 13
3.1.3. Wyniki badań włączonych do przeglądu ... 14
3.2. Toczniowe zapalenie nerek ... 20
3.2.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych ... 20
3.2.2. Opis badań włączonych do analizy ... 20
3.2.3. Wyniki badań włączonych do przeglądu ... 21
3.3. Podsumowanie ... 24
4. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców ... 25
4.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce ... 25
4.2. Wydatki na finansowanie ocenianej technologii ze środków publicznych w Polsce ... 25
5. Źródła ... 26
6. Załączniki ... 27
6.1. Wykaz leków zawierających ocenianą substancję czynną finansowanych ze środków publicznych w ramach ocenianego wskazania ... 27
6.2. Strategia wyszukiwania publikacji ... 27
6.3. Wyniki analizy SUCRA z badania Jiang 2023 ... 33

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 2023 r., poz. 826 z późn. zm.) niniejsze opracowanie stanowi aneks do opracowania nr OT.4221.46.2022, na podstawie którego została wydana Opinia Rady Przejrzystości nr 147/2022. 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,

a także oceny zmiany zapisu wskazania określonego w zleceniu MZ zawartego w piśmie PLR.4506.2.2023.EL z dnia 10 stycznia 2024 r. W zleceniu zmieniono (względem wcześniejszych raportów Agencji) opisy problemów zdrowotnych na:

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

Wprowadzone zmiany mogą prowadzić do poszerzenia populacji docelowej, w związku z czym w ramach aktualizacji dowodów naukowych, nie ograniczano się do aktualizacji wyszukiwania z poprzedniego raportu, lecz przeprowadzono nowe strategie wyszukiwania (patrz rozdz. 6.2) oraz uwzględniono szerszy zakres dowodów (od 01.01.2020).

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 11 grudnia 2023 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 stycznia 2024 r. w ww. wskazaniach pozarejestracyjnych 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,
- Cidimus, kaps. twarde, 0,5mg, 30 szt., GTIN: 05909990783489,
- Cidimus, kaps. twarde, 1mg, 30 szt., GTIN: 05909990783571,
- Cidimus, kaps. twarde, 5mg, 30 szt., GTIN: 05909990783533,
- 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,

Szczegółowe zestawienie ww. produktów przedstawiono w rozdz. 6.1.

2. Rekomendacje kliniczne

W dniu 24 stycznia 2024 r. przeprowadzono wyszukiwanie, którego celem było zaktualizowanie informacji dotyczących wytycznych praktyki klinicznej opisanych w opracowaniu AOTMiT z 2022 roku (raport nr: OT.4221.46.2022).

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 łącznie 6 wytycznych klinicznych, dla wskazań:

- zespół nerczycowy sterydozależny/zespół nerczycowy sterydooporny/zespół nerczycowy nawracający - w przypadku nietolerancji cyklosporyny lub oporności na cyklosporynę - PTNFD 2022, IPNA 2023, KIDGO 2021;
- nefropatia toczniowa/toczniowe zapalenie nerek - w przypadku nietolerancji, przeciwwskazań lub oporności na inne metody leczenia - KDIGO 2024, EULAR 2023, GLOSEN 2023.

Zespół nerczycowy

W wytycznej PTNFD 2022 przedstawiono zalecane dawkowanie **takrolimusu**. W wytycznej IPNA 2023 przedstawiono rekomendacje: Zalecane jest stosowanie **takrolimusu** w dawce początkowej 0,1-0,2 mg/kg/dzień (maksymalna dawka 10 mg) w dwóch dawkach (co 12 godzin) w celu osiągnięcia stężenia minimalnego leku we krwi, wynoszącego 3-7 ng/ml. Dodatkowo przedstawiono informacje na temat bezpieczeństwa i monitorowania leczenia. W wytycznej KIDGO 2021 przedstawiono następujące rekomendacje:

- Zalecanym leczeniem dla dzieci ze steroidoopornym zespołem nerczycowym jest cyklosporyna lub **takrolimus** jako terapia inicjująca drugiego rzutu.
- W leczeniu często nawracających/steroidozależnych zmian minimalnych (MCD, ang. Minimal change disease) zaleca się cyklofosfamid, rytuksymab, **CNI** lub analogi kwasu mykofenolowego (MPAA), zamiast monoterapii prednizonem lub braku leczenia.
- W przypadku dorosłych ze steroidoopornym pierwotnym FSGS zaleca się podawanie cyklosporyny lub **takrolimusu** przez ≥6 miesięcy zamiast kontynuowania monoterapii glikokortykosteroidami lub zaniechania leczenia.
- Dorośli z steroidoopornym pierwotnym FSGS, u których zaobserwowano reakcję na leczenie **CNI**, powinni otrzymywać **CNI** przez co najmniej co najmniej 12 miesięcy w celu zminimalizowania ryzyka nawrotów.

Nefropatia toczniowa/toczniowe zapalenie nerek

W wytycznej KIDGO 2024 przedstawiono następujące zalecenia:

- dotyczące terapii inicjującej w aktywnym toczniowym zapaleniu nerek klasy III/IV: MPAA i **inhibitor kalcyneuryny (CNI)**, kiedy czynność nerek nie jest poważnie zaburzona (np. wielkość przesączania kłębuszkowego w nerkach [eGFR] ≤45 ml/min/1,73 m^2);

Dodatkowo w dokumencie przedstawiono zalecenia praktyczne (ang. Practice Point) dotyczące początkowego leczenia immunosupresyjnego, terapii podtrzymującej w toczniowym zapaleniu nerek klasy III/IV oraz leczenia w okresie ciąży.

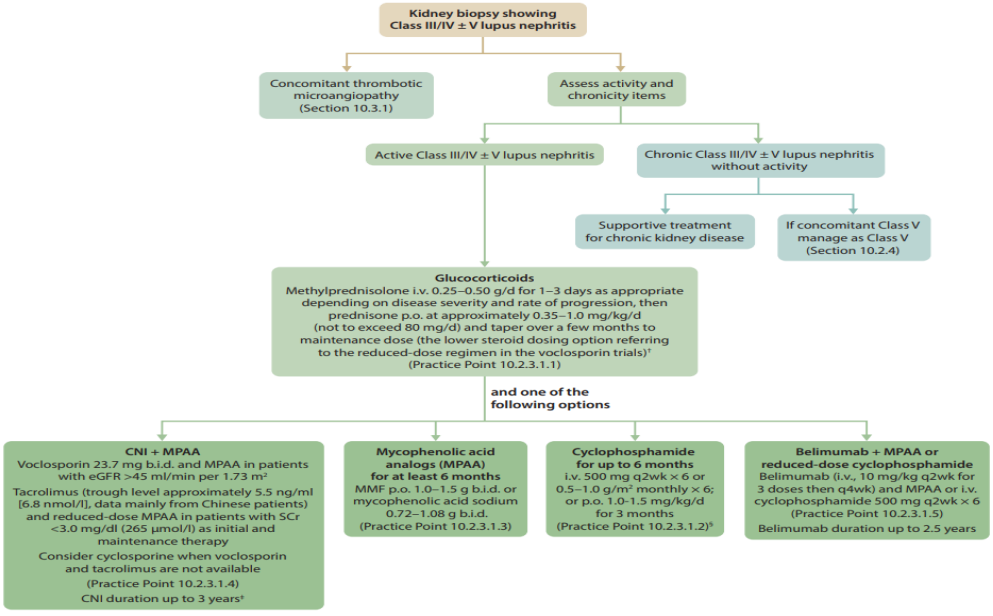
W wytycznej EULAR 2023 przedstawiono następujące zalecenie: Pacjenci z aktywnym proliferatywnym toczniowym zapaleniem nerek powinni otrzymywać dożylnie niską dawkę cyklofosfamidu - dawkowanie EuroLupus lub mykofenolanu i glukokortykoidów (metylkoprednizol podany pulsacyjnie, a następnie niska dawka doustnie). Należy rozważyć terapię skojarzoną belimumabem (z cyklofosfamidem lub mykofenolanem) lub inhibitorami kalcyneuryny (zwłaszcza woklosporyną lub **takrolimusem** w skojarzeniu z mykofenolanem).

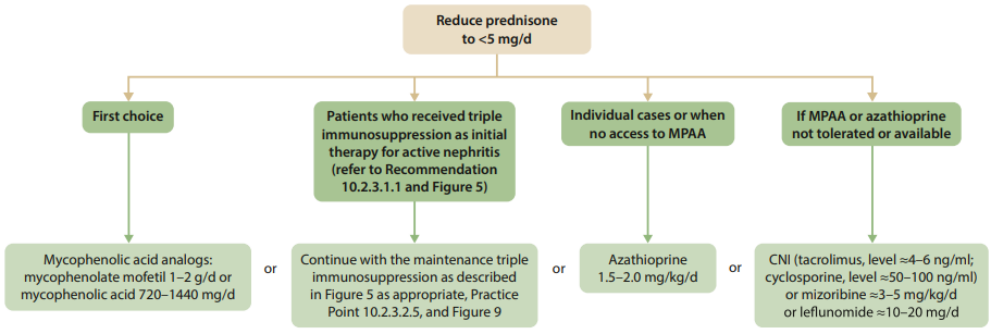
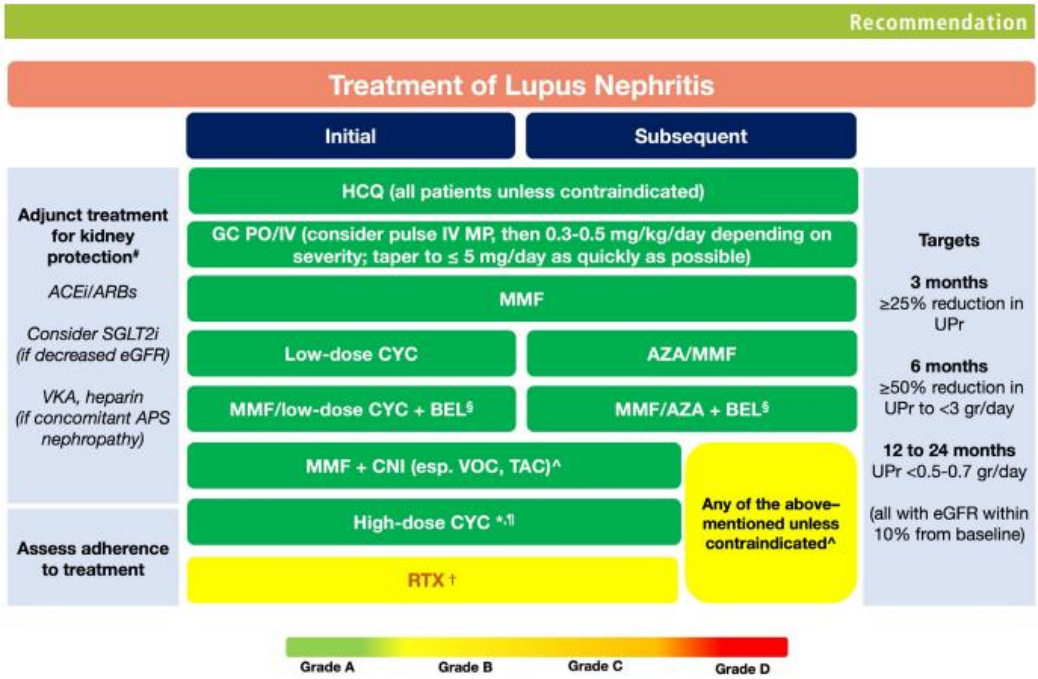
W wytycznej GLOSEN 2023 przedstawiono zalecenia dot. dotyczy leczenia inicjującego i podtrzymującego wtoczniowym zapaleniu nerek klasy III/IV ± V oraz oddzielne zapisy dla leczenia inicjującego toczniowego zapalenia nerek klasy V (nefropatia błoniasta).

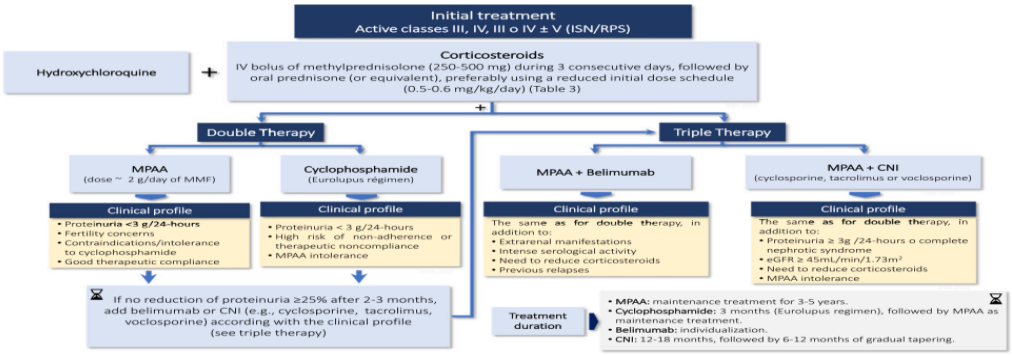
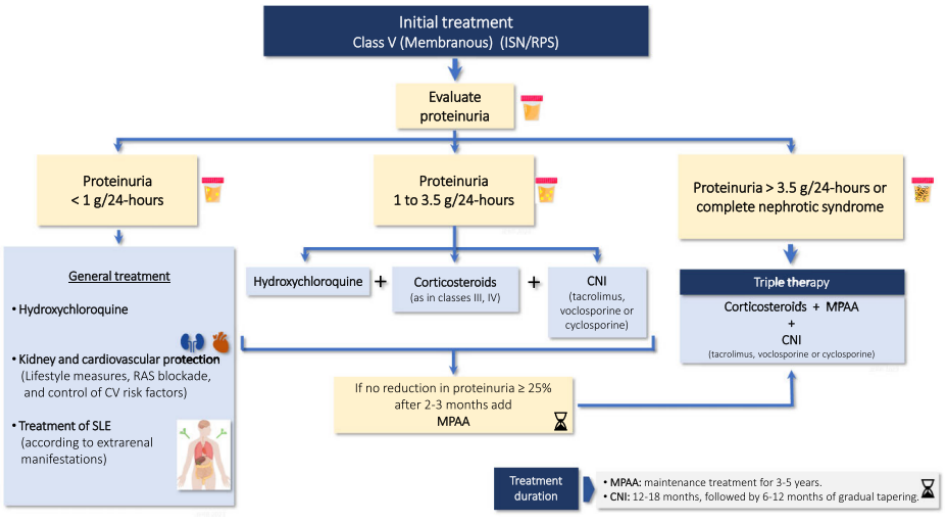
Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 1. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Rekomendowane interwencje	
Zespół nerczycowy	
PTNFD 2022 (Polska)	**Wytyczna dotyczy postępowania z dziećmi z zespołem nerczycowym.** U dzieci przewlekle leczonych kortykosteroidami z powodu steroidozależnego NS lub często nawracającego NS poszukuje się innych metod leczenia w celu zmniejszenia dawki kortykosteroidów, lub zapewnienia alternatywnego sposobu utrzymania remisji. **Inhibitory kalcyneuryny** zastępują kortykosteroidy w podtrzymywaniu remisji NS. W wytycznej przedstawiono następujące zalecenia dot. sugerowanych dawek CNI: • **takrolimus (TAC)** — 0,1 mg/kg/d w dwóch podzielonych dawkach [2D], w trakcie podawania leku należy kontrolować jego poziom we krwi [2C]. • cyklosporyna A (CsA) – od 4 do 6 mg/kg/d w dwóch podzielonych dawkach, w trakcie podawania leku należy kontrolować jego poziom we krwi [1A] *Siła zaleceń i poziom dowodów:* *Siła rekomendacji:* *1 - większość pacjentów powinno otrzymać rekomendowane leczenie;* *2 - działanie można realizować w zależności od potrzeb i preferencji pacjenta;* *Bez kategorii – rekomendacje oparte na nieformalnych obserwacjach, a nie na opublikowanych dowodach naukowych.* *Poziom dowodów naukowych:* *A – randomizowane badania kliniczne, B – nierandomizowane badania kliniczne, C – opisy serii przypadków, D – opinia eksperta.*
IPNA 2023 (Międzynarodowa)	**Wytyczna dotyczy diagnostyki i leczenia dzieci ze steroidowrażliwym zespołem nerczycowym.** Zalecane jest stosowanie **takrolimusu** w dawce początkowej 0,1-0,2 mg/kg/dzień (maksymalna dawka 10 mg) w dwóch dawkach (co 12 godzin) w celu osiągnięcia stężenia minimalnego leku we krwi, wynoszącego 3-7 ng/ml (stopień C, umiarkowane zalecenie). Toksyczność **takrolimusu**: Wśród działań niepożądanych związanych ze stosowaniem **takrolimusu** należy zwrócić uwagę na możliwość wystąpienia cukrzycy *de novo*. Zaznaczono konieczność zachowania ostrożności w przypadku pacjentów, u których w wywiadzie rodzinnym stwierdzono cukrzycę lub występują czynniki ryzyka rozwinięcia się zaburzeń związanych z tolerancją glukozy (np. otyłość). Zaobserwowano również występowanie śródmiąższowego zwłóknienia nerek u pacjentów (w jednym raporcie opisano związek pomiędzy podwyższonym poziomem **takrolimusu** i występowaniem śródmiąższowego zwłóknienia nerek). Terapia monitorowana stężeniem leku we krwi (TDM, ang. therapeutic drug monitoring): Wymagane jest dopasowanie dawkowania leku poprzez monitorowanie jego stężenia we krwi. U dzieci z SSNS bezpieczne i skuteczne dawkowanie, oraz sposób podawania **takrolimusu** nie zostały jeszcze ustalone. Sugerowane dawkowanie i poziomy stężenia leku we krwi są ekstrapolowane na podstawie danych dotyczących biorców przeszczepu nerki. *Poziom dowodów:* *A - interwencja: dobrze zaprojektowane i przeprowadzone badania, metaanalizy na odpowiednich populacjach; diagnoza: niezależne badania o najwyższych standardach na odpowiednich populacjach.* *B - próby lub badania diagnostyczne z niewielkimi ograniczeniami; na podstawie spójnych wyników wielu badań obserwacyjnych.* *C - pojedyncze lub kilka badań obserwacyjnych, lub wiele badań z niespójnymi wynikami lub znacznymi ograniczeniami.* *D - opinia eksperta, opisy przypadków, wnioskowanie na podstawie wcześniejszych doświadczeń.*

KDIGO 2021 (Świat)	**<u>Wytyczna dotyczy praktyki klinicznej w chorobach kłębuszków nerkowych (ang. Glomerular diseases).</u>** <u>Poniższe zalecenia dotyczą leczenia steroidoopornego zespołu nerczycowego u dzieci:</u> Zalecanym leczeniem dla dzieci ze steroidoopornym zespołem nerczycowym jest cyklosporyna lub **takrolimus** jako terapia inicjująca drugiego rzutu (1C). <u>Poniższe zalecenia dotyczą leczenia rzadkich nawrotów glukokortykoidami:</u> W leczeniu często nawracających/steroidozależnych zmian minimalnych (MCD, ang. Minimal change disease) zaleca się cyklofosfamid, rytuksymab, **CNI** lub analogi kwasu mykofenolowego (MPAA), zamiast monoterapii prednizonem lub braku leczenia (1C). <u>Poniższe zalecenia dotyczą leczenia osób dorosłych ze steroidoopornym pierwotnym segmentowym stwardnieniem kłębuszków nerkowych:</u> 1. W przypadku dorosłych ze steroidoopornym pierwotnym FSGS zaleca się podawanie cyklosporyny lub **takrolimusu** przez ≥6 miesięcy zamiast kontynuowania monoterapii glukokortykosteroidami lub zaniechania leczenia (1C). 2. Dorośli z steroidoopornym pierwotnym FSGS, u których zaobserwowano reakcję na leczenie **CNI**, powinni otrzymywać **CNI** przez co najmniej co najmniej 12 miesięcy w celu zminimalizowania ryzyka nawrotów. *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.* *A – wysokiej jakości dowody naukowe, B – umiarkowanej jakości, C – niskiej jakości, D – bardzo niskiej jakości.*
Toczniowe zapalenie nerek	
KDIGO 2024 (Świat)	**<u>Wytyczna dotyczy praktyki klinicznej dla postępowania w toczniowym zapaleniu nerek (ang. Lupus nephritis).</u>** <u>Poniższe zalecenia dotyczą terapii inicjującej w aktywnym toczniowym zapaleniu nerek klasy III/IV</u> 1. Zalecane jest leczenie glukokortykoidami z jednym z poniższych: • analogi kwasu mykofenolowego (MPAA) (1B) lub • cyklofosfamid podawany dożylnie w małych dawkach (1B) lub • MPAA i **inhibitor kalcyneuryny (CNI)**, kiedy czynność nerek nie jest poważnie zaburzona (np. wielkość przesączania kłębuszkowego w nerkach [eGFR] ≤45 ml/min/1,73 m^2) (1B). Dodatkowo w dokumencie przedstawiono zalecenia praktyczne (ang. Practice Point): Początkowe leczenie schematem immunosupresyjnym obejmującym **CNI** (woklosporynę, **takrolimus** lub cyklosporynę) może być preferowane u pacjentów ze względnie zachowaną czynnością nerek i białkomoczem nerczycowym, prawdopodobnie spowodowanym rozległym uszkodzeniem podocytów. Może być również preferowane u pacjentów, którzy nie tolerują standardowej dawki MPAA, lub którzy nie mogą lub nie chcą stosować schematów opartych na cyklofosfamidzie. U pacjentów którzy stosowali potrójne schematy immunoterapii, które uwzględniały belimumab i **CNI** dodane do standardowej immunoterapii, mogą kontynuować leczenia w fazie podtrzymującej z pomocą potrójnej immunoterapii. Jeżeli u pacjenta, w ramach terapii podtrzymującej nie można zastosować leków z grupy MPAA lub azatiopryny, należy rozważyć zastosowanie: CNI, mizorybiny lub leflunomidu. <u>Ciąża u pacjentów z toczniowym zapaleniem nerek, zalecenia praktyczne (ang. Practice Point):</u> Glukokortykoidy, hydroksychlorochina, azatiopryna, **takrolimus** i cyklosporyna są uznawane za bezpieczne leczenie immunosupresyjne w trakcie ciąży.  **Rysunek 1. Rekomendowane podejście do terapii inicjującej w aktywnym toczniowym zapaleniu nerek klasy III/IV.** Ostrożność jest uzasadniona gdy **inhibitory kalcyneuryny (CNI)** są stosowane u pacjentów ze znacząco osłabioną czynnością nerek, ze względu na zwiększoną podatność na poważne konsekwencje wynikające z nefrotoksyczności CNI.

	Poniższe zalecenie dotyczy terapii podtrzymującej w toczniowym zapaleniu nerek klasy III/IV Pacjenci leczeni potrójnymi schematami immunosupresyjnymi, obejmującymi belimumab lub **CNI** jako dodatek do standardowej terapii immunosupresyjnej, mogą kontynuować leczenie potrójnym schematem immunosupresyjnym jako leczenie podtrzymujące.  ***Rysunek 2. Rekomendowane podejście do terapii podtrzymującej w toczniowym zapaleniu nerek klasy III/IV.*** *Przedstawione powyżej stężenia terapeutyczne pochodzą z literatury obejmującej pacjentów po przeszczepach. Do pacjentów z toczniowym zapaleniem nerek należy podejść indywidualnie, z uwzględnieniem toksyczności terapii.* *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.* *A – wysokiej jakości dowody naukowe, B – umiarkowanej jakości, C – niskiej jakości, D – bardzo niskiej jakości.*
EULAR 2023 (Europa)	**Wytyczna dotyczy praktyki klinicznej w leczeniu tocznia rumieniowatego układowego (ang. systemic lupus erythematosus).** Pacjenci z aktywnym proliferatywnym toczniowym zapaleniem nerek powinni otrzymywać dożylnie niską dawkę cyklofosfamidu - dawkowanie EuroLupus (1a/A) lub mykofenolanu (1a/A) i glukokortykoidów (metylkoprednizol podany pulsacyjnie, a następnie niska dawka doustnie). Należy rozważyć terapię skojarzoną belimumabem (z cyklofosfamidem lub mykofenolanem (1b/A)) lub inhibitorami kalcyneuryny (zwłaszcza woklosporyną lub **takrolimusem** w skojarzeniu z mykofenolanem, (1b/A)). Ogólna zgodność dla tego zalecenia wyniosła 92,8%, przy średniej (SD) LoA (poziom zgodności, ang. Level of agreement) wynoszącej 9,36 (1,06). [Informacje na podstawie głosowania ekspertów].  ***Rysunek 3 Schematy leczenia toczniowego zapalenia nerek. Na rysunku schematy nie zostały uporządkowane względem preferencji.*** *^CNI należy podawać w skojarzeniu z MMF.* *Poziom i jakość dowodów naukowych:* *A - spójne badania poziomu 1* *B - spójne badania poziomu 2 lub 3, bądź ekstrapolacje z badań poziomu 1* *C - badania poziomu 4 lub ekstrapolacje z badań poziomu 2, lub 3* *D - dowody poziomu 5 lub niespójne/niejednoznaczne badania dowolnego poziomu* https://www.cebm.ox.ac.uk/resources/levels-of-evidence/oxford-centre-for-evidence-based-medicine-levels-of-evidence-march-2009

GLOSEN 2023 (Hiszpania)	**<u>Wytyczna dotyczy diagnostyki i leczenia toczniowego zapalenia nerek.</u>** <u>Poniższe zalecenie dotyczy leczenia inicjującego w toczniowym zapaleniu nerek klasy III/IV ± V</u> U pacjentów z białkomoczem >3 g/24h lub całkowitym zespołem nerczycowym, a jednocześnie spełniającymi warunek: dobra zgodność terapeutyczna, obawy dotyczące niepłodności lub przeciwwskazania/nietolerancja cyklofosfamidu, zalecane jest stosowanie wstępnej potrójnej terapii immunosupresyjnej za pomocą kortykosteroidów + MPAA + **CNI** (cyklosporyna, **takrolimus**, woklosporyna), pod warunkiem, że eGFR wynosi ≥45 ml/min/1,73 m^2.  ***Rysunek 4. Leczenie inicjujące dla klas III/IV ± V.*** *Hydroksychlorochina (HCQ): dawka początkowa 4-5 mg/kg/dobę (maksymalnie 400 mg/dobę; jeśli eGFR <30 ml/min/1,73 m^2, nie przekraczać 200 mg na dobę). Analogi kwasu mykofenolowego (MPAA): dawka równoważna 2 g mykofenolanu mofetylu (MMF).* ***Takrolimus****: dawka początkowa 0,05-0,07 mg/kg/dobę, docelowy poziom we krwi 4-7ng/ml).* <u>Poniższe zalecenia dotyczą leczenia inicjującego w toczniowym zapaleniu nerek klasy V (nefropatia błoniasta)</u> 1. U pacjentów z białkomoczem w zakresie 1,0-3,5 g/24h zalecane jest podwójne leczenie immunosupresyjne kortykosteroidami i **CNI** (**takrolimus**, wokslosporyna, cyklosporyna). W przypadku gdy po 3-4 miesiącach leczenia nie została uzyskano zmniejszenia białkomoczu o co najmniej 25%, a zwłaszcza gdy współistnieje uporczywa aktywność immunologiczna, zaleca się dodanie MPAA. 2. U pacjentów z białkomoczem >3,5 g/24h lub całkowitym zespołem nerczycowym zalecane jest potrójne leczenie immunosupresyjne z kortykosteroidami, **CNI** (**takrolimus**, wokslosporyna, cyklosporyna) i MPAA.  ***Rysunek 5. Leczenie inicjujące dla klasy V.*** *HCQ: dawka początkowa 4-5 mg/kg/dobę (maksymalnie 400 mg na dobę; jeśli eGFR <30 ml/min/1,73 m^2, nie przekraczać 200 mg na dobę). MPAA: dawka równoważna 2 g MMF.* ***Takrolimus****: dawka początkowa 0,05-0,07 mg/kg/dobę, docelowe stężenie we krwi 4-7 ng/ml.* <u>Poniższe zalecenie dotyczy leczenia podtrzymującego w toczniowym zapaleniu nerek klasy III/IV ± V</u> U pacjentów z toczniowym zapaleniem nerek klasy V, leczonych początkowo kortykosteroidami i **CNI**, zmniejszenie dawki kortykosteroidów powinno być zgodne z zaleceniem: schemat niskich dawek kortykosteroidów w leczeniu podtrzymującym (np. prednizon w dawce 2,5-5 mg/dobę od szóstego miesiąca leczenia), jednak taki schemat musi być dostosowany do charakterystyki pacjenta. Odstawienie kortykosteroidów w miesiącu 18-24 jest zalecane u pacjentów z kliniczną i serologiczną remisja. W przypadku **CNI** zalecane jest 12- 18 miesięcy leczenia, a następnie stopniowe zmniejszanie dawki przez 6-12 miesięcy (lub 12-18 miesięcy u pacjentów z PR i znacznym białkomoczem). <u>Poniższe zalecenie dotyczy pacjentek w ciąży:</u> Należy unikać leków teratogennych lub potencjalnie szkodliwych. Kortykosteroidy, azatiopryna i **CNI** mogą zostać przepisane gdy wymagana jest immunosupresja podczas ciąży. *Poziom i jakość dowodów naukowych: nie przedstawiono.*

3. Wskazanie dowodów naukowych

3.1. Idiopatyczny zespół nerczycowy

3.1.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych

W związku z możliwym poszerzeniem zakresu populacji docelowej, wynikającym z wprowadzonych w zleceniu zmian opisów problemu decyzyjnego (inne definicje problemów zdrowotnych), w niniejszym opracowaniu uwzględniono szerszy zakres dowodów, niż w standardowych aktualizacjach przeglądów systematycznych. W raporcie uwzględniono publikacje wydane po 01.01.2020 r. (nie ograniczono się do publikacji wydanych po dacie wyszukiwania z raportu OT.4221.46.2022).

Wyszukiwanie przeprowadzono w dn. 24.01.2024 r. w bazach medycznych Medline (via PubMed), Embase (via Ovid) i Cochrane Library.

Poniżej przedstawiono kryteria włączenia badań do analizy:

Populacja: pacjenci z zespołem nerczycowym:

- nawrotowym,
- sterydozależnym,
- sterydoopornym

z nietolerancją cyklosporyny lub opornością na cyklosporynę.

W przypadku braku odnalezienia badań oceniających skuteczność stosowania **takrolimusu** po stwierdzeniu nietolerancji cyklosporyny lub oporności na cyklosporynę przedstawione zostaną badania dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa stosowania **takrolimusu** w zespole nerczycowym, niezależnie od nietolerancji lub oporności na cyklosporynę. Dotyczy to również odnalezienia badań wyższej jakości oceniających skuteczność i bezpieczeństwo stosowania **takrolimusu** w zespole nerczycowym, niezależnie od nietolerancji lub oporności na cyklosporynę.

Interwencja: takrolimus.

Komparator: nie ograniczano.

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

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

Inne: publikacje w języku angielskim i polskim, pełne teksty publikacji.

3.1.2. Opis badań włączonych do analizy

W ramach przeprowadzonego wyszukiwania, dotyczącego stosowania **takrolimusu** w leczeniu zespołu nerczycowego u pacjentów, u których zaobserwowano nietolerancję lub oporność na cyklosporynę odnaleziono jedno badanie RWD Mosafa-Ahmed 2019 w sterydoopornym i nawrotowym zespole nerczycowym. W związku z małą liczbą odnalezionych badań dotyczących skuteczności stosowania **takrolimusu** przy nietolerancji lub oporności na cyklosporynę, zdecydowano się przedstawić również 8 badań (RWD, RCT i meta-analizy sieciowe) skupiających się na ocenie skuteczności stosowania **takrolimusu** w zespole nerczycowym.

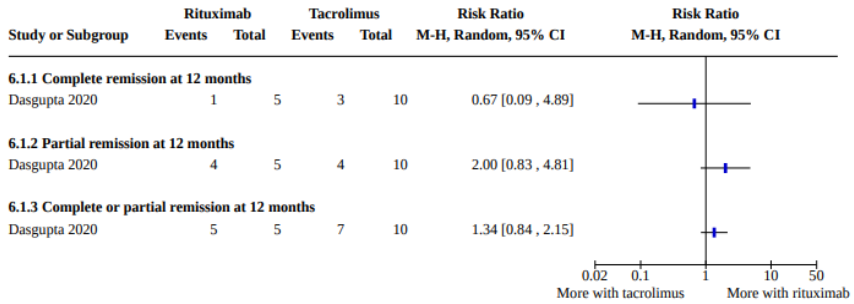
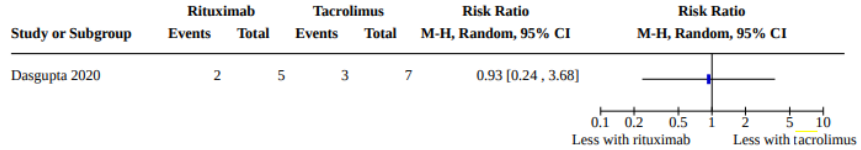
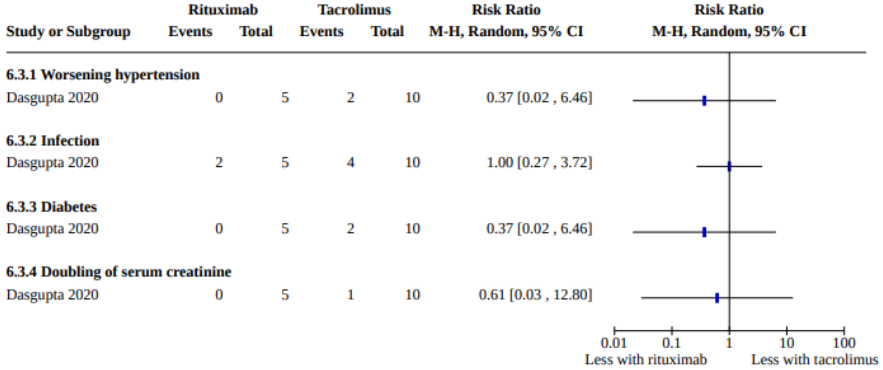
3.1.3. Wyniki badań włączonych do przeglądu

Badanie	Metodyka	Kryteria Selekcji	Wyniki i wnioski
Mostafa-Ahmed 2019 Źródło finansowania: brak	**Cel:** Ocena skuteczności stosowania **takrolimusu** jako terapii indukującej remisję w nawrotowym zespole nerczycowym, którego objawy pierwszy raz pojawiły się u pacjenta w okresie dziecięcym **Typ badania:** RWD dane zebrane z okresu 01.2011-03.2016	**Populacja:** Pacjenci leczeni **takrolimusem**, ze stwierdzonym nawrotowym zespołem nerczycowym, którego objawy pierwszy raz pojawiły się u pacjenta w okresie dziecięcym, po niepowodzeniu leczenia cyklosporyną, a następnie niepowodzeniu leczenia terapią skojarzoną CsA+MMF. **Interwencja:** TAC w początkowej dawce 0,1 mg/kg/dzień **Punkty końcowe:** Częstość uzyskania remisji choroby, bezpieczeństwo	**Wyniki:** Do badania włączono 120 pacjentów. 77 (64%) z nich odpowiedziało na leczenie, u 43 stwierdzono sterydooporność i podano im cyklosporynę. Następnie u 23 z tych pacjentów stwierdzono brak skuteczności terapii – do terapii dołączono mykofenolan mofetylu. Ostatecznie 15 pacjentów otrzymało **takrolimus** po niepowodzeniu terapii cyklosporyną A + MMF. U czterech pacjentów stwierdzono oporność na **takrolimus** – nie osiągnięto remisji choroby, trzech pacjentów uzyskało częściowa remisję choroby (definiowana jako stosunek ilości białka wydalanego z moczem względem poziomu kreatyniny większy niż 0,2 mg/mg, ale niższy niż 2 mg/mg). Pozostałych 8 (53,3%) pacjentów uzyskało całkowitą remisję choroby po 4 miesiącach leczenia. Mediana czasu obserwacji wynosiła 3 lata (zakres: 2,5-5), wszyscy pacjenci leczeni **takrolimusem** ukończyli roczną terapie bez wystąpienia poważnych działań niepożądanych. Najczęściej raportowanymi działaniami niepożądanymi w tej grupie były: biegunka (5 pacjentów), bóle brzucha (4 pacjentów) oraz zakażenia (3 pacjentów).
Von Groote 2021 Źródło finansowania: Brak informacji	**Cel:** Ocena bezpieczeństwa i skuteczności terapii immunosupresyjnych w populacji dorosłych pacjentów ze stwierdzoną pierwotną nefropatią błoniastą (PMN) lub zespołem nerczycowym **Typ badania:** Metaanaliza sieciowa **Przedział czasu objętego wyszukiwaniem:** do 1.04.2021 r.	**Populacja:** Dorośli (18 lat) ze stwierdzoną pierwotną nefropatią błoniastą i/lub zespołem nerczycowym **Interwencje:** Kortykosteroidy, substancje alkilujące, inhibitory kalcyneuryny (w tym **takrolimus**), sirolimus, mykofenolan mofetylu, syntetyczny hormon adrenokortykotropowy **Punkty końcowe:** Śmierć, stwierdzenie końcowego stadium choroby nerek (ESKD), całkowita lub częściowa remisja choroby Nawrót choroby, podwojenie wartości kreatyniny w surowicy, jakość życia, bezpieczeństwo **Typ włączonych badań:** RCT	**Włączone badania:** 65 badań RCT (3807 pacjentów), mediana wielkości populacji w badaniach: 57 (zakres: 9-190), mediana czasu obserwacji 26 msc, (zakres 6msc. – 12 lat). **Wnioski autorów przeglądu:** Poniżej opisane zostały wyniki wyłącznie dotyczące terapii, w ramach których stosowano **takrolimus**. Krótkotrwałe leczenie **takrolimusem** skojarzeniu z kortykosteroidami porównywano z długotrwałym leczeniem **takrolimusem** w skojarzeniu z kortykosteroidami. Porównanie wykonano na podstawie dwóch badań RCT. Stwierdzono IS wyższość krótkotrwałego stosowania **takrolimusu** względem długotrwałego stosowania **takrolimusu** w: Całkowita remisja choroby, RR=0,52 (95% CI: 0,28; 0,97) p=0,04; końcowe stężenie albuminy, MD=-6,40 (95% CI: -8,75; -4,05) p<0,001. Długotrwałe stosowanie wiązało się z IS niższą proteinurią, MD=1,70 (95% CI: 1,34; 2,06) p<0,001. Nie wykazano różnicy w punktach końcowych: śmierć, całkowita lub częściowa remisja choroby, częściowa remisja choroby, częstość nawrotu po całkowitej lub częściowej remisji choroby, bezpieczeństwo oraz stężenie kreatyniny w surowicy. Stosowanie cyklosporyny z kortykosteroidami porównywano ze stosowaniem **takrolimusu** z kortykosteroidami. Porównanie wykonano na podstawie 2 badań RCT. Nie wykazano IS różnic między dwoma schematami terapeutycznymi (oceniane PK: całkowita lub częściowa remisja choroby, całkowita remisja choroby, częściowa remisja choroby). Autorzy przeglądu stwierdzają, że jakość dowodów dotycząca **takrolimusu** jest niska i podkreślają potrzebę przeprowadzania dalszych badań oceniających skuteczność

			i bezpieczeństwo jego stosowania. Autorzy zaznaczają również wykazaną korzyść ze stosowania **takrolimusu** krótkookresowo.
Mathew 2022 Źródło finansowania: brak	**Cel:** Porównanie skuteczności rytuksymabu i **takrolimusu** w utrzymaniu remisji choroby w steroido-zależnym zespole nerczycowym (również nawracającym) **Typ badania:** RCT open-label, hipoteza: non-inferiority	**Populacja:** wiek 3-18 lat, stwierdzony zespół nerczycowy sterydozależny lub nawrotowy. **Interwencje:** **Takrolimus** podawany doustnie w dawce 0,1-0,2 mg/ kg m.c. Rytuksymab podawany dożylnie w dawce 375 mg/m^2 **Punkty końcowe:** Częstość remisji choroby po 1 roku obserwacji; Częstość nawrotów i nieskuteczności leczenia po 1 roku, czas do pierwszego nawrotu, skumulowana dawka przyjętego prednizolonu, częstość występowania i typy zdarzeń niepożądanych, parametry laboratoryjne	**Wyniki:** Do badania włączono 41 pacjentów – 20 w grupie TAC i 21 w grupie RTX. Wyniki dla populacji ITT były dostępne dla 40 pacjentów (20 vs. 20). 80% pacjentów było po niepowodzeniu terapii prednizolonem, lewamisolem i cyklofosfamidem, 25% po niepowodzeniu terapią mykofenolanem mofetylu. Po rocznej obserwacji trwałą remisję choroby stwierdzono u 11 (55%) pacjentów w grupie RTX oraz u 11 (55%) pacjentów w grupie TAC. Nie wykazano nie-gorszość RTX względem TAC. W grupie TAC 8 pacjentów miało po jednym nawrocie choroby, u jednego pacjenta z częstymi nawrotami stwierdzono późną steroido-oporność. W grupie RTX dwóch pacjentów miało po jednym nawrocie choroby, 7 pacjentów doświadczyło dwóch nawrotów choroby w ciągu 6 miesięcy (definiowane jako częste nawroty choroby). Niepowodzenie leczenia definiowano jako następstwo częstych nawrotów. Uwzględniając hipotezę non-inferiority, leczenie za pomocą RTX wiązało się z istotnie większym prawdopodobieństwem niepowodzenia leczenia niż w grupie TAC, RR=7 (95% CI: 0,95; 51,80), p=0,023. Niepowodzenie leczenia stwierdzano wcześniej w grupie TAC (w 5 msc w TAC vs. po 6 msc w RTX). Częstość nawrotów choroby w grupie RTX stwierdzono na poziomie 16 nawrotów w trakcie 18,8 pacjento-lat obserwacji oraz 10 nawrotów na 19,4 pacjento-lata obserwacji w grupie TAC (0,85 vs. 0,52 nawroty na rok). Po roku obserwacji częstość nawrotów na rok spadła o 3,3 (95% CI: 2,3; 4,3) w grupie RTX oraz o 4,2 (95% CI: 3,2; 5,2) w grupie TAC. Skumulowane dawki prednizolonu przyjęte przez pacjentów były zbliżone dla obu ramion badania. Najczęściej stwierdzanymi zdarzeniami niepożądanymi w grupie TAC były biegunka i/lub nieżyt żołądka (55 zdarzeń u 15 pacjentów), stwierdzono również 4 ostre uszkodzenia nerek. **Wnioski:** Nie potwierdzono hipotezy o non-inferiority stosowania RTX względem TAC. Nawroty w grupie otrzymującej **takrolimus** były związane z niską medianą minimalnych stężeń podawania leku, co wskazuje na potrzebę częstszego monitorowania stężeń leku i przestrzegania odpowiednich dawek, oszacowywanych za pomocą przeznaczonych ku temu kwestionariuszy. Ograniczeniem badania jest jego niewielka populacja, co zdaniem autorów uniemożliwiło wykazanie hipotezy non-inferiority rytuksymabu w utrzymywaniu remisji lub wykazaniu wyższości **takrolimusu** w zapobieganiu częstym nawrotom.
Wang 2022 Źródło finansowania: brak	**Cel:** Ocena skuteczności stosowania RTX, CYC lub TAC w nawrotowym lub steroido-zależnym zespole nerczycowym u dzieci **Typ badania:** RCT	**Populacja:** Dzieci, ze stwierdzonym nawrotowym i/lub sterydozależnym zespołem nerczycowym **Interwencje:** TAC doustnie w dawce 0,1-0,15 mg/kg m.c. CYC podawany dożylnie 10 mg/kg/d RTX dożylnie w dawce 375 mg/m^2 **Punkty końcowe:**	**Wyniki:** Stwierdzono istotną klinicznie redukcję nawrotów choroby po 6 miesiącach leczenia, w porównaniu do częstości nawrotów 6 miesięcy przed rozpoczęciem leczenia we wszystkich badanych grupach. IS częściej stwierdzano roczne przeżycie wolne od nawrotów choroby w grupie RTX (82,4%) w porównaniu do TAC (64,7%), p=0,043 oraz w porównaniu do grupy CYC (11,8%) p<0,001. Średni czas do pierwszego nawrotu choroby osiągnięto w grupie RTX i wynosił on 8,3 miesiąca, w grupie TAC wynosił on 4,6 miesiąca, a w grupie CYC 3,3 miesiąca. Po 12 miesiącach obserwacji, prednizolonu nie przyjmowało 14, 10 oraz 9 dzieci odpowiednio w grupach RTX, TAC oraz CYC. Stwierdzono 108 zdarzeń niepożądanych, 24 w grupie RTX, 34 w grupie TAC i 50 w grupie CYC. Jakość życia u pacjentów oceniano za pomocą kwestionariusza PedsQL. Stwierdzono brak różnic przed i po przeprowadzonym badaniu w wyniku jakości życia w żadnej z domen.

		Częstość nawrotów, roczne przeżycie bez nawrotu choroby, czas do nawrotu choroby,	Wyjątkiem było stwierdzenie poprawy w zdrowiu psychicznym, życiu społecznym i szkolnym po roku leczenia RTX.
Jin 2022 Źródło finansowania: Shanghai Jiao Tong University School of Medicine	**Cel:** Ocena skuteczności stosowania terapii w ramach drugiej linii w ograniczaniu częstości nawrotów choroby w nawrotowym zespole nerczycowym u dzieci **Typ badania:** RWD, dane zebrane z okresu 01.2002-07.2018	**Populacja:** Dzieci z nawrotowym, steroido-zależnym, steroido-opornym zespołem nerczycowym, leczone w ramach drugiej linii za pomocą CYC, MMF lub TAC **Interwencje:** CYC, MMF, TAC **Punkty końcowe:** Liczba pacjentów, którzy osiągnęli całkowitą lub częściową remisję choroby, Utrzymanie remisji po zakończeniu leczenia	**Wyniki:** Do badania włączono w sumie 56 pacjentów, 24 w grupie CYC, 20 w grupie MMF oraz 12 w grupie TAC. Mediana weku w momencie diagnozy wynosiła w tych grupach odpowiednio 4,3 (SD=2,9), 5,2 (SD=2,8) oraz 4,8 (SD=2,3) lat. Poniżej opisano jedynie wyniki dotyczące skuteczności stosowania TAC. Całkowitą remisję w grupie TAC osiągnęło 7 (58,3%) pacjentów, częściową odpowiedź na leczenie uzyskało 4 (33,3%). Jeden (8,3%) pacjent nie osiągnął remisji. Skumulowany odsetek remisji (całkowitej i częściowej) wyniósł 91,7%. Średni czas terapii TAC wyniósł 13,6 (SD=3,9) miesiąca, z średnim okresem obserwacji wynoszącym 32,6 (SD=12,8) miesiąca. Spośród pacjentów, którzy osiągnęli remisję 9 (75%) utrzymało remisję „steroid-free" (niewymagającą stosowania sterydów przez co najmniej 14 dni) po przerwaniu leczenia.. Wśród pacjentów, którzy osiągnęli remisję „steroid-free", 6 pacjentów doświadczyło nawrotu choroby, średni czas do nawrotu choroby od przerwania leczenia wynosił 3,3 (SD=4,3) miesiąca.
Agrwal 2022 Źródło finansowania: Nil	**Cel:** Ocena przebiegu choroby, wyników biopsji oraz wyników długoterminowego leczenia dzieci z SRNS **Interwencje:** - Cyklosporyna lub **takrolimus** (przez okres 2-3 lat, w niektórych przypadkach dłużej u pacjentów zależnych od tego leku): - **Takrolimus**: 0,08-0,15 mg/kg/dzień, podzielone na dwie dawki, przez okres 2-3 lat - Cyklosporyna: 4-5 mg/kg/dzień, podzielone na dwie dawki Prednizolon i enalapryl (naprzemiennie, otrzymała większość pacjentów): - Prednizolon: 0,25-1 mg/kg w malejących dawkach przez co najmniej pierwsze 12 miesięcy - Enalapryl: 0,2-0,5 mg/kg/dzień **Punkty końcowe:** Częstość osiągnięcia remisji, Częstość występowania i typy zdarzeń niepożądanych **Typ badania:** Badanie obserwacyjne, długookresowy follow-up	**Populacja:** Włączenia: Dzieci w wieku 1-18 lat, czas terapii minimum 12 miesięcy, z sterydoopornym zespołem nerczycowym, potwierdzonym biopsją. Pacjenci leczeni i w follow-up w okresie 2007-2018 Wykluczenia: SRNS o etiologii wrodzonej lub wtórnej **Interwencje:** **Takrolimus** Cyklosporyna A, Cyklofosfamid	**Wyniki:** Jako pierwszą linię leczenia 60 pacjentów (65,9%) otrzymało cyklosporynę, a 19 pacjentów (20,9%) **takrolimus**. Całkowitą remisję choroby po zastosowaniu CsA i TAC stwierdzono u odpowiednio 48/60 (80%) i 14/19 (73,7%) pacjentów. Nie stwierdzono IS różnicy dla punktu końcowego: częstość odpowiedzi dla porównania CsA vs. TAC [OR=0,34; (95%CI: 0,08-1,4); p=0,14]. W badaniu przedstawiono zdarzenia niepożądane dla populacji całkowitej. Stwierdzono wystąpienie działań niepożądanych: nadciśnienie tętnicze u 22,7% pacjentów (stadium 1 u 80% i stadium 2 u 20%), nadmierne owłosienie u 40% pacjentów, sylwetka charakterystyczna dla zespołu Cushinga u 34,1% pacjentów i znaczny przerost dziąseł u 31% pacjentów. U 1 pacjenta nastąpił rozwój cukrzycy. Częstość występowania infekcji i nadciśnienia tętniczego była porównywalna w obu grupach. **Wnioski:** W badaniu stwierdzono, że dzieci z SRNS, zwłaszcza te z późną opornością i minimalną zmianą choroby (MCD, ang. Minimal change disease) wykazaną w biopsji, częściej reagują na CNI i osiągają korzystne długoterminowe wyniki.

Mishra 2022 Źródło finansowania: Brak danych	**Cel:** Ocena skumulowanego wskaźnika remisji. Dodatkowo drugorzędowymi PK były: oszacowanie czynników wpływających na stan remisji, przeżycie funkcji nerek i działania niepożądane leków **Interwencje:** - Takrolimus: 0,1-0,2 mg/kg/dobę, ale nie mniej niż 5-9 ng/ml - Cyklofosfamid (500 mg/m^2 miesięcznie, 6 dawek) lub inhibitor kalcyneuryny (w dwóch dawkach): - Cyklosporyna: 4-6 mg/kg/dobę, ale nie mniej niż 80-120 ng/ml, lub + Pednizolon: 1-1,5 mg/kg mc. w stopniowo zmniejszanych dawkach przez pierwsze 6 miesięcy) na przemian z inhibitorem kalcyneuryny + Ramiprylem w dawce 6 mg/m^2/dzień podawano przez 2 lata **Punkty końcowe:** Remisja choroby (całkowita, częściowa lub brak remisji), Przebieg choroby, Czynność nerek, Działania niepożądane leków, Progresja do przewlekłej choroby nerek (CKD, ang. Chronic kidney disease), Śmiertelność **Typ badania:** Retrospektywne badanie obserwacyjne z jednego ośrodka	**Populacja:** Kryteria włączenia: Pacjenci ze sporadycznym idiopatycznym sterydoopornym zespołem nerczycowym, w wieku od 3 miesięcy do 18 lat. (SRNS zdefiniowano jako: pacjenci, którzy nie osiągnęli remisji przy codziennym doustnym podawaniu prednizolonu w dawce 2 mg/kg/dobę lub 60 mg/m^2/dzień przez 4 tygodnie) Kryteria wykluczenia: Pacjenci z postaciami wrodzonymi lub sporadycznymi SRNS (ang. syndromic form SRNS), zespół nerczycowy w wywiadzie rodzinnym, wtórna etiologia SRNS, np. układowy toczeń rumieniowy, nefropatia polekowa, nefropatia IgA, zakażenie wirusem HIV i wirusem zapalenia wątroby typu B, osoby, które nie ukończyły protokołu leczenia	**Wyniki:** Poniżej przedstawiono wyniki, na podstawie których można wnioskować o skuteczności **takrolimusu**. W badaniu uwzględniono 145 pacjentów z SRNS, z których 114 otrzymało leczenie immunosupresantami: 64 (56,1%) pacjentów otrzymało **takrolimus**, 46 (40,4%) otrzymało cyklosporynę, a 4 (3,5%) cyklofosfamid dożylnie. Pacjentów kontrolowano po 6, 12, 24, 36, 48 i 60 miesiącach. Ze 110 pacjentów leczonych CNI u 63 (57,3%) pacjentów wystąpiła remisja choroby [całkowita remisja u 30 (27,3%), częściowa remisja u 33 (30%), natomiast u 47 (42,7%) stwierdzono brak remisji choroby]. Dla częstości remisji, dla porównania cyklosporyna vs. **takrolimus**, wykazano HR=0,5 (95%CI: 03; 1,0); p=0,06; różnica na granicy istotności statystycznej na korzyść cyklosporyny. (Sposób prezentacji wyników w tabeli 4 publikacji nie jest jasno opisany. Powyższy wynik przedstawiono na podstawie opisu tekstowego z publikacji). U pacjentów w badaniu wystąpiły następujące zdarzenia niepożądane: - Nadciśnienie tętnicze u 37,7%; - Sylwetka cushingoidalna u 29,8%; - Niski wzrost u 25,5%; - Zaćma u 17,5%; - Otyłość u 0,7%. W trakcie badania zmarło 8 pacjentów (7,3%), z czego 4 na sepsę (3,6%), 3 z powodu CKD (2,7%), 1 na COVID-19 (0,9%).
Hodson 2022 Źródło finansowania: Środki rządowe	**Cel:** Ocena korzyści i szkód związanych z immunosupresyjnymi i nieimmunosupresyjnymi schematami leczenia u dorosłych z FSGS **Typ badania:** Meta-analiza sieciowa **Przedział czasu objętego wyszukiwaniem:** Okres do 21 stycznia 2021	**Populacja:** Pacjenci z potwierdzonym biopsją sterydoopornym zespołem nerczycowym z ogniskowym segmentowym stwardnieniem kłębuszków nerkowych (FSGS). Pacjenci w wieku ≥16 lat. **Interwencje:**	**Włączone badania:** Dasgupta 2020 – rytuksymab vs. **takrolimus** (RCT) **Wyniki:** Przedstawiono wyniki wyłącznie dla **takrolimusu** w leczeniu sterydoopornego zespołu nerczycowego. W badaniu brało udział 15 uczestników. Nie wykazano IS różnic pomiędzy ocenianymi interwencjami dla wszystkich analizowanych punktów końcowych (bardzo niska jakość dowodów): - Całkowita remisja choroby, RR=0,67; (95%CI: 0,09; 4,89); - Częściowa remisja choroby, RR=2,00; (95%CI: 0,83; 4,81);

		CNI (cyklosporyna, **takrolimus**) w monoterapii lub w kombinacji z kortykosteroidami **Punkty końcowe:** Pierwszorzędowym punktem końcowym było wystąpienie całkowitej bądź częściowej remisji choroby do 12 miesiąca leczenia. Profil bezpieczeństwa	- Całkowita lub częściowa remisja choroby, RR=1,34; (95%CI: 0,84; 2,15). Nie wykazano IS różnic pomiędzy ocenianymi interwencjami dla częstości występowania nawrotów choroby, RR=0,93; (95%CI: 0,24; 3,68) (bardzo niska jakość dowodów). Nie wykazano IS różnic pomiędzy ocenianymi interwencjami dla wystąpienia zdarzeń niepożądanych: nadciśnienie tętnicze RR=0,37; (95%CI: 0,02; 6,46), infekcje RR=1,00; (95%CI: 0,27; 3,72), cukrzyca RR=0,37; (95%CI: 0,02; 6,46), podwojenie wartości osoczowego stężenia kreatyniny (SCr, ang. serum creatinine) RR=0,61; (95%CI: 0,03; 12,80) (bardzo niska jakość dowodów).  **Rysunek 6. Porównanie rytuksymab vs. takrolimus: zmniejszenie białkomoczu przed upływem 12 miesięcy**  **Rysunek 7. Porównanie rytuksymab vs. takrolimus: nawrót przed upływem 12 miesięcy**  **Rysunek 8. Porównanie rytuksymab vs. takrolimus: zdarzenia niepożądane**

<table>
<tr><td></td><td></td><td></td><td>Wnioski autorów przeglądu:
W dokumencie wskazano, iż zgodnie z wytycznymi klinicznymi KIDGO 2012, KIDGO 2021, CNI (cyklosporyna i takrolimus) są rekomendowane jako leczenie pierwszej linii u pacjentów z pierwotnym FSGS, którzy są oporni na kortykosteroidy.</td></tr>
<tr><td>Chen 2020
Źródło finansowania:
brak</td><td>Cel:
Ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania takrolimusu i niskich dawek prednizonu u dzieci ze steroidoopornym zespołem nerczycowym
Interwencje:
Takrolimus: 0,1 mg/kg/dzień, podzielony na dwie dawki co 12h
Prednizon: 0,25-0,50 mg/kg/dzień
Punkty końcowe:
Częstość wystąpienia remisji choroby (ORR, ang. Overall remission rate),
Częstość występowania i typy zdarzeń niepożądanych,
Częstość nawrotów i nieskuteczności leczenia po pierwszym, drugim i trzecim roku

Typ badania:
Prospektywne, nierandomizowane, niekontrolowane</td><td>Populacja:
<u>Kryteria włączenia:</u>
Wiek 2-15 lat,
stwierdzony sterydoopornym zespół nerczycowy,
brak remisji po więcej niż 6 tygodniach leczenia pełną dawką prednizonu,
brak wcześniejszego leczenia takrolimusem,
zgoda rodzica lub opiekuna na niezbędne testy (m.in. badanie moczu i biopsja nerki) i leczenie takrolimusem oraz prednizonem przez co najmniej 6 miesięcy,
brak wcześniejszego stosowania inhibitorów konwertazy angiotensyny lub blokerów receptora angiotensyny
<u>Kryteria wykluczenia:</u>
wtórny zespół nerczycowy,
niewydolność wątroby,
wskaźnik filtracji kłębuszkowej (eGFR) <30 ml/minutę/1,73 m^2 lub inne choroby z klinicznymi objawami obrzęku;
dzieci z SRNS, które przyjmowały leki mogące znacząco wpływać na farmakokinetykę takrolimusu lub prednizon
Interwencja;
Takrolimus 0,1 mg/kg/dzień +
Prednizon w niskich dawkach – 0,25-0,50 mg/kg/dzień</td><td>Wyniki:
Do badania włączono 76 pacjentów. Średni czas obserwacji wynosił 18 ± 6 miesięcy. W 1, 2 i 3 roku obserwacji, badanie ukończyło odpowiednio: 73, 38 i 6 pacjentów.
Po ukończeniu 6 miesięcy terapii, u większości (73/76, 96%) pacjentów, nie stwierdzono nerczycowego poziomu białka w moczu (Upr/Ucr=0,21±0,06 g/g).
Częstość wystąpienia remisji choroby w pierwszym, trzecim i szóstym miesiącu leczenia wyniosła odpowiednio: 72/76 [94,8%; (95%CI: 88; 98)], 72/76 [94,8%; (95%CI: 88; 98)] i 73/76 [96,0%; (95%CI: 88; 99)].
Nawrót choroby w pierwszym, trzecim i szóstym miesiącu leczenia stwierdzono odpowiednio u 39,7% (29/73), 28,9% (11/38) i 33,3% (2/6) pacjentów.
Tabela 2. Ocena wystąpienia remisji choroby w 1. 3. i 6. miesiącu obserwacji
<table>
<tr><th rowspan="2">Ocena remisji</th><th colspan="3">Czas</th></tr>
<tr><th>1 miesiąc</th><th>3 miesiąc</th><th>6 miesiąc</th></tr>
<tr><td>Częściowa remisja, n (%)</td><td>24 (31,6)</td><td>8 (10,5)</td><td>2 (2,6)</td></tr>
<tr><td>Całkowita remisja, n (%)</td><td>48 (63,1)</td><td>64 (84,2)</td><td>71 (93,4)</td></tr>
<tr><td>Brak remisji, n (%)</td><td>4 (5,3)</td><td>4 (5,3)</td><td>3 (4,0)</td></tr>
</table>
W pierwszym roku obserwacji stwierdzono wystąpienie zdarzeń niepożądanych: bakteryjne i wirusowe infekcje dróg oddechowych u 21% chorych (16/76; u 6 pacjentów wystąpiło zapalenie gardła, u 7 zapalenie oskrzelików, a u 3 zapalenie płuc), łagodna anemia u 2,6% chorych (2/76) i łagodna przejściowa hipomagnezemia u 2,6% chorych (2/76).
W drugim roku obserwacji stwierdzono wystąpienie zdarzeń niepożądanych: epizody łagodnych infekcji dróg oddechowych z częstością 18,4% (7/38; u 2 pacjentów wystąpiło zapalenie gardła, u 4 zapalenie oskrzelików, a u 1 zapalenie płuc), łagodna anemia z częstością 2,6% (1/38), oraz łagodna przejściowa hipokalcemia i hipomagnezemia z częstością 5,3% (2/38).
W trzecim roku obserwacji stwierdzono wystąpienie zdarzeń niepożądanych: zapalenie oskrzelików i działanie niepożądane związane z leczeniem steroidami (twarz księżycowata i otyłość brzuszna) z częstością 16,7% (1/6), umiarkowana anemia z częstością 16,7% (1/6).
Wnioski:
W badaniu stwierdzono, że zastosowana interwencja jest skuteczna pod względem uzyskiwania remisji już w pierwszym miesiącu leczenia. Nawroty choroby zdarzały się sporadycznie, natomiast zaobserwowano tendencję do znacznego wzrostu częstości występowania nawrotów wraz ze spadkiem stężenia takrolimusu, szczególnie gdy jego stężenie spadło poniżej 3 ng/ml.</td></tr>
</table>

3.2. Toczniowe zapalenie nerek

3.2.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych

W związku z możliwym poszerzeniem zakresu populacji docelowej, wynikającym z wprowadzonych w zleceniu zmian opisów problemu decyzyjnego (inne definicje problemów zdrowotnych), w niniejszym opracowaniu uwzględniono szerszy zakres dowodów, niż w standardowych aktualizacjach przeglądów systematycznych. W raporcie uwzględniono publikacje wydane po 01.01.2020 r. (nie ograniczono się do publikacji wydanych po dacie wyszukiwania z raportu OT.4221.46.2022).

Wyszukiwanie przeprowadzono w dn. 24.01.2024 r. w bazach medycznych Medline (via PubMed), Embase (via Ovid) i Cochrane Library.

Poniżej przedstawiono kryteria włączenia badań do analizy:

Populacja: pacjenci z toczniowym zapaleniem nerek i/lub nefropatią toczniową, z nietolerancją, przeciwwskazaniami lub opornością na inne metody leczenia.

Interwencja: takrolimus.

Komparator: nie ograniczano.

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.

3.2.2. Opis badań włączonych do analizy

W ramach przeprowadzonego wyszukiwania, dotyczącego stosowania takrolimusu w leczeniu toczniowego zapalenia nerek u pacjentów i/lub nefropatii toczniowej, u których zaobserwowano nietolerancję, przeciwwskazania lub oporność na inne metody leczenia, odnaleziono: 4 meta-analizy sieciowe i 1 badanie RCT. Informacje o wcześniejszym leczeniu pacjentów uwzględnionych w publikacji, umieszczono w poniższej tabeli przy opisie populacji włączanej do badania.

3.2.3. Wyniki badań włączonych do przeglądu

Tabela 3. Opis i wyniki badań dla wskazania toczniowe zapalenie nerek/nefropatia toczniowa

Badanie	Metodyka	Kryteria Selekcji	Wyniki i wnioski
Dong 2023 Źródło finansowania: Advantages Discipline Group (Biology and Medicine) Project in Higher Education of Hubei Province	**Cel:** Ocena bezpieczeństwa i efektywności stosowania substancji immunosupresyjnych w skojarzeniu z MMF jako terapii indukującej w toczniowym zapaleniu nerek **Typ badania:** Metaanaliza sieciowa **Przedział czasu objętego wyszukiwaniem:** do 30.10.2023 r.	**Populacja:** Chorzy ze stwierdzonym toczniowym zapaleniem nerek o stopniach III-V. Brak informacji o wcześniejszym leczeniu choroby. **Interwencje:** Woklosporyna, leflunomid, azatiopryna, cyklosporyna A, **takrolimus**, mykofenolan mofetylu, cyklofosfamid, belimumab **Punkty końcowe:** Liczebność pacjentów z całkowita remisją choroby (CR) i z częściową remisją choroby (PR), bezpieczeństwo **Metodyka:** Badania RCT	**Wyniki:** Do meta-analizy włączono 17 badań (2890 pacjentów), w tym 5 badań oceniających stosowanie takrolimusu w monoterapii lub w skojarzeniu z mykofenolanem mofetylu. Poniżej przedstawiono wyniki dotyczące TAC. W porównaniu cyklofosfamid podawany dożylnie vs. takrolimus, IS rzadziej stwierdzano całkowita remisję choroby w grupie IVCY, OR = 0,2453 (95% CI: 0,076-0,775). Stwierdzono że IS rzadziej stwierdzano zakażenia w grupie TAC w porównaniu do MMF, OR = 9,941 (95% CI: 1,16 - 89,24), rzadziej też stwierdzano poważne zakażenia w porównaniu do grupy IVCY OR = 6,435 (95% CI: 1,016 - 55,02). Analiza SUCRA wykazała, że spośród analizowanych interwencji takrolimus wykazywał najniższe ryzyko wystąpienia zakażeń i poważnych zakażeń, w punkcie końcowym częstość całkowitej remisji choroby takrolimus stosowany w monoterapii wykazywał czwarte najwyższe prawdopodobieństwo bycia najlepszą terapią z ocienianych w rankingu SUCRA. **Wnioski:** Autorzy wskazują, że najbardziej efektywną terapią jest terapia skojarzona woklosporyny z MMF, następnie terapia belimumabu z MMF, dożylny cyklofosfamid w wysokich dawkach, takrolimus, a najmniej skuteczną leflunomid w niskich dawkach. Takrolimus okazał się być najbezpieczniejszą z analizowanych interwencji. Autorzy meta-analizy porównują swoje wyniki z innymi meta-analizami przeprowadzonymi w zbliżonym celu.
Jiang 2023 Źródło finansowania: Chinese National Key Technology R&D Program, Ministry of Science and Technology	**Cel:** Porównanie skuteczności i bezpieczeństwa stosowania substancji immunosupresyjnych u dorosłych z toczniowym zapaleniem nerek **Typ badania:** Meta-analiza sieciowa **Przedział czasu objętego wyszukiwaniem:** Do 10.07.2022 r.	**Populacja:** Dorośli pacjenci ze stwierdzonym toczniowym zapaleniem nerek. Brak informacji o wcześniejszym leczeniu **Interwencje:** Substancje immunosupresyjne: glukokortykosteroidy, azatiopryna, cyklosporyna A, cyklofosfamid, leflunomid, mykofenolan mofetylu, mizorbina, okrelizumab, obinutuzumab, rytuksymab, abatacept, anifrolumab, woklosporyna, **takrolimus**, w monoterapiach (każdą porównywaną interwencję podawano w skojarzeniu z GKS) lub w terapiach skojarzonych	**Wyniki:** Do meta-analizy włączono 62 badania RCT (6 936 pacjentów). Poniżej przedstawiono wyniki dotyczące stosowania terapii takrolimusem. Analiza SUCRA wykazała, że ze wszystkich ocenianych terapii (monoterapii oraz terapii skojarzonych) terapia skojarzona **TAC**, MMF oraz glikokortykosteroidów ma największe prawdopodobieństwo bycia terapią najlepszą w przypadku osiągnięcia remisji choroby (całkowitej lub częściowej). Zgodnie z wynikami SUCRA monoterapia **TAC** jest najbardziej skuteczna w osiąganiu remisji choroby wśród wszystkich porównywanych monoterapii. W przypadku osiągania całkowitej remisji choroby terapia **TAC**+MMF plasuje się na 4. miejscu, monoterapia takrolimusem na 7. miejscu. **TAC**+MMF wiązał się również z największą redukcją aktywności choroby (SLEDAI). W przypadku częstości nawrotów, **TAC** w monoterapii był drugą najgorszą z porównywanych interwencji. Spośród monoterapii, **TAC** wiązał się

		Punkty końcowe: Częstość występowania remisji choroby (całkowitej i częściowej) Częstość występowania całkowitej remisji choroby, zmiana w aktywności choroby, występowanie nawrotów, zgony, bezpieczeństwo **Metodyka:** Badania RCT	z największą redukcją częstości zgonów, najlepiej zapobiegał wystąpieniom zakażeń wśród wszystkich analizowanych monoterapii oraz w tej grupie najrzadziej stwierdzano zakażenie herpes zoster. Pełne wyniki analizy SUCRA z badania Jiang 2023 przedstawiono w załączniku 6.3 niniejszego raportu. **Wnioski:** Jiang 2023 jest aktualizacją meta-analizy opisanej wcześniej. Poprzednia meta-analiza wykazała, że CYC, MMF i **TAC** wiązały się z większą odpowiedzią na leczenie w porównaniu z monoterapia GKS. Przyjmowanie MMF, CYC, **TAC** i CYC+AZA wiązało się ze zwiększonym ryzykiem zakażenia herpes zoster. Badanie wykazało, że terapia **TAC** + MMF zapewniała najlepszy efekt terapeutyczny pod względem całkowitego odsetka remisji i SLEDAI. Stosowanie **TAC** wiązało się z najwyższym odsetkiem wystąpienia remisji oraz całkowitą remisją wśród monoterapii
Lee 2022 <u>Źródło finansowania:</u> Brak	**Cel:** Ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania **TAC**, CSA, MMF, CYC i GKS w ramach terapii indukcyjnej w leczeniu toczniowego zapalenia nerek **Typ badania:** Meta-analiza sieciowa **Przedział czasu objętego wyszukiwaniem:** Do 07.2021	**Populacja:** Pacjenci z potwierdzonym biopsją zapaleniem toczniowym nerek stopnia V, leczeni w ramach terapii indukcyjnej **Interwencja:** **TAC**, CSA, MMF, CYC, GKS **Punkty końcowe:** Częstość występowania remisji choroby (całkowitej i częściowej) Bezpieczeństwo **Metodyka:** RCT	**Wyniki:** Do meta-analizy włączono 5 badań. Poniżej przedstawiono wyniki dotyczące stosowania terapii **takrolimusem**. Zgodnie z wynikami analizy SUCRA **TAC** ma najwyższe prawdopodobieństwo bycia najlepszą terapia spośród ocenianych. Stwierdzono, że **TAC** i CSA odznaczają się wyższą częstością uzyskania odpowiedzi na leczenie niż MMF oraz CYC oraz GKS. Nie stwierdzono IS różnic między grupami, dla porównania **TAC** vs. CSA, MMF, CYC oraz GKS; OR wyniosły odpowiednio: 1,22 (95%CI: 0,01 – 335,57), 2,75 (95%CI: 0,21 – 58,51), 4,85 (95%CI: 0,13 – 412,20) i 21,48 (95%CI: 0,21 – 6 028,73). Dla punktu końcowego bezpieczeństwo, skupiającym się na częstości występowania poważnych zakażeń, terapią o największym prawdopodobieństwie bycia najlepszą jest terapia GKS.
Shin 2022 <u>Źródło finansowania:</u> Brak	**Cel:** Przegląd meta-analiz sieciowych w celu przedstawienia dostępnych na dzień zakończenia badania dostępnych dowodów naukowych dotyczących opcji leczenia toczniowego zapalenia nerek **Typ badania:** Umbrella review (przegląd meta-analiz sieciowych) **Przedział czasu objętego wyszukiwaniem:** Do 30.08.2020 r.	**Kryteria włączenia:** Oceniano skuteczność poszczególnych terapii indukujących lub podtrzymujących w leczeniu toczniowego zapalenia nerek za pomocą OR, RR, RD, MD oraz 95%CI, Tekst w języku angielskim Badanie zostało wykonane w formie przeglądu systematycznego i meta-analizy Badanie skupiało się na ocenie medycyny integracyjnej lub lekach chińskich Badanie nie było przeprowadzone na ludziach	**Wyniki:** Do przeglądu typu *umbrella* włączono 23 badania naukowe, będące przeglądami systematycznymi z meta-analizą. Poniżej przedstawiono wyniki skupiające się na efektywności stosowania takrolimusu. W ramach włączonych meta-analiz wykazano że stosowanie **TAC** w skojarzeniu z GKS w porównaniu do stosowania CYC+GKS wiązało się otrzymaniem większej częstości remisji choroby RR=2,41 (95%CI: 1,46-3,99). W ramach dwóch odnalezionych meta-analiz oceniano terapie skojarzoną MMF+**TAC**+GKS i stwierdzono w nich, że terapia ta wiąże się z częstszym otrzymaniem całkowitej remisji choroby w porównaniu do terapii CYC+GKS, RR=2,38 (95%CI: 1,07-5,30), w trzeciej meta-analizie nie stwierdzono IS różnic między tymi grupami. Stosowanie **TAC** wiązało się z wyższymi częstościami osiągania całkowitej remisji choroby w porównaniu do innych monoterapii immunosupresyjnych, RR=1,48 (95%CI: 1,23-1,77). Nie stwierdzono IS różnic w częstości nawrotów choroby między grupami AZA, a **TAC**, RR=6,62 (95%CI: 0,35-123,63). Nie stwierdzono różnic IS pod względem częstości wystąpienia zakażeń między ocenianymi terapiami.

			Wnioski: W ramach terapii indukcyjnej LN autorzy podkreślają, że inhibitory kalcyneuryny (**TAC**), są IS skuteczniejsze od CPA pod względem częstości osiągania remisji choroby, przy jednoczesnym korzystnym profilu bezpieczeństwa. Efekty te potwierdzono w metaanalizach sieciowych. **TAC** i cyklosporyna A charakteryzują się podobnymi mechanizmami działania, ale **TAC** jest około 25 razy silniejszym inhibitorem niż CSA i dlatego może być stosowany w leczeniu toczniowego zapalenia nerek.
Pal 2023 <u>Źródło finansowania:</u> Department of Nephrology, IPGMER, Kolkata	**Cel:** Porównanie skuteczności stosowania terapii skojarzonej **TAC**, AZA i GKS w porównaniu z terapią dożylnym cyklofosfamidem (IVCYC) + GKS w populacji pacjentów z proliferacyjnym toczniowym zapaleniem nerkowym. **Typ badania:** RCT open-label	**Populacja:** Pacjenci w wieku 18-65 lat, nieleczeni wcześniej lub po nawrocie choroby, niestosujących immunosupresji od 6 miesięcy do momentu randomizacji z potwierdzonym za pomocą biopsji toczniowym zapaleniem nerek **Interwencje:** **TAC**+AZA+GKS: metyloprednizolon 500 mg dożylnie dziennie przez 3 dni + **TAC** podawany doustnie w dawce 0,075 mg/kg/dzień + AZA w dawce 2 mg/kg/dzień IVCYC: metyloprednizolon 500 mg dożylnie dziennie przez 3 dni + cyklofosfamid podawany dożylnie w dawce 0,75 g/m^2 na miesiąc przez 6 miesięcy **Punkty końcowe:** Częstość osiągania remisji choroby (całkowitej i częściowej) Częstość nawrotów choroby, poprawienie wyniku SLEDAI	**Wyniki:** Do badania włączono 100 pacjentów – 48 leczonych za pomocą **TAC**+AZA+GKS, 52 leczonych za pomocą IVCYC. Żaden pacjent w obu ramionach badania nie wymagał dializy, 26 pacjentów z grupy IVCYC oraz 20 pacjentów z grupy **TAC**+AZA+GKS otrzymało blokadę układu renina-angiotensyna-aldosteron. W obydwu ramionach stwierdzono poprawę wyniku SLEDAI, reedukacja wyniku była zbliżona dla czasu obserwacji 3- oraz 6-miesięcznego. Stwierdzono istotną poprawę w 24-godzinnej ilości wydalanego białka z moczem, stężenia kreatyniny w surowicy oraz przywrócenia poziomów C3 w obydwu ramionach badania, porównując moment randomizacji do obserwacji w 3. I 6. miesiącu badania. Całkowitą remisje choroby otrzymano u 29 z 44 (65,9%) pacjentów w grupie **TAC**+AZA+GKS oraz u 30/49 (61,2%) w grupie IVCYC. Częściową remisję osiągnięto u 9 kolejnych pacjentów z grupy **TAC**+AZA+GKS oraz u 13 z grupy IVCYC. Częstość osiągania remisji choroby była zbliżona między grupami: w grupie **TAC**+AZA+GKS wynosiła ona 86,36%, natomiast w grupie IVCYC 87,75%. Nie stwierdzono IS różnic między grupami w końcowej 24-godzinnej ilości wydalanego białka z moczem, stężenia kreatyniny w surowicy. U 9 pacjentów z grupy **TAC**+AZA+GKS oraz u 2 dwóch pacjentów z grupy IVCYC stwierdzono podwyższenie poziomu kreatyniny o co najmniej 30%. W zakresie bezpieczeństwa w obu grupach nie stwierdzono IS różnic. W grupie **TAC**+AZA+GKS stwierdzono 5 poważnych zdarzeń niepożądanych: 2 pacjentów miało zapalenie płuc, 1 ropnie na udach i klatce piersiowej, 1 przejściową cytopenię oraz 10 zdarzeń niepożądanych niższego stopnia: W grupie IVCYC stwierdzono 8 poważnych zdarzeń niepożądanych: 6 pacjentów miało zapalenie płuc, 2 encefalopatię nadciśnieniową oraz 13 zdarzeń niepożądanych o niższym stopniu.

3.3. **Podsumowanie**

W ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego stosowania **takrolimusu** w leczeniu: sterydozależnego/ sterydooporonego/ nawrotowego zespołu nerczycowego, u których zaobserwowano nietolerancję lub oporność na cyklosporynę, lub: nefropatii toczniowej/ toczniowego zapalenia nerek u pacjentów, u których stwierdzono nietolerancję, przeciwwskazania lub oporności na inne metody leczenia, odnaleziono jedno badanie RWD Mosafa-Ahmed 2019 w sterydoopornym i nawrotowym zespole nerczycowym. W związku z małą liczbą odnalezionych badań dotyczących skuteczności stosowania **takrolimusu** przy nietolerancji lub oporności na cyklosporynę, zdecydowano się przedstawić również 8 badań stanowiących RWD, RCT i meta-analizy sieciowe skupiające się na ocenie skuteczności stosowania **takrolimusu** w zespole nerczycowym. W przypadku nefropatii toczniowej/ toczniowego zapalenia nerek nie odnaleziono badań, w których podano informację o braku skuteczności innych metod leczenia, dostępnych w danym etapie choroby. W ramach raportu włączono 4 meta-analizy sieciowe i 1 badanie RCT opisujące skuteczność stosowania **takrolimusu** w toczniowym zapaleniu nerek. Nie odnaleziono badań skupiających się na leczeniu nefropatii toczniowej.

Zespół nerczycowy

W badaniu Mostafa-Ahmed 2019 oceniano skuteczność stosowania **takrolimusu** w zespole nerczycowym zgodnie ze zleceniem, tj. po niepowodzeniu leczenia cyklosporyną A. Spośród 120 włączonych do tego badania RWD pacjentów, 15 stosowało **takrolimus** po potwierdzeniu sterydooporności, niepowodzeniu stosowania cyklosporyną A oraz mykofenolanem mofetylu. Stwierdzono, że 8/15 pacjentów uzyskało całkowitą remisję choroby, trzech kolejnych uzyskało częściową remisję. Nie raportowano żadnych poważnych działań niepożądanych. W ramach odnalezionych meta-analiz sieciowych Von Groote 2021 oraz Hodson 2022, (przeglądy Cochrane), nie stwierdzono IS różnic w skuteczności leczenia zespołu nerczycowego między **takrolimusem** a cyklosporyną A + sterydy oraz między **takrolimusem** a rytuksymabem. W Van Groote 2021 stwierdzona IS różnice na korzyść krótkotrwałego stosowania względem długotrwałego stosowania **takrolimusu**. W badaniach RCT Mathew 2022 oraz Wang 2022 oceniano skuteczność rytuksymabu względem **takrolimusu**. W badaniu Mathew 2022 nie stwierdzono non-inferiority rytuksymabu względem **takrolimusu**, w Wang 2022 stwierdzono natomiast IS różnice na korzyść rytuksymabu względem **takrolimusu** pod względem częstości osiągania rocznego przeżycia wolnego od nawrotów choroby. Badania Jin 2022, Agrwal 2022 oraz Mishra 2022 były badaniami RWD, w których skupiano się ocenie stosowania **takrolimusu** (oraz innych terapii immunosupresyjnych) w zespole nerczycowym. W badaniach tych stwierdzono że poziom remisji choroby w grupach stosujących **takrolimus** jest na poziomie 75%-90%. W badaniu prospektywnym Chen 2020 stwierdzono, że stosowanie **takrolimusu** w sterydoopornym zespole nerczycowym wiąże się z 96% częstością utrzymania remisji choroby (częściowej lub całkowitej).

Toczniowe zapalenie nerek/nefropatia toczniowa

Badanie Shin 2022 było przeglądem meta-analiz sieciowych typu *umbrella* skupiającym się na ocenie skuteczności terapii indukujących lub podtrzymujących w leczeniu toczniowego zapalenia nerek. W ramach owego *umbrella review* stwierdzono, że stosowanie **TAC** w skojarzeniu z GKS w porównaniu do stosowania CYC+GKS wiązało się otrzymaniem większej częstości remisji choroby. Także w grupach stosujących terapię skojarzoną **takrolimus** z mykofenolanem mofetylu i z kortykosteroidami stwierdzono większą częstość otrzymywanej odpowiedzi na leczenie niż w grupie stosującej cyklofosfamid i kortykosteroidy. **Takrolimus** wykazywał najwyższą skuteczność spośród wszystkich ocenianych substancji immunosupresyjnych. Zgodnie z opisanymi w raporcie 3 meta-analizami terapie skojarzone z **takrolimusem** oraz monoterapia **takrolimusem** (w porównaniu do innych monoterapii immunosupresyjnych) wiązały się z najwyższymi prawdopodobieństwami bycia najlepszą terapią w aspekcie osiągnięcia remisji choroby (całkowitej i częściowej) zgodnie z wykonanymi w ramach meta-analiz ocen SUCRA. **Takrolimus** odznaczał się również jednym z najniższych odsetków występowania zakażeń spośród ocenianych terapii. W ramach badania RCT Pal 2023 porównywano skuteczność stosowania dożylnego cyklofosfamid w porównaniu do terapii skojarzonej **TAC**+AZA+GKS. Nie stwierdzono żadnych IS różnic pomiędzy grupami. W grupie stosującej **takrolimus** w skojarzeniu, stwierdzono całkowitą remisję choroby na poziomie 66%, a łączną remisję choroby (całkowita + częściowa) w grupie **TAC** stwierdzono u 38/44 ocenianych pacjentów.

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

4.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce

Tabela 4. Aktualny stan finansowania na podstawie Obwieszczenia MZ z 11 grudnia 2023 r.

Kategoria dostępności refundacyjnej	lek dostępny w aptece na receptę: we wskazaniu określonym stanem klinicznym
Poziom odpłatności	Ryczałt
Grupa limitowa	139.0, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - leki immunosupresyjne - inhibitory kalcyneuryny – takrolimus
Zakres wskazań objętych refundacją	Stan po przeszczepie narządu unaczynionego bądź szpiku
Zakres wskazań pozarejestracyjnych objętych refundacją	Stan po przeszczepie kończyny, rogówki, tkanek lub komórek; miastenia; idiopatyczny zespół nerczycowy - w przypadku nietolerancji cyklosporyny lub oporności na cyklosporynę; toczniowe zapalenie nerek - w przypadku nietolerancji cyklosporyny lub oporności na cyklosporynę.

4.2. Wydatki na finansowanie ocenianej technologii ze środków publicznych w Polsce

W poniżej tabeli przedstawiono oszacowane wydatki na finansowanie produktów leczniczych zawierających substancję czynną **takrolimus** ze środków publicznych w Polsce we wskazaniach:

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

Dla wskazań obejmujących zespół nerczycowy, uwzględniono dawkowanie takrolimusu: 0,1 mg/kg/d, wskazane w polskiej wytycznej klinicznej PTNFD 2022. Dla wskazania: nefropatia toczniowa/toczniowe zapalenie nerek, uwzględniono dawkowanie takrolimusu: 4 mg/d, wskazane w międzynarodowej wytycznej klinicznej KIDGO 2024.

Liczebność populacji docelowej została określona na podstawie opinii eksperta, którą otrzymano w trakcie prac nad niniejszym raportem i wynosi: 300 pacjentów dla wskazania zespoły nerczycowe i 5 550 pacjentów dla wskazania nefropatia toczniowa/toczniowe zapalenie nerek. Uwzględniono najliczniejsze liczebności populacji, spośród wskazanych w opinii zakresów (zespoły nerczycowe: 500-1000 pacjentów ze wskazaniem, zastosowanie leku: 25-30%; nefropatia toczniowa/toczniowe zapalenie nerek: 18 500 pacjentów ze wskazaniem, zastosowanie leku: 25-30%). Jako średnią masę ciała uwzględniono 74 kg. Średnia cena za 1mg takrolimusu została oszacowana na podstawie danych z obowiązującego rozporządzenia MZ w sprawie leków refundowanych.

Tabela 5. Oszacowane wydatki na refundację produktów leczniczych zawierających tacrolimus w ocenianych wskazaniach

Wskazanie	Liczebność populacji	Dawkowanie	Średni masa pacjenta	Roczne wydatki dla całej populacji [PLN]	Roczne wydatki na pacjenta [PLN]
zespół nerczycowy	300	0,1 mg/kg/d	74 kg	3 071 037	10 236,79
nefropatia toczniowa/toczniowe zapalenie nerek	5 550	4 mg/d		30 710 370	5 533,40

Oszacowana roczna kwota refundacji produktów zawierających takrolimus w analizowanych wskazaniach wynosi:

- zespół nerczycowy: 3,1 mln PLN;
- nefropatia toczniowa/toczniowe zapalenie nerek: 30,7 mln PLN

5. Źródła

Badania pierwotne i wtórne	
Agrwal 2022	Agrwal S., Mantan M., et al., Childhood Steroid-resistantNephrotic Syndrome: Long-term Outcomes from a Tertiary Care Center, 2022
Chen 2020	Chen H-H., Cheng Q., et al., Efficacy and safety of tacrolimus and low-dose prednisone in Chinese children with steroid-resistant nephrotic syndrome, 2020
Dong 2023	Dong Y., Shi J., et al., The efficacy of immunosuppressive drugs induction therapy for lupus nephritis: a systematic review and network meta-analysis, Renal Failure, 45:2, 2290365, DOI: 10.1080/0886022X.2023.2290365
Hodson 2022	Hodson E. M., Sinha A., et al., Interventions for focal segmental glomerulosclerosis in adults (Review), 2022
Jiang 2023	Jiang N., Jin S., et al., Efficacy and safety of immunosuppressive agents for adults with lupus nephritis: a systematic review and network meta-analysis, Front. Immunol. 14:1232244. doi: 10.3389/fimmu.2023.1232244
Jin 2022	Jin J., Li Y., et al., Associations Between Cessation of Second-Line Therapies and Relapse Rates of Childhood Refractory Minimal-Change Nephrotic Syndrome: A Single-Center, Retrospective Chart Review, 2022
Lee 2022	Lee Y. H., Song G. G., Comparative Efficacy and Safety of Tacrolimus, Cyclosporin A, Mycophenolate Mofetil, Cyclophosphamide, and Corticosteroids as Induction Therapy for Membranous Lupus Nephritis: A Network Meta-Analysis, 2022
Mathew 2022	Mathew G., Sinha A., et al., Efficacy of rituximab versus tacrolimus in difcult-to-treat steroid-sensitive nephrotic syndrome: an open-label pilot randomized controlled trial, 2022
Mishra 2022	Mishra O. P., Sidar M., et al., Outcomes of children with idiopathic steroid resistant nephrotic syndrome: a single centre observational study, 2022
Mostafa-Ahmed 2019	Mostafa-Ahmed H., Tacrolimus Can Induce Remission in Cyclosporine (CsA) and Mycophenolate Mofetil (MMF) Resistant Pediatric Onset Nephrotic Syndrome, 2019
Pal 2023	Pal A., Chaudhury A. R., et al., A Randomized Controlled Trial Comparing Remission Induction with Modified Multitarget Therapy with Intravenous Cyclophosphamide in Proliferative Lupus Nephritis, 2023
Shin 2022	Shin J., Li H., et al., Induction and Maintenance Treatment of Lupus Nephritis: A Comprehensive Review of Meta-Analyses, 2022
von Groot 2021	von Groote TC, Williams G, et al., Immunosuppressive treatment for primary membranous nephropathy in adults with nephrotic syndrome (Review), 2021
Wang 2022	Wang L, Zhu J., et al., Comparison of rituximab, cyclophosphamide, and tacrolimus as first steroid-sparing agents for complicated relapsing/steroid-dependent nephrotic syndrome in children: an evaluation of the health-related quality of life, 2022
Wytyczne kliniczne	
EULAR 2023	Fanouriakis A., Kostopoulou M., et al., EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus: 2023 update, 2023
GLOSEN 2023	Rojas-Rivera J. E., Garcia-Carro C., et al., Diagnosis and treatment of lupus nephritis: a summary of the Consensus Document of the Spanish Group for the Study of Glomerular Diseases (GLOSEN), 2023
IPNA 2023	Trautmann A., Boyer O., et al., IPNA clinical practice recommendations for the diagnosis and management of children with steroid-sensitive nephrotic syndrome, 2023
KDIGO 2021	Rovin, Brad H., et al. "KDIGO 2021 clinical practice guideline for the management of glomerular diseases." *Kidney international* 100.4 (2021): S1-S276.
KDIGO 2024	KDIGO, Clinical practice guideline for the management of lupus nephritis, 2024
PTFN 2022	Szczepaska M., Bałasz-Chmielewska, et al., The Polish Society for Pediatric Nephrology (PTNFD) recommendations on the management of children with nephrotic syndrome, 2022

6. Załączniki

6.1. 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 11 grudnia 2023)

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Kod EAN	UCZ [zł]	CHB [zł]	CD [zł]	WLF [zł]	PO	WDŚ [zł]
Advagraf, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 0.5 mg	30 szt.	05909990051052	44,87	47,56	57,92	57,29	ryczałt	3,83
Advagraf, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 1 mg	30 szt.	05909990051076	94,55	100,22	114,58	114,58	ryczałt	3,20
Advagraf, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 3 mg	30 szt.	05909990699957	305,14	323,45	344,67	343,74	ryczałt	4,13
Advagraf, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 5 mg	30 szt.	05909990051137	513,18	543,97	570,70	570,70	ryczałt	3,20
Cidimus, kaps. twarde, 0.5 mg	30 szt.	05909990783489	33,65	35,67	46,03	46,03	ryczałt	3,20
Cidimus, kaps. twarde, 1 mg	30 szt.	05909990783571	67,31	71,34	85,70	85,70	ryczałt	3,20
Cidimus, kaps. twarde, 5 mg	30 szt.	05909990783533	336,55	356,75	383,48	383,48	ryczałt	3,20
Dailiport, kaps. o przedł. uwalnianiu twarde, 0.5 mg	30 szt.	07613421037024	37,26	39,50	49,86	49,86	ryczałt	3,20
Dailiport, kaps. o przedł. uwalnianiu twarde, 1 mg	30 szt.	07613421037000	74,52	78,99	93,35	93,35	ryczałt	3,20
Dailiport, kaps. o przedł. uwalnianiu twarde, 2 mg	30 szt.	07613421037048	149,04	157,98	176,44	176,44	ryczałt	3,20
Dailiport, kaps. o przedł. uwalnianiu twarde, 3 mg	30 szt.	07613421037031	223,56	236,97	258,19	258,19	ryczałt	3,20
Dailiport, kaps. o przedł. uwalnianiu twarde, 5 mg	30 szt.	07613421037017	372,60	394,96	421,69	421,69	ryczałt	3,20
Envarsus, tabl. o przedł. uwalnianiu, 0.75 mg	30 szt.	05909991192709	102,39	108,54	123,26	122,76	ryczałt	3,70
Envarsus, tabl. o przedł. uwalnianiu, 1 mg	30 szt.	05909991192730	139,22	147,57	164,08	163,69	ryczałt	3,59
Envarsus, tabl. o przedł. uwalnianiu, 1 mg	90 szt.	05909991192754	438,43	464,73	489,49	489,49	ryczałt	3,20
Envarsus, tabl. o przedł. uwalnianiu, 4 mg	30 szt.	05909991192761	577,03	611,66	640,36	640,36	ryczałt	3,66
Prograf, kaps. twarde, 0.5 mg	30 szt.	05909991148713	44,87	47,56	57,92	57,29	ryczałt	3,83
Prograf, kaps. twarde, 1 mg	30 szt.	05909990447213	94,55	100,22	114,58	114,58	ryczałt	3,20
Prograf, kaps. twarde, 5 mg	30 szt.	05909990447312	513,18	543,97	570,70	570,70	ryczałt	3,20

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

6.2. Strategia wyszukiwania publikacji

Tabela 7. Strategia wyszukiwania w bazie Pubmed dla wskazania zespół nerczycowy i toczniowe zapalenie nerek (data wyszukiwania: 24.01.2024)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
1	"Lupus Nephritis"[MeSH Terms]	8,047

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
3	"Nephrotic Syndrome"[MeSH Terms]	17,369
4	"Tacrolimus"[MeSH Terms]	18,024
5	"prograf"[Title/Abstract]	294
6	"prograft"[Title/Abstract]	8
7	"tacrolimus"[MeSH Terms] OR "tacrolimus"[All Fields] OR "fr 900506"[All Fields]	28,737
8	"FR900506"[Title/Abstract]	4
9	"FK-506"[Title/Abstract]	2,012
10	"FK506"[Title/Abstract]	7,327
11	"Tacrolimus"[MeSH Terms] OR "FK506"[Title/Abstract] OR "FK-506"[Title/Abstract] OR "FR900506"[Title/Abstract] OR "Tacrolimus"[MeSH Terms] OR "Tacrolimus"[All Fields] OR "fr 900506"[All Fields] OR "prograft"[Title/Abstract] OR "prograf"[Title/Abstract]	30,821
12	"tacrolimus"[Title/Abstract]	19,506
13	"Tacrolimus"[Title/Abstract] OR "Tacrolimus"[MeSH Terms] OR "FK506"[Title/Abstract] OR "FK-506"[Title/Abstract] OR "FR900506"[Title/Abstract] OR "Tacrolimus"[MeSH Terms] OR "Tacrolimus"[All Fields] OR "fr 900506"[All Fields] OR "prograft"[Title/Abstract] OR "prograf"[Title/Abstract]	30,821
14	"nephrotic"[Title/Abstract]	24,456
15	"syndrom"[Title/Abstract]	1,18
16	"steroid dependent"[Title/Abstract]	2,952
17	"steroid-dependent"[Title/Abstract]	2,952
18	"Steroid-Sensitive"[Title/Abstract]	1,569
19	"steroid sensitive"[Title/Abstract]	1,569
20	"Steroid-Resistant"[Title/Abstract]	3,779
21	"Relapsing"[Title/Abstract]	35,568
22	"nephrotic"[Title/Abstract] AND "syndrom"[Title/Abstract]	21
23	"Nephrotic Syndrome"[MeSH Terms] OR ("nephrotic"[Title/Abstract] AND "syndrom"[Title/Abstract])	17,374
24	"steroid-dependent"[Title/Abstract] OR "steroid-dependent"[Title/Abstract] OR "Steroid-Sensitive"[Title/Abstract] OR "Steroid-Sensitive"[Title/Abstract] OR "Steroid-Resistant"[Title/Abstract] OR "Relapsing"[Title/Abstract]	42,476
25		2,148
26	"lupus nephritis"[Title/Abstract]	10,481
27	"lupus erythematosus nephritis"[Title/Abstract]	62
28	"glomerulonephritis"[Title/Abstract]	32,005
29	"lupus"[Title/Abstract]	92,194
30	"lupoid"[Title/Abstract]	464
31	"lupoid"[Title/Abstract] OR "lupus"[Title/Abstract]	92,532
32	("lupoid"[Title/Abstract] OR "lupus"[Title/Abstract]) AND "glomerulonephritis"[Title/Abstract]	3,863
33	"lupus nephropathy"[Title/Abstract]	289
34	"lupus nephritides"[Title/Abstract]	4
35	"Lupus Nephritis"[MeSH Terms] OR "Lupus Nephritis"[Title/Abstract] OR "lupus erythematosus nephritis"[Title/Abstract] OR (("lupoid"[Title/Abstract] OR "Lupus"[Title/Abstract]) AND "glomerulonephritis"[Title/Abstract]) OR "lupus nephropathy"[Title/Abstract] OR "lupus nephritides"[Title/Abstract]	14,211
36	("Lupus Nephritis"[MeSH Terms] OR "Lupus Nephritis"[Title/Abstract] OR "lupus erythematosus nephritis"[Title/Abstract] OR (("lupoid"[Title/Abstract] OR "Lupus"[Title/Abstract]) AND "glomerulonephritis"[Title/Abstract]) OR "lupus nephropathy"[Title/Abstract] OR "lupus nephritides"[Title/Abstract]) AND ("Tacrolimus"[Title/Abstract] OR ("Tacrolimus"[MeSH Terms] OR "FK506"[Title/Abstract] OR "FK-506"[Title/Abstract] OR "FR900506"[Title/Abstract] OR ("Tacrolimus"[MeSH Terms] OR "Tacrolimus"[All Fields] OR "fr 900506"[All Fields]) OR "prograft"[Title/Abstract] OR "prograf"[Title/Abstract]))	263
37	("Nephrotic Syndrome"[MeSH Terms] OR ("nephrotic"[Title/Abstract] AND "syndrom"[Title/Abstract])) AND ("steroid-dependent"[Title/Abstract] OR "steroid-dependent"[Title/Abstract] OR "Steroid-Sensitive"[Title/Abstract] OR "Steroid-Sensitive"[Title/Abstract] OR "Steroid-Resistant"[Title/Abstract] OR "Relapsing"[Title/Abstract]) AND ("Tacrolimus"[Title/Abstract] OR ("Tacrolimus"[MeSH Terms] OR "FK506"[Title/Abstract] OR "FK-506"[Title/Abstract] OR "FR900506"[Title/Abstract] OR ("Tacrolimus"[MeSH Terms] OR "Tacrolimus"[All Fields] OR "fr 900506"[All Fields]) OR "prograft"[Title/Abstract] OR "prograf"[Title/Abstract]))	101

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
38	(("Nephrotic Syndrome"[MeSH Terms] OR ("nephrotic"[Title/Abstract] AND "syndrom"[Title/Abstract])) AND ("steroid-dependent"[Title/Abstract] OR "steroid-dependent"[Title/Abstract] OR "Steroid-Sensitive"[Title/Abstract] OR "Steroid-Sensitive"[Title/Abstract] OR "Steroid-Resistant"[Title/Abstract] OR "Relapsing"[Title/Abstract]) AND ("Tacrolimus"[Title/Abstract] OR ("Tacrolimus"[MeSH Terms] OR "FK506"[Title/Abstract] OR "FK-506"[Title/Abstract] OR "FR900506"[Title/Abstract] OR ("Tacrolimus"[MeSH Terms] OR "Tacrolimus"[All Fields] OR "fr 900506"[All Fields]) OR "prograft"[Title/Abstract] OR "prograf"[Title/Abstract]))) OR (("Lupus Nephritis"[MeSH Terms] OR "Lupus Nephritis"[Title/Abstract] OR "lupus erythematosus nephritis"[Title/Abstract] OR (("lupoid"[Title/Abstract] OR "Lupus"[Title/Abstract]) AND "glomerulonephritis"[Title/Abstract]) OR "lupus nephropathy"[Title/Abstract] OR "lupus nephritides"[Title/Abstract]) AND ("Tacrolimus"[Title/Abstract] OR ("Tacrolimus"[MeSH Terms] OR "FK506"[Title/Abstract] OR "FK-506"[Title/Abstract] OR "FR900506"[Title/Abstract] OR ("Tacrolimus"[MeSH Terms] OR "Tacrolimus"[All Fields] OR "fr 900506"[All Fields]) OR "prograft"[Title/Abstract] OR "prograf"[Title/Abstract]))	363
39	"syndrome"[Title/Abstract]	1,132,377
40	"syndrome"[Title/Abstract] AND "nephrotic"[Title/Abstract]	21,878
41	("syndrome"[Title/Abstract] AND "nephrotic"[Title/Abstract]) OR "Nephrotic Syndrome"[MeSH Terms]	25,806
42	("steroid-dependent"[Title/Abstract] OR "steroid-dependent"[Title/Abstract] OR "Steroid-Sensitive"[Title/Abstract] OR "Steroid-Sensitive"[Title/Abstract] OR "Steroid-Resistant"[Title/Abstract] OR "Relapsing"[Title/Abstract]) AND (("syndrome"[Title/Abstract] AND "nephrotic"[Title/Abstract]) OR "Nephrotic Syndrome"[MeSH Terms])	3,007
43	("steroid-dependent"[Title/Abstract] OR "steroid-dependent"[Title/Abstract] OR "Steroid-Sensitive"[Title/Abstract] OR "Steroid-Sensitive"[Title/Abstract] OR "Steroid-Resistant"[Title/Abstract] OR "Relapsing"[Title/Abstract]) AND (("syndrome"[Title/Abstract] AND "nephrotic"[Title/Abstract]) OR "Nephrotic Syndrome"[MeSH Terms]) AND ("Tacrolimus"[Title/Abstract] OR ("Tacrolimus"[MeSH Terms] OR "FK506"[Title/Abstract] OR "FK-506"[Title/Abstract] OR "FR900506"[Title/Abstract] OR ("Tacrolimus"[MeSH Terms] OR "Tacrolimus"[All Fields] OR "fr 900506"[All Fields]) OR "prograft"[Title/Abstract] OR "prograf"[Title/Abstract]))	147
44	(("steroid-dependent"[Title/Abstract] OR "steroid-dependent"[Title/Abstract] OR "Steroid-Sensitive"[Title/Abstract] OR "Steroid-Sensitive"[Title/Abstract] OR "Steroid-Resistant"[Title/Abstract] OR "Relapsing"[Title/Abstract]) AND (("syndrome"[Title/Abstract] AND "nephrotic"[Title/Abstract]) OR "Nephrotic Syndrome"[MeSH Terms]) AND ("Tacrolimus"[Title/Abstract] OR ("Tacrolimus"[MeSH Terms] OR "FK506"[Title/Abstract] OR "FK-506"[Title/Abstract] OR "FR900506"[Title/Abstract] OR ("Tacrolimus"[MeSH Terms] OR "Tacrolimus"[All Fields] OR "fr 900506"[All Fields]) OR "prograft"[Title/Abstract] OR "prograf"[Title/Abstract]))) OR (("Lupus Nephritis"[MeSH Terms] OR "Lupus Nephritis"[Title/Abstract] OR "lupus erythematosus nephritis"[Title/Abstract] OR (("lupoid"[Title/Abstract] OR "Lupus"[Title/Abstract]) AND "glomerulonephritis"[Title/Abstract]) OR "lupus nephropathy"[Title/Abstract] OR "lupus nephritides"[Title/Abstract]) AND ("Tacrolimus"[Title/Abstract] OR ("Tacrolimus"[MeSH Terms] OR "FK506"[Title/Abstract] OR "FK-506"[Title/Abstract] OR "FR900506"[Title/Abstract] OR ("Tacrolimus"[MeSH Terms] OR "Tacrolimus"[All Fields] OR "fr 900506"[All Fields]) OR "prograft"[Title/Abstract] OR "prograf"[Title/Abstract])))	407

Tabela 8. Strategia wyszukiwania w bazie Embase dla wskazania zespół nerczycowy i toczniowe zapalenie nerek (data wyszukiwania: 24.01.2024)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
1	lupus erythematosus nephritis/	21318
2	nephrotic syndrome/	24919
3	tacrolimus/	101220
4	prograf.ab,kw,ti.	846
5	prograft.ab,kw,ti.	32
6	FR-900506.ab,kw,ti.	2
7	FR900506.ab,kw,ti.	3
8	FK-506.ab,kw,ti.	2438
9	FK506.ab,kw,ti.	8133
10	tacrolimus.ab,kw,ti.	41163
11	3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8 or 9 or 10	106029
12	nephrotic.ab,kw,ti.	27907
13	syndrome.ab,kw,ti.	1355725
14	12 and 13	24108

15	steroid dependent.ab,kw,ti.	4360
16	steroid-sensitive.ab,kw,ti.	2117
17	steroid-resistant.ab,kw,ti.	5917
18	relapsing.ab,kw,ti.	59513
19	15 or 16 or 17 or 18	69660
20	2 or 14	30730
21	19 and 20	4518
22	lupus nephritis.ab,kw,ti.	17500
23	lupus erythematosus nephritis.ab,kw,ti.	68
24	glomerulonephritis.ab,kw,ti.	34630
25	lupus.ab,kw,ti.	118152
26	lupoid.ab,kw,ti.	257
27	25 or 26	118342
28	24 and 27	5331
29	lupus nephropathy.ab,kw,ti.	381
30	lupus nephritides.ab,kw,ti.	5
31	1 or 22 or 23 or 28 or 29 or 30	25393
32	11 and 21	566
33	11 and 31	1437
34	..nlpx "query=Randomized Controlled Trial or Controlled Clinical Trial or Pragmatic Clinical Trial or Equivalence Trial or Clinical Trial, Phase III","desiredResults=10000","minHitsDivisor=7","permitHyponyms=NO", "lowestVocabularySearchLevel=none","phrasesBroken=NO","speedWanted=NoHypos", "comment=Including Related Terms","elimEnable=NO","constraintMinTerms=2"	10009
35	Randomized Controlled Trial/	784664
36	exp Randomized Controlled Trials as Topic/	267315
37	Randomized Controlled Trial (topic)/	267190
38	Controlled Clinical Trial/	470925
39	exp Controlled Clinical Trials as Topic/	276705
40	Controlled Clinical Trial (topic)/	13412
41	Randomization/	96447
42	Random Allocation/	91131
43	Double-Blind Method/	179857
44	Double Blind Procedure/	204857
45	Double-Blind Studies/	171650
46	Single-Blind Method/	50801
47	Single Blind Procedure/	52869
48	Single-Blind Studies/	52869
49	Placebos/	311261
50	Placebo/	368209
51	Control Groups/	110560
52	Control Group/	110560
53	(random* or sham or placebo*).ti,ab,hw,kf.	2507129
54	((singl* or doubl*) adj (blind* or dumm* or mask*)).ti,ab,hw,kf.	340731
55	((tripl* or trebl*) adj (blind* or dumm* or mask*)).ti,ab,hw,kf.	2207
56	(control* adj3 (study or studies or trial* or group*)).ti,ab,kf.	1707360

57	(Nonrandom* or non random* or non-random* or quasi-random* or quasirandom*).ti,ab,hw,kf.	69636
58	allocated.ti,ab,hw.	108758
59	((open label or open-label) adj5 (study or studies or trial*)).ti,ab,hw,kf.	89030
60	((equivalence or superiority or non-inferiority or noninferiority) adj3 (study or studies or trial*)).ti,ab,hw,kf.	18949
61	(pragmatic study or pragmatic studies).ti,ab,hw,kf.	972
62	((pragmatic or practical) adj3 trial*).ti,ab,hw,kf.	9026
63	((quasiexperimental or quasi-experimental) adj3 (study or studies or trial*)).ti,ab,hw,kf.	20516
64	(phase adj3 (III or "3") adj3 (study or studies or trial*)).ti,hw,kf.	131930
65	or/34-64	3698503
66	(systematic review or meta-analysis).pt.	0
67	meta-analysis/ or systematic review/ or systematic reviews as topic/ or meta-analysis as topic/ or "meta analysis (topic)"/ or "systematic review (topic)"/ or exp technology assessment, biomedical/ or network meta-analysis/	650633
68	((systematic* adj3 (review* or overview*)) or (methodologic* adj3 (review* or overview*))).ti,ab,kf.	417211
69	((quantitative adj3 (review* or overview* or synthes*)) or (research adj3 (integrati* or overview*))).ti,ab,kf.	18752
70	((integrative adj3 (review* or overview*)) or (collaborative adj3 (review* or overview*)) or (pool* adj3 analy*)).ti,ab,kf.	57110
71	(data synthes* or data extraction* or data abstraction*).ti,ab,kf.	52101
72	(handsearch* or hand search*).ti,ab,kf.	13883
73	(mantel haenszel or peto or der simonian or dersimonian or fixed effect* or latin square*).ti,ab,kf.	48371
74	(met analy* or metanaly* or technology assessment* or HTA or HTAs or technology overview* or technology appraisal*).ti,ab,kf.	21058
75	(meta regression* or metaregression*).ti,ab,kf.	18965
76	(meta-analy* or metaanaly* or systematic review* or biomedical technology assessment* or bio-medical technology assessment*).mp,hw.	772066
77	(medline or cochrane or pubmed or medlars or embase or cinahl).ti,ab,hw.	471738
78	(cochrane or (health adj2 technology assessment) or evidence report).jw.	31376
79	(comparative adj3 (efficacy or effectiveness)).ti,ab,kf.	25970
80	(outcomes research or relative effectiveness).ti,ab,kf.	15929
81	((indirect or indirect treatment or mixed-treatment or bayesian) adj3 comparison*).ti,ab,kf.	7713
82	(meta-analysis or systematic review).mp. [mp=title, abstract, heading word, drug trade name, original title, device manufacturer, drug manufacturer, device trade name, keyword heading word, floating subheading word, candidate term word]	730927
83	(multi* adj3 treatment adj3 comparison*).ti,ab,kf.	426
84	(mixed adj3 treatment adj3 (meta-analy* or metaanaly*)).ti,ab,kf.	260
85	umbrella review*.ti,ab,kf.	1852
86	(multi* adj2 paramet* adj2 evidence adj2 synthesis).ti,ab,kf.	34
87	(multiparamet* adj2 evidence adj2 synthesis).ti,ab,kf.	22
88	(multi-paramet* adj2 evidence adj2 synthesis).ti,ab,kf.	29
89	or/66-88	1030474
90	65 or 89	4330309
91	32 or 33	1987
92	90 and 91	506

Tabela 9. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane dla wskazania zespół nerczycowy i toczniowe zapalenie nerek (data wyszukiwania: 24.01.2024)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	MeSH descriptor: [Lupus Nephritis] explode all trees	339
#2	MeSH descriptor: [Tacrolimus] explode all trees	2307
#3	MeSH descriptor: [Nephrotic Syndrome] explode all trees	510
#4	("Prograf"):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	337
#5	(prograft):ti,ab,kw	29
#6	(FR-900506):ti,ab,kw	1
#7	(FR900506):ti,ab,kw	0
#8	(FK-506):ti,ab,kw	160
#9	(FK506):ti,ab,kw	307
#10	#2 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9	2718
#11	(nephrotic):ti,ab,kw	1664
#12	(syndrome):ti,ab,kw	111794
#13	(steroid dependent):ti,ab,kw	1164
#14	(Steroid-Sensitive):ti,ab,kw	198
#15	(Steroid-Resistant):ti,ab,kw	466
#16	(Relapsing):ti,ab,kw	6824
#17	#11 AND #12	1528
#18	#13 OR #14 OR #15 OR #16	8367
#19	#17 OR #3	1528
#20	#18 AND #19	499
#21	(lupus):ti,ab,kw	4201
#22	(lupoid):ti,ab,kw	7
#23	#21 OR #22	4207
#24	(glomerulonephritis):ti,ab,kw	1623
#25	#23 AND #24	144
#26	(nephropathy):ti,ab,kw	8109
#27	#26 AND #23	89
#28	(Nephritides):ti,ab,kw	2
#29	#28 AND #23	2
#30	(nephritis):ti,ab,kw	1605
#31	#30 AND #23	1091
#32	(lupus erythematosus nephritis):ti,ab,kw	646
#33	#1 OR #25 OR #27 OR #29 OR #31 OR #32	1139
#34	#10 AND #20	10
#35	#10 AND #33	38
#36	#34 OR #35	48

6.3. **Wyniki analizy SUCRA z badania Jiang 2023**

Regimens	Total remission	Complete remission	SLEDAI	Relapse	All-cause mortality	ESRD	Infection	Herpes zoster	Ovarian failure	myelosuppression	Cancer
GC	3.79%	9.64%	—	—	37.93%	12.44%	48.88%	84.33%	74.60%	47.50%	54.00%
AZA_plus_GC	10.53%	17.71%	—	17.15%	47.50%	20.22%	27.12%	41.60%	67.40%	16.25%	15.29%
CSA_plus_GC	33.42%	63.14%	—	50.03%	—	—	54.94%	71.13%	—	79.50%	—
CYC_plus_GC	23.58%	34.86%	67.80%	52.41%	52.71%	35.56%	33.82%	56.27%	24.40%	73.50%	37.14%
LEF_plus_GC	50.42%	22.00%	65.40%	—	32.71%	—	41.88%	79.40%	—	—	—
MMF_plus_GC	39.37%	57.64%	37.20%	67.46%	57.00%	48.56%	62.76%	51.40%	40.00%	—	39.14%
MZR_plus_GC	20.26%	35.50%	11.80%	—	—	—	41.53%	—	—	—	—
OLB_plus_GC	6.47%	3.21%	—	—	54.00%	—	30.24%	—	—	—	—
TAC_plus_GC	52.84%	58.07%	26.80%	49.52%	63.79%	52.11%	65.53%	87.67%	73.60%	—	53.71%
ABA_MMF_plus_GC	43.00%	—	—	—	76.14%	52.11%	41.82%	8.13%	—	—	—
ALB_MMF_plus_GC	44.11%	86.57%	—	—	—	—	—	27.20%	—	—	—
AZA_CYC_plus_GC	71.53%	—	—	78.94%	49.79%	65.44%	68.59%	29.13%	20.00%	—	67.29%
MMF_CYC_plus_GC	51.58%	60.93%	—	85.57%	19.86%	58.89%	40.35%	39.07%	—	—	85.14%
OTB_MMF_plus_GC	80.89%	83.79%	—	—	84.07%	—	—	38.07%	—	—	—
RTX_MMF_plus_GC	65.58%	50.07%	—	—	31.79%	83.11%	61.06%	65.13%	—	—	—
TAC_MMF_plus_GC	86.63%	76.14%	91.00%	—	—	—	45.76%	68.47%	—	33.25%	—
VCS_MMF_plus_GC	85.05%	90.71%	—	—	51.07%	—	55.35%	—	—	—	—
ABA_AZA_CYC_plus_GC	74.84%	—	—	—	69.57%	—	67.00%	—	—	—	—
BLM_MMF/ CYC_plus_GC	74.68%	—	—	—	22.07%	71.56%	58.65%	29.20%	—	—	48.29%
CYC_MMF/AZA/ LEF_plus_GC	81.42%	—	—	—	—	—	54.71%	23.80%	—	—	—