



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji  
Wydział Oceny Technologii Medycznych

**Takrolimus**  
we wskazaniu:  
**zespół Henocha-Schoenleina (zapalenie naczyń spowodowane IgA, IgA-vasculitis)**  
**w przypadku nietolerancji, przeciwwskazań lub oporności na inne metody leczenia**

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

Nr: OT.422.1.2.2024

Data ukończenia: 01.02.2024 r.

## KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (nie dotyczy).

**Zakres wyłączenia jawności:** dane objęte oświadczeniem (nie dotyczy).

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz.902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233), art. 35 ust. 4a - 4b 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.)<sup>1)</sup> i art. 35a 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.)<sup>2)</sup>.

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

**Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** (nie dotyczy).

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorców (nie dotyczy).

**Zakres wyłączenia jawności:** dane objęte oświadczeniem (nazwa przedsiębiorców innych niż wnioskodawca) o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz.902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233) i , art. 35 ust. 4a - 4b 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.)<sup>1)</sup> i art. 35a 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.)<sup>2)</sup>.

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

**Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** (nazwy przedsiębiorców innych niż wnioskodawca).

Dane zakreślone **kolorem szarym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorców (nie dotyczy).

**Zakres wyłączenia jawności:** dane objęte oświadczeniem (nazwa przedsiębiorców innych niż wnioskodawca) o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz.902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233) i , art. 35 ust. 4a - 4b 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.)<sup>1)</sup> i art. 35a 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.)<sup>2)</sup>.

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

**Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** (nazwy przedsiębiorców innych niż wnioskodawca).

Dane zakreślone **kolorem czerwonym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na prywatność osoby fizycznej.

**Zakres wyłączenia jawności:** dane osobowe.

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) w zw. z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE (ogólne rozporządzenie o ochronie danych) (Dz. U. UE.L. z 2016 r.119.1).

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

**Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** osoba fizyczna.

- 1) podstawa prawna zakreślonych danych objętych tajemnicą przedsiębiorcy będącego wnioskodawcą w rozumieniu 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.)
- 2) podstawa prawna zakreślonych w analizie weryfikacyjnej Agencji danych objętych tajemnicą przedsiębiorcy będącego wnioskodawcą w rozumieniu 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.)

## Wykaz wybranych skrótów

<b>ACEI</b>	inhibitory konwertazy angiotensyny (ang. angiotensin-converting enzyme inhibitor);
<b>AEs</b>	zdarzenia niepożądane (adverse events)
<b>Agencja / AOTMiT</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
<b>ANCA</b>	przeciwciało przeciw cytoplazmie neutrofilów (ang. antineutrophil cytoplasmic antibody);
<b>ChPL</b>	Charakterystyka Produktu Leczniczego
<b>CI</b>	przedział ufności (confidence interval)
<b>HTA</b>	ocena technologii medycznych (health technology assessment)
<b>i.v</b>	podanie dożylnie (ang. intravenous);
<b>IgAV</b>	zapalenie naczyń spowodowane IgA
<b>ISKDC</b>	International Study of Kidney Diseases in Children
<b>Komparator</b>	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
<b>Lek</b>	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. 2022 poz. 2301)
<b>MZ</b>	Ministerstwo Zdrowia
<b>NFZ</b>	Narodowy Fundusz Zdrowia
<b>RCT</b>	badanie kliniczne z randomizacją (randomized clinical trial)
<b>Technologia</b>	technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
<b>Ustawa o refundacji</b>	Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r. poz. 1938)
<b>Ustawa o świadczeniach</b>	Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2023 r. poz. 1976)
<b>Wytyczne AOTMiT</b>	Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 13 września 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej.

## Spis treści

<b>Wykaz wybranych skrótów .....</b>	<b>3</b>
<b>Spis treści.....</b>	<b>4</b>
<b>1. Podstawowe informacje o zleceniu.....</b>	<b>5</b>
<b>2. Przedmiot i historia zlecenia .....</b>	<b>6</b>
2.1. Korespondencja w sprawie.....	6
<b>3. Problem decyzyjny .....</b>	<b>7</b>
3.1. Problem zdrowotny .....	7
3.2. Charakterystyka ocenianej technologii.....	9
3.3. Liczebność populacji wnioskowanej .....	11
<b>4. Interwencja oceniana i alternatywne technologie medyczne .....</b>	<b>12</b>
4.1. Dotychczasowe postępowanie administracyjne w Polsce z technologią ocenianą .....	12
<b>5. Opinie ekspertów klinicznych .....</b>	<b>13</b>
<b>6. Rekomendacje i wytyczne .....</b>	<b>15</b>
6.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne.....	15
6.2. Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych .....	21
<b>7. Alternatywne technologie medyczne.....</b>	<b>22</b>
<b>8. Wskazanie dowodów naukowych .....</b>	<b>23</b>
8.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych .....	23
8.1.1. Opis badań włączonych do analizy .....	23
8.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa .....	26
8.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego .....	26
8.2.2. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa .....	30
8.3. Ograniczenia badań i analizy .....	31
<b>9. Wpływ na budżet płatnika.....</b>	<b>32</b>
9.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce .....	32
9.2. Analiza wpływu na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy .....	32
<b>10. Kluczowe informacje i wnioski.....</b>	<b>34</b>
<b>11. Źródła .....</b>	<b>37</b>
<b>12. Załączniki .....</b>	<b>38</b>
12.1. Wykaz refundowanych technologii medycznych .....	38
12.2. Strategie wyszukiwania publikacji.....	39

# 1. Podstawowe informacje o zleceniu

Data wpłynięcia zlecenia do AOTMiT  
i znak pisma zlecającego

12.01.2024  
PLR.4506.2.2023.EL

Pełna nazwa świadczenia opieki zdrowotnej (z pisma zlecającego):

- tacrolimusum we wskazaniu: „zespół Henocha-Schoenleina (zapalenie naczyń spowodowane IgA, IgA-vasculitis) w przypadku nietolerancji, przeciwwskazań lub oporności na inne metody leczenia”

Ocena możliwości stosowania we wskazaniach innych niż ujęte w Charakterystyce Produktu Leczniczego.

Typ zlecenia: art. 31 n pkt 5 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej (Dz. U. z 2022 r., poz. 2561 z późn. zm.) realizacja innych zadań zleconych przez ministra właściwego do spraw zdrowia

zlecenie Ministra Zdrowia złożone z urzędu

zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej

zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek stowarzyszenia będącego zgodnie z postanowieniami statutu towarzystwem naukowym o zasięgu krajowym – za pośrednictwem konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej

zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia

zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek stowarzyszenia lub fundacji, których celem statutowym jest ochrona praw pacjenta – za pośrednictwem konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej

Oceniana technologia medyczna:

- takrolimus

Zestawienie produktów leczniczych zawierających substancję czynną takrolimus, dla których wydano decyzje o objęciu refundacją zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 11.12.2023 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych przedstawiono w załączniku 12.1 Wykaz refundowanych technologii medycznych.

## 2. Przedmiot i historia zlecenia

### 2.1. Korespondencja w sprawie

Pismem z dnia 12.01.2024 r., znak PLR.4506.2.2023.EL (data wpływu do AOTMiT: 12.01.2024 r.) na podstawie art. 31n pkt 5 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2022 r., poz. 2561 z późn. zm.), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie materiałów analitycznych oraz na podstawie art. 40 ust. 1 ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r. poz. 826 z późn. zm.), w związku z art. 40 ust. 3 ustawy o refundacji oraz art. 31s ust. 6 pkt 4 ustawy o świadczeniach, przygotowanie opinii Rady Przejrzystości oceniającej zasadność zastosowania takrolimusu we wskazaniu pozarejestacyjnym:

- zespół Henocha-Schoenleina (zapalenie naczyń spowodowane IgA, IgA vasculitis) w przypadku nietolerancji, przeciwwskazań lub oporności na inne metody leczenia.

Do zlecenia załączono korespondencję elektroniczną z prof. dr. hab. n. med. Ryszardem Gellertem, Konsultantem Krajowym w dziedzinie nefrologii, w której prof. Gellert wnioskuje o dołączenie powyższego wskazania do wskazań pozarejestacyjnych, w których takrolimus podlega refundacji. Ponadto, zgodnie z treścią korespondencji, wg prof. Gellerta: *liczba leczonych nie powinna przekroczyć 100 osób a dla wspomnianego wskazania opublikowano dane potwierdzające skuteczność proponowanego leczenia.*

## 3. Problem decyzyjny

### 3.1. Problem zdrowotny

ICD-10: D69 Plamica i inne skazy krwotoczne

D69.0 – Plamica alergiczna

- Plamica:
  - anafilaktyczna
  - **Henocha-Schönleina**
  - niemałopłytkowa:
    - krwotoczna
    - samoistna
    - naczyniowa
- Alergiczne zapalenie naczyń

#### Definicja

*Plamica Schönleina-Henocha (według aktualnej nomenklatury określana jako zapalenie naczyń związane z IgA) to choroba, w której dochodzi do zapalenia małych naczyń krwionośnych: tętniczek i żyłek. Zapalenie naczyń polega na gromadzeniu się w ich ścianach komórek układu odpornościowego, co może prowadzić do martwicy. Uszkodzenie ściany naczynia powoduje krwawienie, czyli wydostawanie się erytrocytów i innych składników krwi poza naczynia. W przebiegu plamicy Schönleina-Henocha zazwyczaj zapalenie małych naczyń dotyczy skóry, przewodu pokarmowego, stawów oraz nerek, rzadziej jąder.*

Źródło: mp.pl/152368

*Do klasycznych objawów należą: plamica nietrombocytopeniczna, bóle stawów, zapalenie stawów, zmiany w kłębuszkach nerkowych oraz powikłania dotyczące przewodu pokarmowego (ból brzucha, owrzodzenia żołądka, dwunastnicy oraz okrężnicy). Rzadziej pacjenci manifestują objawy neurologiczne: zapalenie naczyń mózgowych oraz zaburzenia dotyczące obwodowego systemu nerwowego. (...) Jednym z najpoważniejszych powikłań IgAV jest uszkodzenie nerek. Z zajęcie nerek w przebiegu choroby u dzieci dotyczy od 20 do 54% przypadków. Uszkodzenie nerek występuje częściej u pacjentów, u których w trakcie infekcji poprzedzającej zachorowanie wystąpiły epizody krwinkomoczu. Znacznie częściej tego typu powikłania stwierdza się u pacjentów dorosłych (50-80%).*

Źródło: Jamrozik 2012<sup>1</sup>

#### Etiologia

*Przyczyna plamicy Schönleina-Henocha nie jest znana. Wiadomo, że w rozwoju choroby ważną rolę odgrywają przeciwciała układu odpornościowego – immunoglobuliny A (w skrócie IgA). We krwi pacjentów chorujących na plamicę Schönleina-Henocha można zaobserwować zwiększone stężenie IgA, natomiast w ścianach naczyń zajętych narządów można stwierdzić złogi IgA, co sugeruje nieprawidłową odpowiedź układu odpornościowego, który atakuje ściany małych naczyń krwionośnych skóry, stawów, przewodu pokarmowego, nerek oraz – rzadziej – ośrodkowego układu nerwowego, płuc czy jąder, powodując objawy choroby. U 80% pacjentów wystąpienie choroby jest poprzedzone zakażeniem górnych dróg oddechowych, zazwyczaj bakteryjnym (paciorkowce), ale choroba może wystąpić też po zakażeniach wieloma innymi bakteriami i wirusami. Czynnikiem wyzwalającym chorobę mogą być również leki, ukąszenia przez owady, narażenie na zimno czy alergeny.*

Źródło: mp.pl/152368

#### Epidemiologia

*Plamica Schönleina-Henocha jest najczęstszą postacią układowego zapalenia naczyń u dzieci. Zapadalność roczna u dzieci wynosi 3-26,7/100 000, a u dorosłych ~1,3/100 000. Stosunek liczby mężczyzn do kobiet wynosi 1,5:1.*

<sup>1</sup> Agata Jamrozik, Adam Sybilski, Monika Pohorecka, Konrad Patena – Zespół Schönleina-Henocha – nowe wyzwania diagnostyczne w starej chorobie, *Pediatr Med Rodz* 2012, 8 (3), p. 214-221

Źródło: Szczeklik 2023, ORPHA:761

### **Leczenie**

*Ze względu na to, że nie jest znana przyczyna choroby, nie ma leczenia przyczynowego. U większości pacjentów stosuje się leczenie objawowe, którego rodzaj i intensywność zależy od zajęcia narządów i natężenia objawów.*

*W przypadku choroby nerek przebiegającej z utratą białka z moczem, intensywność leczenia zależy od nasilenia białkomoczu, zazwyczaj stosuje się tzw. ACE-inhibitory, leki z grupy antagonistów receptora angiotensyny lub glikokortykosteroidy. W przypadku ciężkiego zajęcia nerek, które wymaga wykonania biopsji nerki, podaje się leki immunosupresyjne.*

*Leczenie zawsze dostosowuje się indywidualnie do stanu pacjenta.*

Źródło: mp.pl/152368, Szczeklik 2023

### **Rokowanie**

Długoterminowe rokowanie zależy od stopnia zajęcia nerek. Zagrożenie przewlekłą niewydolnością nerek zwiększają: duży białkomocz, obecność półksiężyców, nacieków makrofagów i zmian cewkowo-śródmiąższowych w badaniu histologicznym i wystąpienie niewydolności nerek na początku choroby.

Długoterminowe badania obserwacyjne z udziałem dorosłych wykazują, że schyłkowa niewydolność nerek może wystąpić nawet u jednej trzeciej pacjentów.

Źródło: Szczeklik 2023, ORPHA:761



### 3.2. Charakterystyka ocenianej technologii

Tabela 1. Charakterystyka ocenianych produktów leczniczych zawierających takrolimus

<b>Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN</b>	<b>Advagraf</b> , kaps. o przedłużonym uwalnianiu, 30 szt. (0,5 mg, kod EAN: 05909990051052; 1 mg, kod EAN: 05909990051076; 3 mg, kod EAN: 05909990699957; 5 mg, kod EAN: 05909990051137)	<b>Cidimus</b> , kaps. twarde, 30 szt. (0,5 mg, kod EAN: 05909990783489; 1 mg, kod EAN: 05909990783571; 5 mg, kod EAN: 05909990783533)	<b>Dailiport</b> , kaps. o przedl. uwalnianiu, 30 szt. (0,5 mg, kod EAN: 07613421037024; 1 mg, kod EAN: 07613421037000; 2 mg, kod EAN: 07613421037048; 3 mg, kod EAN: 07613421037031; 5 mg, kod EAN: 07613421037017)	<b>Envarsus</b> , tabl. o przedl. uwalnianiu, 30 szt. (0,75 mg, kod EAN: 05909991192709; 1 mg, kod EAN: 05909991192730; 4 mg, kod EAN: 05909991192761) <b>Envarsus</b> , tabl. o przedl. uwalnianiu, 90 szt. (1 mg, kod EAN: 05909991192754)	<b>Prograf</b> , kaps. twarde, 30 szt. (0,5 mg, kod EAN: 05909991148713 1 mg, kod EAN: 05909990447213 5 mg, kod EAN: 05909990447312)
<b>Kod ATC</b>	L04AD02 – inhibitory kalcyneury				
<b>Substancja czynna</b>	Takrolimus				
<b>Wskazanie zarejestrowane</b>	Stan po przeszczepie narządu unaczynionego bądź szpiku				
<b>Zakres wskazań pozarejestrowanych objętych refundacją</b>	1) Stan po przeszczepie kończyny, rogówki, tkanek lub komórek; 2) Miastenia; 3) Idiopatyczny zespół nerczycowy - w przypadku nietolerancji cyklosporyny lub oporności na cyklosporynę; toczniowe zapalenie nerek - w przypadku nietolerancji cyklosporyny lub oporności na cyklosporynę				
<b>Oceniane wskazanie</b>	Leczenie chorych w zespole Henocha-Schönleina w przypadku nietolerancji, przeciwwskazań lub oporności na inne metody leczenia				
<b>Droga podania</b>	Do podawania doustnego				
<b>Mechanizm działania na podstawie ChPL</b>	<p>Wydaje się, że w działaniu takrolimusu na poziomie molekularnym pośredniczy wiązanie z białkiem cytozolu (FKBP12), odpowiedzialne za wewnątrzkomórkową kumulację leku. Kompleks FKBP12- takrolimus swoiście i kompetycyjnie wiąże się z kalcyneuryną i hamuje ją, co prowadzi do zaleźnego od wapnia hamowania szlaków w przewodzenia sygnałów w komórkach T, zapobiegając transkrypcji określonej grupy genów dla limfokin.</p> <p>Takrolimus jest silnie działającym lekiem immunosupresyjnym, co udowodniono w doświadczeniach w warunkach <i>in vivo</i> i <i>in vitro</i>.</p> <p>W szczególności takrolimus hamuje tworzenie się cytotoksycznych limfocytów, które są głównie odpowiedzialne za odrzucanie przeszczepu. Takrolimus hamuje aktywację limfocytów T i proliferację limfocytów B zależną od limfocytów T pomocniczych, a także tworzenie się limfokin (takich jak interleukiny-2, -3 oraz <math>\gamma</math>-interferon) oraz ekspresję receptora interleukiny-2.</p>				
<b>Dopuszczenie do obrotu</b>	23.04.2007 Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 13.04.2012	21.05.2010 r. Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 12.10.2017 r.	18.02.2020 r.	18.07.2014 Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 06.06.2019 r.	<b>Prograf, 0,5 mg</b> 30.04.2004 r,

					Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 29.03.2012 r. <b>Prograf, 1 mg</b> <b>Prograf, 5 mg</b> 20.10.1999 r. Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 29.03.2012 r.
--	--	--	--	--	---

Źródło: ChPL Advagraf; ChPL Cidimus; ChPL Dailiport; ChPL Envarsus; ChPL Prograf

### 3.3. Liczebność populacji wnioskowanej

W ramach prac nad raportem otrzymano opinię od eksperta klinicznego [REDAKTOWANE]

Zgodnie z opinią eksperta, liczebność populacji chorych, która po podjęciu pozytywnej decyzji w zakresie refundacji stosowałaby takrolimus we wskazaniu pozarejestryjnym: Zespół Henocha-Schoenleina wyniesie ok. 150 pacjentów dorosłych i ok. 15 pacjentów w wieku <18 r.ż.

Szczegóły opinii eksperta przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 2. Liczebność populacji wg opinii eksperta

[REDAKTOWANE]				
Zespół Henocha-Schoenleina (zapalenie naczyń spowodowane IgA, IgA-vasculitis) w przypadku nietolerancji, przeciwwskazań lub oporności na inne metody leczenia	Obecna liczba chorych w Polsce	Liczba nowych zachorowań w ciągu roku w Polsce	Odsetek osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana po podjęciu pozytywnej decyzji w zakresie refundacji	Źródło
<ul style="list-style-type: none"> <li>dorośli pacjenci z ww. wskazaniem (<math>\geq 18</math> r.ż.)</li> </ul>	Brak danych	500	< 30%	Dane szacunkowe <sup>23</sup>
<ul style="list-style-type: none"> <li>dzieci z ww. wskazaniem (&lt;18 r.ż.)</li> </ul>	Brak danych	1500	< 1%	

Wraz ze zleceniem MZ przekazano korespondencję z Konsultantem Krajowym w dziedzinie nefrologii prof. dr. hab. n. med. Ryszardem Gellertem. Prof. zaznaczył, że „(...) liczba leczonych nie powinna przekroczyć 100 osób.” Ekspert nie wskazał jednak, jaki odsetek populacji docelowej stanowią dzieci, a jaki dorośli.

<sup>2</sup> Yaseen K., Herlitz L., Villa-Forte A.: IgA Vasculitis in Adults: a Rare yet Challenging Disease. Current Rheumatology Reports (2021) 23: 50

<sup>3</sup> Musiał J., Sznajd J., Goncerz G., Szczeklik A.: Zapalenie naczyń związane a IgA (d. plamica Henocha i Schoenleina). Interna Szczeklika 2023, Medycyna Praktyczna, Kraków 2023, str 2132

## 4. Interwencja oceniana i alternatywne technologie medyczne

### 4.1. Dotychczasowe postępowanie administracyjne w Polsce z technologią ocenianą

Takrolimus nie był dotychczas oceniany przez AOTMiT we wnioskowanym wskazaniu tj.: leczenie chorych w zespole Henocha-Schoenleina w przypadku nietolerancji, przeciwwskazań lub oporności na inne metody leczenia.

Takrolimus był przedmiotem oceny Agencji w innych wskazaniach:

#### 1. W ramach importu docelowego

- profilaktyka odrzucania przeszczepu serca w populacji pacjentów pediatrycznych – zlecenie nr 128/2023<sup>4</sup> w BIP AOTMiT, uzyskał pozytywne stanowisko Rady Przejrzystości nr 143/2023 z dnia 4 grudnia 2023 r. oraz pozytywną rekomendację Prezesa AOTMiT 143/2023 z dnia 15 grudnia 2023 r.;
- profilaktyka odrzucania przeszczepu serca – zlecenie 69/2018<sup>5</sup> w BIP AOTMiT uzyskał pozytywne stanowisko Rady Przejrzystości nr 60/2018 z dnia 11 czerwca 2018 r. oraz pozytywną rekomendację Prezesa AOTMiT nr 59/2018 z dnia 21 czerwca 2018 r.;

#### 2. W zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego

- idiopatyczny zespół nerczycowy i toczniowe zapalenie nerek – zlecenie nr 147/2022<sup>6</sup> w BIP AOTMiT, uzyskał pozytywne stanowisko Rady Przejrzystości nr 147/2022 z dnia 19 września 2022 r.;
- miastenia – zlecenie nr 65/2022<sup>6</sup> w BIP AOTMiT, uzyskał pozytywne stanowisko Rady Przejrzystości nr 65/2022 z dnia 2 maja 2022 r.; zlecenie nr 182/2019<sup>6</sup> w BIP AOTMiT, uzyskał pozytywne stanowisko Rady Przejrzystości nr 182/2019 z dnia 17 czerwca 2019 r.; zlecenie nr 160/2016<sup>7</sup> w BIP AOTMiT, uzyskał pozytywne stanowisko Rady Przejrzystości nr 199/2016 z dnia 18 lipca 2016 r. oraz zlecenie nr 155/2014<sup>8</sup> w BIP AOTMiT, uzyskał pozytywną opinię Rady Przejrzystości (nr 198/2014 z dnia 7 lipca 2014 r.);
- stan po przeszczepie kończyny, rogówki, tkanek lub komórek – zlecenie 36/2022<sup>6</sup> w BIP AOTMiT uzyskał pozytywne stanowisko Rady Przejrzystości nr 36/2022 z dnia 7 marca 2022 r.; zlecenie 113/2019<sup>6</sup> w BIP AOTMiT uzyskał pozytywne stanowisko Rady Przejrzystości nr 113/2019 z dnia 15 kwietnia 2019 r.; zlecenie 126/2016<sup>9</sup> w BIP AOTMiT uzyskał pozytywną opinię Rady Przejrzystości (nr 143/2016 z dnia 16 maja 2016 r.) oraz zlecenie 103/2014<sup>10</sup> w BIP AOTMiT uzyskał pozytywną opinię Rady Przejrzystości (nr 123/2014 z dnia 5 maja 2014 r.);
- idiopatyczny zespół nerczycowy – w przypadku nietolerancji cyklosporyny lub oporności na cyklosporynę; toczniowe zapalenie nerek w przypadku nietolerancji cyklosporyny lub oporności na cyklosporynę – zlecenie 344/2019<sup>6</sup> w BIP AOTMiT uzyskał pozytywne stanowisko Rady Przejrzystości nr 344/2019 z dnia 21 października 2019 r. oraz zlecenie 210/2016<sup>11</sup> w BIP AOTMiT uzyskał pozytywne stanowisko Rady Przejrzystości nr 476/2016 z dnia 28 listopada 2016 r.;
- idiopatyczny zespół nerczycowy lub toczniowe zapalenie nerek - w przypadkach nietolerancji cyklosporyny lub oporności na cyklosporynę – zlecenie 253/2014<sup>12</sup> w BIP AOTMiT uzyskał pozytywną opinię Rady Przejrzystości (nr 328/2014 z dnia 14 listopada 2014 r.).

We wskazaniu zespół Henocha-Schoenleina ocenie w AOTMiT podlegał natomiast produkt leczniczy Disulone (dapson). W ramach importu docelowego we wnioskowanym wskazaniu oceniany był dwukrotnie:

<sup>4</sup> <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2023/1005-materialy-2023/8250-128-2023-zlc>

<sup>5</sup> <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2018/883-materialy-2018/5486-69-2018-zlc>

<sup>6</sup> <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/rada-przejrzystosci/5084-wykaz-obowiazujacych-opinii>

<sup>7</sup> <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2016/837-materialy-2016/4681-160-2016-zlc>

<sup>8</sup> <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-2014/845-materialy-2014/3089-155-2014-zlc>

<sup>9</sup> <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2016/837-materialy-2016/4612-126-2016-zlc>

<sup>10</sup> <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-2014/845-materialy-2014/2689-103-2014-zlc>

<sup>11</sup> <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2016/837-materialy-2016/4789-210-2016-zlc>

<sup>12</sup> <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-2014/845-materialy-2014/3564-253-2014-zlc>

- w 2021 r. zlecenie nr 44/2021<sup>13</sup> w BIP AOTMiT, gdzie otrzymał pozytywne stanowisko Rady Przejrzystości (nr 45/2021 z dnia 12 kwietnia 2021 r.) i pozytywną rekomendację Prezesa AOTMiT nr 45/2021 z dnia 15 kwietnia 2021 r.);
- w 2018 r. zlecenie nr 140/2017<sup>14</sup> w BIP AOTMiT, otrzymał pozytywne stanowisko Rady Przejrzystości nr 20/2018 z dnia 7 lutego 2018 r. oraz pozytywną rekomendację Prezesa AOTMiT nr 19/2018 z dnia 21 lutego 2018 r.).

## 5. Opinie ekspertów klinicznych

W ramach prac nad raportem otrzymano opinię od eksperta klinicznego [REDAKTOWANO]

Szczegóły opinii przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 3. Stanowisko eksperta ws. ocenianego wskazania

Ekspert	[REDAKTOWANO]		
Dawkowanie	dzieci	0,1-0,3 mg/kg c.c x 2	1-2 lata od wystąpienia remisji*
	dorośli	0,1-0,2 mg/kg c.c x 2	1-2 lata od wystąpienia remisji*
Efekty związane z przebiegiem lub nasileniem choroby, uznawane za istotne klinicznie punkty końcowe	<i>Stabilny GFR, &gt; 25% redukcja białkomoczu po 3 mies. &gt; 50 redukcja białkomoczu po 6 mies. białkomocz &lt; 0,5 -0,7 g/24 h po 12-24 miesiącach Zmniejszenie zmian skórnych &gt; 50% po 6 miesiącach – potencjalne zastosowanie Ustąpienie objawów brzusznych</i>		
Czy widzą Państwo możliwość stosowania takrolimusu w wnioskowanym wskazaniu? W miarę możliwości proszę o krótkie uzasadnienie.	<i>Dane dotyczące zastosowania leku w tej chorobie są skąpe. Zhang i wsp<sup>15</sup>. leczyli 20 dzieci z zajęciem nerek i wykazali znaczne zmniejszenie białkomoczu po 6 miesiącach. Zupełna remisja była u 60%, częściowa u pozostałych 40%. U dorosłych używany był wraz z innymi lekami immunosupresyjnymi z dobrym efektem. Wydaje się być także skuteczny w manifestacji skórnej choroby. Autorzy amerykańscy preferują leczenie rytuksymabem lub mykofenolatem mofetylu, ale tacrolimus może stanowić dodatkową opcję, zwłaszcza u chorych z ciężkim i opornym białkomoczem<sup>16</sup>. Wobec braku dużych doświadczeń w tej postaci zapalenia naczyń należy odnieść się do zaleceń terapeutycznych w toczeniu nerkowym gdzie inhibitory kalcyneuryny (zdecydowanie preferowany tacrolimus) w połączeniu z mykofenolatem mofetylu są zalecane w indukowaniu remisji (jako alternatywa dla cyklofosfamidu) w typie III i IV zapalenia kłębków, w monoterapii w typie V.<sup>17,18</sup></i>		
Jakie widzą Państwo możliwości nadużyć/niewłaściwego zastosowania związane z objęciem refundacją ocenianej technologii w analizowanym wskazaniu?	<i>Nie widzę. Choroba rzadka, podlega samoistnej remisji (zwłaszcza u dzieci), bardzo rzadko wymaga leczenia omawianego powyżej.</i>		
Czy istnieją grupy pacjentów o specyficznej charakterystyce (tj. subpopulacje), które mogą bardziej skorzystać ze stosowania ocenianej technologii?	<i>Chorzy na ciężkie kłębkowe zapalenie nerek lub zmiany skórne (prawdopodobnie) nie poddające się leczeniu glikokortykoidami i immunosupresją. Także w sytuacji gdy te leki są przeciwwskazane.</i>		

<sup>13</sup> <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2021/965-materialy-2021/7322-44-2021-zlc>

<sup>14</sup> <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2017/855-materialy-2017/5168-140-2017-zlc>

<sup>15</sup> Zhang D., Hao G., Li C i wsp. Off-label use of tacrolimus in children with Henoch-Shonlein purpura nephritis: a pilot study. Arch Dis. Child., 208, 103, 772-5

<sup>16</sup> Yaseen K., Herlitz L., Villa-Forte A.: IgA Vasculitis in Adults: a Rare yet Challenging Disease. Current Rheumatology Reports (2021) 23: 50

<sup>17</sup> Fanouriakis A., Tziolos N., Bertsias G., Boumpas D.: Update on the diagnosis and management of systemic lupus erythematosus Ann Rheum Dis 2021;80:14–25. doi:10.1136/annrheumdis-2020-218272

<sup>18</sup> Fanouriakis A., Kostopoulos M., Cheema K. i wsp.: 2019 Update of the Joint European League Against Rheumatism and European Renal Association-European Dialysis and Transplant Association (EULAR/ERA-ADTA) recommendations for the management of lupus nephritis. Ann Rheum Dis., 2020, 79, 713-723.

Ekspert	[REDACTED]
<b>Czy istnieją grupy pacjentów o specyficznej charakterystyce (tj. subpopulacje), które nie skorzystają ze stosowania ocenianej technologii?</b>	<i>Brak danych</i>
<b>Proszę wskazać jakie potencjalne problemy dostrzegają Państwo w związku ze stosowaniem ocenianej technologii.</b>	<i>Konieczność monitorowania stężenia, brak doświadczeń w stosowaniu leku w tej postaci zapaleń naczyń zwłaszcza co do zalecanej dawki.</i>

\* brak danych, dane przeniesione z ANCA zależnych zapaleń naczyń

## 6. Rekomendacje i wytyczne

### 6.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

W celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej przeszukano następujące źródła:

- Guidelines International Network, <http://www.g-i-n.net/>
- Turning Research into Practice (TRIP), <https://www.tripdatabase.com/>
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE), <https://www.nice.org.uk/>
- National Health and Medical Research Council, <http://www.nhmrc.gov.au/guidelines/search>,
- National Guideline Clearinghouse przy Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ), [www.guideline.gov](http://www.guideline.gov)
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN).
- Orphanet, <https://www.orpha.net/>
- National Organization for Rare Disorders (NORD), <https://rarediseases.org/>

Przeprowadzono również wyszukiwanie niesystematyczne przy wykorzystaniu wyszukiwarki internetowej.

Wyszukiwanie przeprowadzono w dn. 16.01.2024 r., ograniczając je do wytycznych opublikowanych w ciągu ostatnich 5 lat.

Odnaleziono 5 dokumentów wytycznych: Kidney Disease: Improving Global Outcomes z 2021 r. (KDIGO 2021 – postępowanie u dzieci i dorosłych), UK Kidney Association z 2022 r. (UKKA 2022 – wytyczne dot. leczenia dzieci i młodzieży), międzynarodowy konsensus ekspertów z 2021 r., (Abu-Zaid 2021 – postępowanie u dzieci) konsensus ekspertów Single Hub and Access point for paediatric Rheumatology in Europe z 2019 r. (SHARE 2019 – postępowanie u dzieci) oraz przegląd narracyjny literatury dla praktykujących dermatologów – Kelly 2022 (diagnoza i leczenie os. dorosłych). Wszystkie wytyczne dotyczyły leczenia zapalenia naczyń związanego z IgA (IgAV) (dawniej zespół Henocha-Schönleina).

**Takrolimus** jest rekomendowany przez brytyjskie wytyczne UKKA 2022 jako opcja leczenia IgAV u dzieci i związanych z nim powikłań narządowych tj.: w przypadku histologicznie potwierdzonego zapalenia nerek.

Pozostałe odnalezione wytyczne (KDIGO 2021, Kelly 2022, Abu-Zaid 2021, SHARE 2019) nie wymieniają terapii takrolimusem jako opcji leczenia IgAV.

Standardem postępowania w pierwszej linii leczenia IgAV jest terapia kortykosteroidami (KDIGO 2021, Abu-Zaid 2021) zarówno w leczeniu dzieci, jak i dorosłych. Ponadto leczenie IgAV u dzieci, młodzieży jak i dorosłych, w zależności od cech klinicznych i histologicznych (m.in. objawów ze strony nerek) może obejmować monoterapię lekami modyfikującymi chorobę (UKKA 2022, SHARE 2019, Abu-Zaid 2021): wymieniane są m.in. azatiopryna, cyklosporyna, cyklofosfamid i mykofenolan mofetylu, lub skojarzenie leków modyfikujących przebieg choroby i kortykosteroidów (UKKA 2022, Kelly 2022, Abu-Zaid 2021). Wytyczne KDIGO 2021 również rekomendują leczenie immunosupresyjne. W wytycznych zaznacza się, że pacjenci wyrażający zgodę na leczenie powinni być leczeni zgodnie z wytycznymi dotyczącymi AAV (zapalenie naczyń związane z przeciwciałami przeciwko cytoplazmie neutrofilów (ANCA)) tj.: rekomendowane jest zastosowanie cyklofosfamidu (w formie doustnej lub dożylniej), rytuksymab w monoterapii lub w skojarzeniu z cyklofosfamidem, mykofenolan mofetylu.

Autorzy konsensusu eksperckiego Abu Zaid 2021 w terapii dzieci z opornym IgAV z towarzyszącym ciężkim zapaleniem nerek rekomendują zastosowanie plazmaferezy i stosowanie dożylnych preparatów immunoglobulin (IVIG). Z kolei zgodnie z wytycznymi KDIGO 2021 nie ma wystarczających danych, aby określić skuteczność plazmaferezy w leczeniu zapalenia nerek związanego z IgAV.

Autorzy pozostałych odnalezionych wytycznych (UKKA 2022, Kelly 2022, Kdigo 2021, SHARE 2019) nie odnoszą się do kwestii oporności pacjentów na poprzednie leczenie lub u których występują przeciwwskazania lub brak tolerancji na standardowe dawki leczenia.

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 4. Przegląd postępowania w ocenianym wskazaniu wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<p><b>UKKA 2022</b> (Wielka Brytania) <u>Konflikt interesów:</u> brak informacji <u>Źródło finansowania:</u> brak informacji</p>	<p><b><u>Leczenie płamicy Henocha-Schönleina (zapalenie naczyń związane z IgA) i związanych z nią powikłań narządowych u dzieci i młodzieży</u></b></p> <p>Postępowanie w przypadku histologicznie potwierdzonego zapalenia nerek towarzyszącemu zapaleniu naczyń związanych z IgA</p> <p>Sugeruje się stosowanie następujących leków modyfikujących przebieg choroby lub połączenia kortykosteroidów z lekiem modyfikującym przebieg choroby, w zależności od cech klinicznych i histologicznych u dzieci i młodzieży z potwierdzonym biopsyjnie zapaleniem nerek IgAV.</p> <p><b><u>Kortykosteroidy:</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Prednizolon 1-2 mg/kg/dobę (maksymalnie 60 mg/dobę) przez 2-4 tygodnie, a następnie odstawiany w zależności od odpowiedzi klinicznej.</li> <li>- W ciężkim zapaleniu nerek z niekorzystnymi cechami klinicznymi i histologicznymi (upośledzona czynność nerek, zespół nerczycowy lub cechy półksiężycy) lub gdy wchłanianie doustne jest potencjalnie upośledzone, można stosować dożylnie metyloprednizolon w dawce 10-30 mg/kg (maksymalnie 1 g/dobę) raz na dobę przez trzy kolejne dni, a następnie doustnie prednizolon.</li> </ul> <p><b><u>Leki modyfikujące przebieg choroby (wymienione w kolejności alfabetycznej):</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Azatiopryna</li> <li>- Inhibitory kalcyneuryny (cyklosporyna lub <b>takrolimus</b>)</li> <li>- Cyklofosfamid</li> <li>- Mykofenolan mofetylu</li> </ul> <p>Szybko postępujące kłębuszkowe zapalenie nerek jest leczone bardziej agresywnie z preferencją leczenia dożylnego.</p> <p><b><u>Definicja utrzymującej się lub nawracającej choroby</u></b></p> <p>Sugeruje się, aby dzieci i młodzież z IgAV i typową wysypką płamisto-grudkową utrzymującą się przez ponad 1 miesiąc były definiowane jako osoby z utrzymującą się chorobą.</p> <p>Sugeruje się, aby dzieci i młodzież z IgAV, u których występuje ponowne pojawienie się typowej wysypki płamisto-grudkowej po okresie bezobjawowym dłuższym niż 1 miesiąc, były definiowane jako pacjenci z chorobą nawracającą.</p> <p>Siła zaleceń opisana zgodnie z nomenklaturą GRADE Wszystkie zalecenia są oznaczone poziomem 2B, chyba, że zaznaczono inaczej.</p>
<p><b>Kelly 2022</b> <u>Konflikt interesów:</u> autorzy zadeklarowali brak konfliktu interesów <u>Źródło finansowania:</u> brak zewnętrznego finansowania</p> <p><b>KDIGO 2021</b> (międzynarodowe) <u>Konflikt interesów:</u> autorzy zgłosili potencjalny konflikt interesów <u>Źródło finansowania:</u> brak informacji</p>	<p><b><u>Wstępna diagnoza i leczenie zapalenia naczyń IgA u dorosłych – przegląd narracyjny literatury dla praktykujących dermatologów</u></b></p> <p><b><u>Objawy skórne</u></b></p> <p>Autorzy przeglądu zwracają uwagę, że zmiany skórne u dorosłych z IgAV są często przewlekłe, trudne, a nawet oporne na wiele terapii immunosupresyjnych. Sugerują oni połączenie glikokortykoidów i środka immunosupresyjnego, takiego jak rytuksymab lub mykofenolan mofetylu, w celu kontrolowania opornych zmian skórnych u dorosłych.</p> <p><b><u>Objawy ze strony nerek</u></b></p> <p>Oparte na dowodach postępowanie w przypadku IgAV-N jest ograniczone. Obecnie nie ma randomizowanych badań kontrolnych, które wykazałyby skuteczność sterydów w zapobieganiu IgAV-N u dorosłych lub dzieci.</p> <p>Autorzy przeglądu powołują się na wytyczne KDIGO 2021, według których zastosowanie kortykosteroidów w celu zapobiegania zapaleniu nerek nie jest rekomendowane.</p> <p>Pacjenci z podwyższonym ciśnieniem krwi i/lub białkomoczem [0,5 g/d] powinni być leczeni zgodnie z zaleceniami poniżej, tj.: inhibitor konwertazy angiotensyny (ACEi), bloker receptora angiotensyny (ARB).</p> <p><b><u>Brak informacji na temat stosowania takrolimusu w leczeniu zapalenia naczyń związanego z IgA.</u></b></p> <p>Poziom dowodów i siła rekomendacji – brak informacji</p> <p><b><u>Wytyczne dotyczące postępowania w zapaleniu naczyń związanych z IgA i powikłań nerkowych (ang. immunoglobulin A vasculitis–associated nephritis) – postępowanie u dzieci i dorosłych</u></b></p> <p>W przeciwieństwie do dzieci, nie ma uzgodnionych międzynarodowo kryteriów rozpoznania IgAV u dorosłych, chociaż kliniczne rozpoznanie kliniczna IgAV jest często stawiana na podstawie kryteriów opisanych dla dzieci.</p> <p><b><u>Zapobieganie zapaleniu nerek w IgAV:</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Zalecane jest niestosowanie glikokortykoidów w celu zapobiegania zapaleniu nerek u pacjentów z izolowanym pozanadnerczycowym IgAV (1B).</li> </ul> <p><b><u>Zapobieganie zapaleniu nerek w IgAV.</u></b></p>



Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>Rekomendacje dotyczące leczenia wszystkich pacjentów z zapaleniem nerek związanym z IgAV (IgAVN), u których nie występuje RPGN (gwałtownie postępujące kłębuszkowe zapalenie nerek):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Nie wykazano, aby konkretna interwencja dietetyczna zmieniła wyniki w IgAVN.</li> <li>- Leczenie zgodnie z ustalonymi w danym kraju docelowymi wartościami ciśnienia krwi. KDIGO sugeruje leczenie do docelowego SBP &lt;120 mm Hg mierzonego przy użyciu znormalizowanego pomiaru ciśnienia krwi.</li> <li>- Leczenie maksymalną tolerowaną dawką inhibitora konwertazy angiotensyny (ACEi) lub blokera receptora angiotensyny (ARB) w przypadku białkomoczu &gt;0,5 g/d.</li> <li>- Zaproponować udział w badaniu klinicznym, jeśli jest ono dostępne.</li> </ul> <p><u>Pacjenci z IgAVN, u których występuje wysokie ryzyko progresji CKD pomimo maksymalnego leczenia wspomagającego.</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Nie ma wystarczających dowodów na poparcie stosowania skali MEST-C klasyfikacji oksfordzkiej (przypis analityka: hiperkomórkowość mezangialna [M] i endokapilarna [E], stwardnienie segmentalne [S], zwłóknienie śródmiąższowe/zanik kanalików [T] i półksiężycy [C]) w celu określenia, czy należy rozpocząć immunosupresję u pacjentów z IgAVN.</li> <li>- Obecność półksiężyców w biopsji nerki nie jest sama w sobie automatycznym wskazaniem do rozpoczęcia immunosupresji.</li> <li>- U wszystkich pacjentów, u których rozważa się immunosupresję, należy przeprowadzić szczegółową dyskusję na temat ryzyka i korzyści związanych z leczeniem, mając świadomość, że niekorzystne skutki leczenia są bardziej prawdopodobne u pacjentów z eGFR &lt;50 ml/min na 1,73 m<sup>2</sup>.</li> </ul> <p><u>IgAV z gwałtownym postępującym kłębuszkowym zapaleniem nerek (RPGN):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Potencjalne ryzyko i korzyści związane z immunosupresją powinny być oceniane indywidualnie i omawiane z pacjentem. Pacjenci wyrażający zgodę na leczenie powinni być leczeni zgodnie z wytycznymi dotyczącymi AAV (zapalenie naczyń związane z przeciwciałami przeciwko cytoplazmie neutrofilów (ANCA)) tj.: rekomendowane jest zastosowanie cyklofosfamidu (w formie doustnej lub dożylniej), rytuksymab w monoterapii lub w skojarzeniu z cyklofosfamidem, mykofenolan mofetylu.</li> <li>- IgAV z RPGN, jak również inne IgAVN mogą być związane ze znacznym zajęciem pozanadnerczowym (płucnym, żołądkowo-jelitowym i skórny), co może dyktować alternatywne strategie immunosupresyjne.</li> <li>- Nie ma wystarczających danych, aby określić skuteczność plazmaferezy w IgAVN z RPGN.</li> </ul> <p><u>Zapalenie nerek związane z IgAV – dzieci (&lt;18 r.ż.)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Nie ma danych potwierdzających stosowanie glikokortykoidów w celu zapobiegania zapaleniu nerek u dzieci z IgAV, ale łagodnymi lub nieobecnymi objawami zajęcia nerek.</li> </ul> <p><u>Brak informacji na temat stosowania takrolimusu w leczeniu zapalenia naczyń związanego z IgA.</u></p> <p>Siła zaleceń opisana zgodnie z nomenklaturą GRADE</p>
<p><b>Abu-Zaid 2021 (międzynarodowe)</b>  <b>Konflikt interesów:</b>  autorzy zadeklarowali brak konfliktu interesów  <b>Źródło finansowania:</b>  brak zewnętrznego finansowania</p>	<p><b><u>Wytyczne postępowania w zapaleniu naczyń związanym z IgA – postępowanie u dzieci</u></b></p> <p><b><u>Objawy dotyczące stawów</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• W przypadku bólu stawów zalecany jest odpoczynek i NLPZ (unikać NLPZ w przypadkach z nefropatią lub upośledzoną czynnością nerek).</li> <li>• W ciężkich przypadkach lub u pacjentów, u których stosowanie NLPZ jest przeciwwskazane, można zastosować krótki cykl leczenia niskimi dawkami kortykosteroidów.</li> </ul> <p><b><u>Ból w jamie brzusznej</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Jeśli ból brzucha jest ostry, silny i/lub związany z krwią w stolcu, należy rozważyć możliwość wystąpienia włośnienia i zasięgnąć konsultacji chirurgicznej.</li> </ul> <p><b><u>Zapalenie jader</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• W przypadku bolesnego, opornego na leczenie obrzęku moszny należy zasięgnąć opinii chirurga.</li> </ul> <p><b><u>Dolegliwości skórne</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Dapson może być stosowany w ciężkich przypadkach z uwzględnieniem stanu czynności nerek.</li> <li>• W nawracających przypadkach leczenie sterydami może być stosowane jako terapia początkowa, przy braku odpowiedzi można rozważyć mykofenolan mofetylu, alternatywnie można zastosować azatioprynę lub kolchicynę.</li> </ul> <p><b><u>Zapalenia naczyń układu nerwowego</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• W leczeniu zapalenia naczyń układu nerwowego zaleca się początkową pulsacyjną terapię kortykosteroidami (w podanych wcześniej dawkach), a następnie doustne podawanie steroidów.</li> <li>• Należy rozważyć zmniejszenie dawki steroidów w zależności od aktywności choroby i nasilenia zapalenia naczyń mózgowych.</li> <li>• Cyklofosfamid można rozważyć w ciężkich, nawracających lub opornych przypadkach.</li> </ul>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p><b>Leczenie przetrwałego zapalenia nerek IgAV u dzieci:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Łagodne zapalenie nerek: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Pierwsza linia: doustny prednizolon</li> <li>○ Druga linia: azatiopryna, mykofenolan mofetylu, pulsacyjny metyloprednizolon (w przypadkach opornych, niereagujących na leczenie)</li> </ul> </li> <li>• Umiarkowane zapalenie nerek: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Pierwsza linia: doustny prednizolon i / lub metyloprednizolon w postaci pulsów dożylnych</li> <li>○ Druga linia (może być dodana do 1. linii leczenia): azatiopryna, mykofenolan mofetylu, cyklofosfamid dożylnie</li> </ul> </li> <li>• Ciężkie zapalenie nerek: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Pierwsza linia: terapia indukcyjna: cyklofosfamid dożylnie z pulsacyjnym metyloprednizolonem i prednizolonem doustnie przez 6-9 miesięcy w zależności od odpowiedzi. Terapia podtrzymująca: mykofenolan ze zmniejszaniem dawki steroidów</li> <li>○ Druga linia: azatiopryna lub mykofenolan mofetylu + steroidoterapia.</li> <li>○ Dzieci z IgAV zapaleniem nerek i utrzymującym się białkomoczem 0,5-1 g/d powinny być leczone ACE-I lub ARB.</li> <li>○ Dzieci z zapaleniem nerek IgAV i utrzymującym się białkomoczem &gt;1 g/d po próbie ACE-I lub ARB i GFR &gt;50 ml/min na 1,73 m<sup>2</sup> powinny być leczone 6-miesięczną terapią korynkosteroidami (lub terapia pulsacyjna, a następnie doustny steroid 0,5 mg/kg prednizonu na przemian przez 6 miesięcy, albo doustny prednizon 0,8-1 mg/kg/d przez 2 miesiące, a następnie zmniejszany o 0,2 mg/kg/d miesięcznie przez kolejne 4 miesiące).</li> <li>○ Plazmafereza i stosowanie dożylnych preparatów immunoglobulin (IVIG) mogą być stosowane w opornych przypadkach.</li> <li>○ Rytuksymab może być stosowany jako terapia alternatywna w opornej lub nawracającej IgAV.</li> </ul> </li> </ul> <p>Wytyczne odnoszą się konkretnie do IgAV u dzieci i nie mogą być ekstrapolowane na osoby dorosłe cierpiące na tę chorobę.</p> <p><u>Brak informacji na temat stosowania takrolimusu w leczeniu zapalenia naczyń związanego z IgA.</u></p> <p>Wszystkie zalecenia są oznaczone poziomem 4D, chyba, że zaznaczono inaczej.</p> <p>Poziom dowodów naukowych: 4 – Seria przypadków, badanie kliniczno-kontrolne lub badanie z historyczną gr. kontrolną.</p> <p>Siła dowodu: Dowody na poziomie 5, niespójne lub niejednoznaczne badania na dowolnym poziomie.</p>
<p><b>SHARE 2019 (Europa, międzynarodowe)</b>  Konflikt interesów: autorzy zadeklarowali brak konfliktu interesów  Źródło finansowania: European Agency for Health and Consumers</p>	<p><b>Wytyczne postępowania w przypadku diagnostyki i terapii zapalenia naczyń związanych z IgA u dzieci – wytyczne Single Hub and Access point for paediatric Rheumatology in Europe</b></p> <p><u>Zastosowanie korynkosteroidów (CS):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Leczenie korynkosteroidami jest wskazane w przypadku: zapalenia jąder, zapalenia naczyń mózgowych, krwotoku płucnego, innych ciężkich narządowych lub zagrażających życiu objawów zapalenia naczyń</li> <li>• U pacjentów z silnym bólem brzucha i/lub krwawieniem z odbytu (u których wykluczono wgłobienie jelita) można rozważyć leczenie korynkosteroidami. (4D)</li> <li>• Dawka doustnego sterydu (prednizolon/prednizon) powinna wynosić 12 mg/kg/dobę. (4D)</li> <li>• Jeśli zastosowanie glikokorynkosteroidów jest wskazane, w ciężkich przypadkach można rozważyć pulsacyjne podawanie metyloprednizonu dożylnie (np. 10-30 mg/kg, maksymalnie 1 g/dzień przez trzy kolejne dni). (4D)</li> <li>• Profilaktyczne leczenie korynkosteroidami w celu zapobiegania rozwojowi zapalenia nerek związanego z IgAV nie jest wskazane. (1B, A)</li> </ul> <p><u>Zapalenie nerek towarzyszące zapaleniu naczyń związanych z IgA</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ze względu na brak wiarygodnych danych potwierdzających leczenie zapalenia nerek, istnieje pilna potrzeba przeprowadzenia randomizowanego, kontrolowanego badania dotyczącego leczenia zapalenia nerek w przebiegu IgAV. (4D)</li> <li>• Doustny prednizolon powinien być stosowany jako leczenie pierwszego rzutu u pacjentów z łagodnym IgAV zapaleniem nerek. (4D)</li> <li>• Azatiopryna, mykofenolan mofetylu i/lub metyloprednizolon podawany w postaci pulsów dożylnych mogą być stosowane jako leczenie drugiej linii u pacjentów z zapaleniem nerek w przebiegu IgAV po biopsji nerki. (4D)</li> <li>• Doustny prednizolon i/lub metyloprednizolon podawany w postaci pulsów dożylnych powinny być stosowane jako leczenie pierwszej linii u pacjentów z umiarkowanym zapaleniem nerek IgAV. (4D)</li> <li>• Azatiopryna, mykofenolan mofetylu lub i.v. cyklofosfamid mogą być stosowane w leczeniu pierwszego lub drugiego rzutu umiarkowanego zapalenia nerek IgAV. (4D)</li> <li>• Cyklosporyna lub doustny cyklofosfamid nie mogą być rutynowo zalecane w umiarkowanym zapaleniu nerek związanym z IgA (4D)</li> </ul>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>• Podobnie jak w przypadku innych ciężkich układowych zapaleń małych naczyń, i.v. cyklofosfamid z metyloprednizolonem podawanym w postaci pulsów dożylnych i/lub doustnym prednizolonem są zalecane jako leczenie pierwszego rzutu u pacjentów z ciężkim zapaleniem nerek związanym z IgAV. (4D)</p> <p>Jeden ze schematów leczenia zapalenia nerek w przebiegu zapalenia naczyń związanego z IgA został przedstawiony na rycinie poniżej (4 D).</p> <pre> graph TD     A1[Krwinkomocz bez zaburzeń funkcji nerek i białkomoczu] --&gt; B[obserwacja]     A2[Nietrwwały łagodny lub umiarkowany białkomocz] --&gt; B     A3[Ciężki białkomocz lub upośledzenie GFR] --&gt; C[konsultacja dziecięcego nefrologa • biopsja nerki]     A4[Trwały białkomocz] --&gt; C     C --&gt; D1[Łagodne zapalenie nerek]     C --&gt; D2[Umiarkowane zapalenie nerek]     C --&gt; D3[Ciężkie zapalenie nerek]          D1 --&gt; E1["• I linia leczenia: doustny prednizolon"]     E1 --&gt; F1["• II linia leczenia: azatiopryna, mykofenolan mofetylu, pulsacyjna terapia sterydowa metyloprednizolonem"]          D2 --&gt; E2["• I linia leczenia: doustny prednizolon i/lub pulsacyjna terapia sterydowa metyloprednizolonem"]     E2 --&gt; F2["• I lub II linia leczenia: azatiopryna, mykofenolan mofetylu, cyklofosfamid dożylny"]          D3 --&gt; E3["• I linia leczenia: cyklofosfamid dożylny + pulsacyjna terapia sterydowa metyloprednizolonem + doustny prednizolon"]     E3 --&gt; F3["• II linia leczenia: azatiopryna/mykofenolan mofetylu + terapia sterydowa"]          G[Rozważyć ACE-inhibitory w przypadku przetrwałego białkomoczu.]     H[Cyklofosfamid doustny i cyklosporyna A nie są rutynowo zalecane.]   </pre> <p>Źródło: OT.4211.12.2021 Disulone<sup>19</sup></p> <p>Autorzy wytycznych podkreślają potrzebę skutecznej immunosupresji w ostrych stadiach ostrego zapalenia naczyń IgA, aby zapobiec przewlekłej chorobie nerek, w tym niewydolności nerek.</p> <p><u>Brak informacji na temat stosowania takrolimusu w leczeniu zapalenia naczyń związanego z IgA.</u></p> <p><u>Kategorie rekomendacji:</u> Poziom dowodów naukowych: Ia – metaanaliza badań kohortowych; Ib – metaanaliza badań kliniczno-kontrolnych; IIa – badania kohortowe; IIb – badania kliniczno-kontrolne, III – nieporównawcze badania opisowe; IV – opinia eksperta</p> <p><u>Siła rekomendacji:</u> A – rekomendacja oparta o 1 poziom dowodów naukowych; B – rekomendacja oparta o 2 poziom dowodów naukowych lub dowody naukowe ekstrapolowane z poziomu 1; C – rekomendacja oparta o 3 poziom dowodów naukowych lub dowodu naukowe ekstrapolowane z poziomu 1 lub 2; D – rekomendacja oparta o 4 poziom dowodów naukowych lub dowody naukowe ekstrapolowane z poziomu 3</p>

ACEI – inhibitory konwertazy angiotensyny (ang. angiotensin-converting enzyme inhibitor); ANCA – przeciwciało przeciw cytoplazmie neutrofilów (ang. antineutrophil cytoplasmic antibody); ARB – bloker receptora angiotensyny (ang. angiotensin II receptor blocker); CS – kortykosteroidy; EGPA – ziarniniakowatość eozynofilowa z zapaleniem naczyń (ang. eosinophilic GPA); GPA – ziarniniakowatość z zapaleniem naczyń (ang. granulomatosis with polyangiitis); IgAV – zapalenie naczyń związane z IgA (ang. IgA vasculitis); i.v – podanie dożylnie (ang. intravenous); KDIGO – Kidney Disease: Improving Global Outcomes; MPA – mikroskopowe zapalenie naczyń (ang. microscopic polyangiitis); RPGN – gwałtowne postępujące kłębuszkowe zapalenie nerek; SHARE – Single Hub and Access point for paediatric Rheumatology in Europe; SBP – ciśnienie skurczowe krwi; UKKA – UK Kidney Association

:(...) Wobec braku dużych doświadczeń

<sup>19</sup> [https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2021/044/RPT/44\\_OT.4211.12.2021\\_Disulone\\_BIP.pdf](https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2021/044/RPT/44_OT.4211.12.2021_Disulone_BIP.pdf)

*w tej postaci zapaleń naczyń należy odnieść się do zaleceń terapeutycznych w toczniu nerkowym gdzie inhibitory kalcyneuryny (zdecydowanie preferowany takrolimus) w połączeniu z mykofenolanem mofetylu są zalecane w indukowaniu remisji (jako alternatywa dla cyklofosfamidu) w typie III i IV zapalenia kłębków, w monoterapii w typie V.<sup>1718</sup>*

W związku z powyższym przeprowadzono niesystematyczne wyszukiwanie wytycznych dotyczących leczenia toczniowego zapalenia nerek. W wyniku wyszukiwania odnaleziono najnowsze wytyczne Kidney Disease: Improving Global Outcomes z 2024 r. (KDIGO 2024<sup>20</sup>).

Zgodnie z wytycznymi KDIGO 2024 preferowanym schematem leczenia toczniowego zapalenia nerek jest zastosowanie kortykosteroidów i leków immunosupresyjnych.

Ponadto początkowe leczenie schematem immunosupresyjnym obejmującym woklosporynę, **takrolimus** lub cyklosporynę może być preferowane u pacjentów ze względnie zachowaną czynnością nerek i białkomoczem nerczycowym prawdopodobnie spowodowanym rozległym uszkodzeniem podocytów, a także u pacjentów, którzy nie tolerują standardowych dawek analogów kwasu mykofenolowego lub nie mogą lub nie chcą stosować schematów opartych na cyklofosfamidzie.

Autorzy wytycznych KDIGO 2024 nie odnoszą się do kwestii oporności pacjentów na poprzednie leczenie.

---

<sup>20</sup> Executive summary of the KDIGO 2024 Clinical Practice Guideline for the Management of Lupus Nephritis Rovin, Brad H. et al. Kidney International, Volume 105, Issue 1, 31 - 34

## 6.2. Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących finansowania ze środków publicznych takrolimusu w leczeniu zapalenia naczyń spowodowanego IgA w przypadku nietolerancji, przeciwwskazań lub oporności na inne metody leczenia przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

- Wielka Brytania – <http://www.nice.org.uk/>;
- Szkocja – <http://www.scottishmedicines.org.uk/>;
- Walia – <http://www.awmsg.org/>;
- Irlandia – <http://www.ncpe.ie/>;
- Kanada – <http://www.cadth.ca/>,
- Francja – <http://www.has-sante.fr/>;
- Holandia – <http://www.zorginstituutnederland.nl/>;
- Niemcy – <https://www.g-ba.de/> oraz <https://www.iqwig.de/>;
- Australia – <http://www.health.gov.au/>;
- Nowa Zelandia – <http://www.pharmac.health.nz>.

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 29.01.2024 r. przy zastosowaniu słów kluczowych: tacrolimus. W wyniku wyszukiwania nie odnaleziono rekomendacji refundacyjnych.

## 7. Alternatywne technologie medyczne

Wnioskowana populacja pacjentów obejmuje chorych na zespół Henocha-Schönleina (zapalenie naczyń spowodowane IgA, IgA-vasculitis) w przypadku nietolerancji, przeciwwskazań lub oporności na inne metody leczenia. Tym samym są to pacjenci, którzy wykorzystali wszystkie dostępne opcje leczenia w Polsce.

alternatywne technologie medyczne to: cyklofosfamid, mykofenolan mofetylu, azatiopryna, dapson, kolchicina. Ekspert zaznacza jednak, że wymienione technologie stosuje się „w zależności od manifestacji choroby, w ciężkim przebiegu, jako leczenie uzupełniające do GKS.”

W wyniku wyszukiwania wytycznych klinicznych odnaleziono 5 dokumentów wytycznych.

Standardem postępowania w pierwszej linii leczenia IgAV jest terapia kortykosteroidami. Wytyczne UKKA 2022, SHARE 2019, KDIGO 2021 w zależności od cech klinicznych i histologicznych IgAV rekomendują m.in. azatioprynę, cyklosporynę, cyklofosfamid i mykofenolan mofetylu, lub skojarzenie leków modyfikujących przebieg choroby i kortykosteroidów.

Zgodnie z aktualnym Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 11 grudnia 2023 r.<sup>21</sup> w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 stycznia 2024 r. w zapaleniu naczyń refundowany jest mykofenolan mofetylu. Azatiopryna refundowana jest w leczeniu zapalenia naczyń innych niż o podłożu autoimmunizacyjnym - u dzieci do 18 roku życia.

W związku z powyższym zdecydowano się uznać, że takrolimus nie ma w Polsce refundowanych komparatorów w ocenianym wskazaniu.

<sup>21</sup> <https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-11-grudnia-2023-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywieniowego-oraz-wyrobow-medycznych>

## 8. Wskazanie dowodów naukowych

### 8.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych

W celu identyfikacji dowodów naukowych dostarczających informacji na temat zastosowania takrolimusu u pacjentów z zespołem Henocha-Schönleina (zapalenie naczyń spowodowane IgA) w przypadku nietolerancji, przeciwwskazań lub oporności na inne metody leczenia, przeprowadzono przegląd systematyczny następujących baz informacji medycznej: Medline (przez PubMed), Embase oraz Cochrane Library. Przeszukania źródeł informacji medycznej dokonano 16.01.2024 r. Zastosowane w bazach strategie wyszukiwania zostały przedstawione w rozdziale 12.2.

Struktura zastosowanych kwerend była dostosowana do przedstawionego w zleceniu problemu decyzyjnego. Posługiwano się słowami kluczowymi ograniczającymi wyniki wyszukiwania względem populacji i interwencji, łącząc kwerendy odpowiednimi operatorami logicznymi Boole'a. Wyników wyszukiwania nie ograniczono natomiast względem komparatorów i ocenianych punktów końcowych. Prace prowadzono dwuetapowo, najpierw dokonano selekcji badań po tytułach i abstraktach, a następnie w oparciu o pełne teksty publikacji. Selekcja abstraktów została przeprowadzona przez dwie osoby.

Do przeglądu włączano publikacje spełniające predefiniowane kryteria włączenia, przedstawione w tabeli poniżej.

Tabela 5. Kryteria włączenia badań do analizy

	Kryterium włączenia badań	Kryterium wyłączenia badań
Populacja	Pacjenci z zespołem Henocha-Schönleina (zapalenie naczyń spowodowane IgA) w przypadku nietolerancji, przeciwwskazań lub oporności na inne metody leczenia	-
Interwencja	takrolimus	-
Komparator	Nie ograniczono	-
Punkty końcowe	Punkty końcowe związane z przebiegiem choroby	Punkty końcowe z zakresu farmakokinetyki, farmakodynamiki
Typ badań	W pierwszej kolejności dowody naukowe z najwyższego dostępnego poziomu wiarygodności wg Wytycznych HTA dla skuteczności eksperymentalnej i skuteczności praktycznej	Publikacje pogładowe i przeglądy niesystematyczne, publikacje dostępne jedynie w postaci abstraktu, publikacje dotyczące farmakokinetyki lub mechanizmu działania, listy do redakcji
Inne	Przeglądy opublikowane w języku angielskim lub polskim	Badania opublikowane w języku innym niż angielski lub polski

#### 8.1.1. Opis badań włączonych do analizy

W wyniku wykonanego przeglądu odnaleziono:

- przegląd systematyczny badań RCT Hahn 2023, do którego włączono m.in. jedno badanie RCT Zhang 2021 dot. porównania skuteczności oraz bezpieczeństwa terapii takrolimusem z cyklofosfamidem u dzieci z zapaleniem naczyń spowodowanym IgA;
- 3 badania obserwacyjne: Chen 2020, Zhang 2020, Zhang 2018 dot. skuteczności i bezpieczeństwa terapii takrolimusem u dzieci z zapaleniem naczyń spowodowanym IgA.

Tabela 6. Charakterystyka włączonego do analizy przeglądu systematycznego

Źródło	Metodyka
<p>Hahn 2023</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> brak</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> autorzy zadeklarowali</p>	<p><b>Metodyka:</b> Przegląd systematyczny badań RCT.</p> <p><b>Cel opracowania:</b> Ocena skuteczności i bezpieczeństwa terapii stosowanych w zapobieganiu lub leczeniu choroby nerek w ciągu 6 do 12 miesięcy po wystąpieniu zapalenia naczyń spowodowanego IgA.</p> <p><b>Przeszukane bazy:</b></p>

potencjalny konflikt interesów	<p>Medline, EMBASE, Cochrane Kidney and Transplant Register, International Clinical Trials Register, ClinicalTrials.gov, odniesienia bibliograficzne w odnalezionych publikacjach – do 2.02.2023 r.</p> <p><b>Kryteria selekcji:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• badania RCT dot. skuteczności i bezpieczeństwa różnych terapii w celu zapobiegania lub leczenia choroby nerek związanej z zapaleniem naczyń spowodowanym IgA (IgAV)</li> <li>• populacja w badaniach: pacjenci w różnym wieku z IgAV z zajęciami lub nie nerkami (krwiomocz, białkomocz, zespół nerczycowy, ostre zapalenie nerek, zaburzenia czynności nerek, ostra niewydolność nerek). Wykluczano badania, w których uczestniczyli pacjenci z innymi formami kłębuszkowego zapalenia nerek (GN) tj. nefropatia IgA, mezangio-kapilarnie GN, błoniaste GN, toczeń układowy rumieniowaty, szybko postępujący GN niezwiązany z IgA, inne ogólnoustrojowe zapalenie naczyń.</li> <li>• Interwencja: m.in. immunosupresja, w tym takrolimus. Wykluczano tradycyjne leki chińskie oraz terapie nefarmakologiczne.</li> </ul> <p><b>Włączone badania:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ogółem: 20 badań RCT, N=1963. 11 badań dot. dzieci z zapaleniem naczyń związanym z IgA, z łagodnym zajęciem nerek lub bez niego. Włączone badania: m.in.: 5 badań dot. prednizolu vs. PLC lub brak terapii, 9 badań dot. stosowania immunosupresji u pacjentów z ciężką postacią zapalenia naczyń spowodowanego IgA z zajęciem nerek tj. cyklofosfamid, mykofenolan mofetylu, takrolimus, cyklosporyna, leflunomid, azatiopryna,</li> </ul> <p><b>Badanie włączone dot. takrolimusu:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Zhang 2021: N=170 dzieci (średni wiek: 8 lat, leczeni w szpitalu Cangzhou Central Hospital, brak informacji dot. średniej masy ciała), porównano terapię takrolimusem (doustnie, w dawce: 0,1-0,15 mg/kg m.c./dzień przez 6 mies.) z cyklofosfamidem podawanym dożylnie (500-750 m<sup>2</sup>/kg raz w miesiącu przez 6 mies.) + w obu grupach prednizon (1,5-2 µg/kg/dziennie doustnie przez 4-8 tyg.). Okres obserwacji wynosił 2 lata.</li> </ul>
--------------------------------	--

Tabela 7. Charakterystyka włączonych badań pierwotnych

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<p><b>Chen 2020</b> <u>Źródło</u> <u>finansowania:</u> brak zewnętrznego źródła <u>Konflikt interesów:</u> autorzy zadeklarowali brak konfliktu interesów</p>	<p>Badanie obserwacyjne prowadzone w chińskim szpitalu First Affiliated Hospital of Xiamen University w okresie od 07.2015 r. do 10.2018 r.</p> <p><u>Cel:</u> ocena skuteczności i bezpieczeństwa takrolimusu w leczeniu pacjentów z płamicą Henocha-Schoenleina (zapalenie naczyń spowodowane IgA, IgAV) opornego na leczenie konwencjonalne.</p> <p><u>Interwencja:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• takrolimus doustnie podawany co 12 godz. w całkowitej dawce dziennej w zakresie 0,05-0,15 mg/kg m.c. (leczenie przerywano tydzień po ustąpieniu objawów pozanerkowych (oprócz płamicowego zapalenia nerek, wówczas leczenie takrolimusem musi być stosowane dłużej) lub w przypadku braku odp. po 2 tyg. leczenia);</li> <li>• leczenie dodatkowe: sterydy.</li> </ul>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• diagnoza IgAV zgodnie z kryteriami European League Against Rheumatism (EULAR) and European Society for Paediatric Nephrology (ESPN) z 2005 r.;</li> <li>• brak odpowiedzi na terapię konwencjonalną HSP rekomendowaną przez Immunology Study Group, Society of Pediatrics, Chinese Medical Association (CMA) z 2013 r.;</li> <li>• utrzymująca się lub nawracająca płamica skóry, objawy żołądkowo-jelitowe lub związane ze stawami, brak historii cukrzycy w rodzinie, z prawidłową tolerancją glukozy;</li> <li>• zgoda opiekunów pacjenta na stosowanie terapii takrolimusem poza wskazaniem zarejestrowanym;</li> <li>• brak wcześniejszej choroby nerek.</li> </ul> <p><u>Kryteria wyłączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• płamica spowodowana przez inną chorobę.</li> </ul> <p><u>Liczba pacjentów:</u> N=17 pacjentów (7 K, 10 M) w wieku od 4,25-14 lat z objawami pozanerkowymi występującymi łącznie przez 28-90 dni przed rozpoczęciem leczenia takrolimusem, w tym 7/17 dzieci z objawami nerkowymi choroby stwierdzonymi przed leczeniem takrolimusem. Brak info. dot. średniej masy ciała.</p>	<p>- ocena skuteczności i bezpieczeństwa takrolimusu w leczeniu pacjentów z zespołem, Henocha-Schönleina (zapalenie naczyń spowodowane IgA, IgAV) opornego na leczenie konwencjonalne)</p>
<p><b>Zhang 2020</b> <u>Źródło</u> <u>finansowania:</u> brak informacji <u>Konflikt interesów:</u> autorzy zadeklarowali</p>	<p>Badanie obserwacyjne, kohortowe prowadzone w Qilu Childre's Hospital of Shandong University w okresie od 01.2014 r. do 06.2018 r.</p> <p><u>Cel:</u> ocena skuteczności takrolimusu oraz cyklofosfamidu w leczeniu płamicy, Henocha-</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• diagnoza IgAV zgodnie z wytycznymi chińskimi Subspecially Group of Renal Diseases, the Society of Pediatrics Chinese z 2016 r.</li> <li>• krwiomocz i dobowy poziom białka w moczu wynoszący 0,5-3,5 g/24h.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• zmiana dobowego poziomu białka w moczu;</li> <li>• zmiana liczby czerwonych krwinek w moczu RBC;</li> <li>• porównanie wskaźników lipidowych we krwi oraz czynności wątroby i nerek;</li> </ul>



Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
brak konfliktu interesów	<p>Schoenleina (zapalenie naczyń spowodowane IgA, IgAV).</p> <p>Interwencje stosowane w badaniu:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>takrolimus doustnie w dawce 0,10-0,15 mg/kg m.c./dobę, dwie godz. po posiłku, dwa razy dziennie przez 15 dni;</li> <li>cyklofosfamid dożylnie w dawce 10 mg/kg m.c./dobę, skumulowana dawka 170 mg/kg.</li> </ul>	<p><u>Kryteria wyłączenia</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>chorzy na tocząc rumieniowaty układowy, zapalenie nerek związane z zakażeniem wątroby typu B i inne pierwotne lub wtórne choroby nerek;</li> <li>wcześniejsze stosowanie glikokortykoidów lub innych leków immunosupresyjnych;</li> <li>ostra lub przewlekła infekcja;</li> <li>słabe przestrzeganie przez pacjenta zaleceń lekarza;</li> <li>zgoda opiekunów na udział w badaniu.</li> </ul> <p><u>Liczba pacjentów:</u> N=104 (59 M, 45 K) wiek (średnia) 4,69 ± 0,73 lat, n=57 leczonych takrolimusem, n=47 cyklofosfamidem. Brak informacji dot. średniej masy ciała.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>obserwacja funkcji odpornościowych;</li> <li>porównanie skuteczności klinicznej: <ul style="list-style-type: none"> <li>wyleczony: dobowy poziom białka w moczu: 0,2g/24 h, liczba czerwonych krwinek w moczu poniżej 3/polu widzenia i czynność nerek w normie;</li> <li>wyraźnie skuteczny: RBC w moczu i dobowy poziom białka w moczu mniejszy o ≥50%;</li> <li>skuteczny: dobowy poziom białka w moczu mniejszy o 25% ~ 49% i stabilna czynność nerek;</li> <li>nieskuteczny: niespełnienie powyższych kryteriów.</li> <li>całkowity wskaźnik skuteczności = (wyleczenie + wyraźnie skuteczny + skuteczny) × 100%;</li> </ul> </li> <li>porównanie całkowitego odsetka powikłań (AEs)</li> </ul>
<p><b>Zhang 2018</b></p> <p><u>Źródło finansowania:</u> National Natural Science Foundation of China, National Science and Technology Major Projects for 'Major New Drugs Innovation and Development, Young Taishan Scholars Program and Young Scholars Program of Shandong University</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> brak</p>	<p>Badanie prospektywne, otwarte prowadzone przez departament nefrologii pediatricznej w Children's Hospital of Hebei Province, Shijiazhuang, China w czasie od 09.2015 r. do 05.2017 r.</p> <p><u>Cel:</u> ocena skuteczności i bezpieczeństwa takrolimusu w leczeniu dzieci z płamicą Henocha-Schönleina oraz ocena potencjalnej roli genu CYP3A5* i jego wpływu na efekty terapii.</p> <p><u>Interwencja:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>takrolimus podawany 2 razy dziennie w dawce dziennej w zakresie 0,05-0,1 mg/kg m.c. przez co najmniej 6 mies.</li> <li>leczenie dodat.: prednizon w dawce początkowej 2 mg/kg m.c./dobę, którą następnie zmniejszano stopniowo.</li> </ul> <p>Okres obserwacji: przez pierwsze 4 mies. pacjenci badani byli co 2 tyg., następnie co miesiąc. Średni okres obserwacji: 11,2 mies. (zakres: 6,1-17,8).</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>diagnoza IgAV;</li> <li>objawy zespołu nerczycowego, ostry zespół nerczycowy lub choroba nerek w stadium IIIb i IV stopień (wg ISKDC);</li> <li>wiek poniżej 18 lat;</li> <li>takrolimus jako pierwsza immunosupresja.</li> </ul> <p><u>Kryteria wyłączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>pacjenci stosujący inną immunosupresję przed włączeniem do badania lub brali udział w badaniu klinicznym dla innej terapii;</li> <li>z innymi chorobami, które w opinii badacza i/lub doradcy medycznego, może spowodować niedopuszczalne dodatkowe ryzyko.</li> </ul> <p><u>Liczba pacjentów:</u> N=20 pacjentów (5 K, 15 M) w wieku od 3-12 lat (średnia: 7,5), średnia masa ciała: 29,3 kg (zakres 15-54),</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Ocena skuteczności: <ul style="list-style-type: none"> <li>całkowita remisja (brak objawów, białkomocz mniejszy niż 4 mg/godzinę/m<sup>2</sup> w ciągu 6 mies.);</li> <li>remisja częściowa (białkomocz zredukowany do 4,1-40 mg/godz./m<sup>2</sup> w ciągu 6 mies.);</li> <li>brak odp. (brak poprawy objawów w ciągu 6 mies. od rozpoczęcia terapii lub białkomocz większy niż 40 mg/godz./m<sup>2</sup>).</li> </ul> </li> <li>Ocena bezpieczeństwa</li> </ul>

\*autorzy badania ocenili, czy obecność polimorfizmu genu CYP3A5 może wpływać na stężenie takrolimusu i wyniki terapii u dzieci z chorobą IgAV

Skróty: K – kobiety, M – mężczyźni, N – liczba pacjentów, ISKDC – International Study of Kidney Diseases in Children, IgAV - zapalenie naczyń spowodowane IgA

## 8.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

### 8.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego

#### **Skuteczność i bezpieczeństwo takrolimusu na podstawie przeglądu systematycznego Hahn 2023**

We włączonym do przeglądu badaniu RCT Zhang 2021 porównano skuteczność oraz bezpieczeństwo terapii takrolimusem z cyklofosfamidem podawanym przez 6 mies. u dzieci z zapaleniem naczyń spowodowanym IgA (w obu grupach dodatkowo stosowano również prednizon).

Po dwóch latach obserwacji w grupie takrolimusu, w porównaniu z grupą cyklofosfamidu wykazano większą liczbę pacjentów bez białkomoczu, jednak różnica między grupami nie była IS (RR=1,13 (95% CI: 0,99; 1,30, p=0,08). Natomiast różnica między grupami była IS na korzyść takrolimusu w przypadku liczby pacjentów bez krwimoczu (RR=1,18 (95% CI: 1,02; 1,37, p=0,02). Nie wykazano IS różnic między grupami w liczbie pacjentów, u których wystąpił nawrót białkomoczu (RR=0,72 (95% CI: 0,45; 1,15) lub krwimoczu (RR=0,95 (95% CI: 0,61; 1,48).

Po 6 mies. terapii odnotowano IS niższy średni poziom białka w dobowej próbce moczu w grupie stosującej takrolimus (średnia 0,32, SD=0,09) w porównaniu do grupy cyklofosfamidu (średnia 0,52, SD=0,17), (MD=-0,20 (95% CI: -0,24; -0,16), wynik nie jest przedstawiony w tabeli.

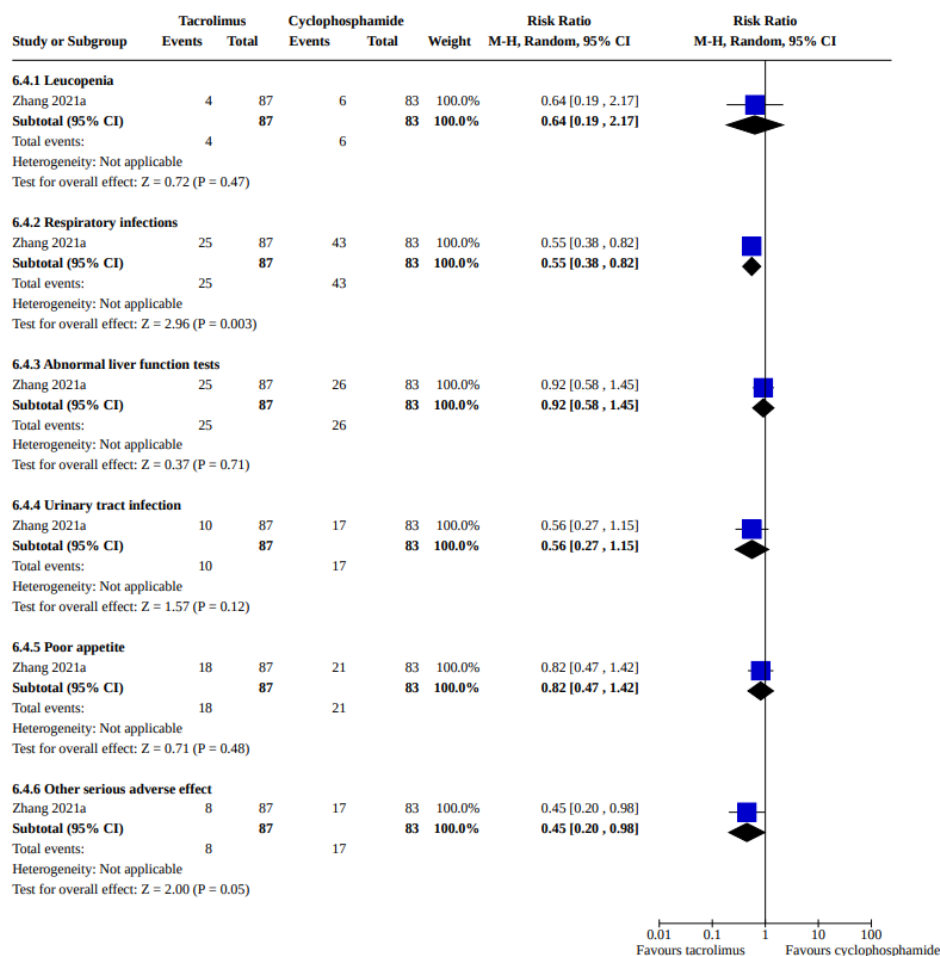
Szczegóły przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 8. Wyniki skuteczności przeglądu systematycznego Hahn 2023 – badanie Zhang 2021**

Punkt końcowy	Okres obserwacji	Takrolimus N=87, n (%)	Cyklofosfamid N=83, n (%)	Ryzyko względne (95% CI), p-wartość
Liczba pacjentów bez białkomoczu	2 lata	77 (89)	65 (78)	1,13 (0,99; 1,30), p=0,08
Liczba pacjentów bez krwimoczu		77 (89)	62 (75)	<b>1,18 (1,02; 1,37), p=0,02</b>
Liczba pacjentów z nawrotem białkomoczu		22 (25)	29 (35)	0,72 (0,45; 1,15), p=0,17
Liczba pacjentów z nawrotem krwimoczu		27 (31)	27 (33)	0,95 (0,61; 1,48), p=0,83

W grupie pacjentów stosujących takrolimus wykazano IS mniejsze ryzyko wystąpienia infekcji układu oddechowego (p=0,003) i innych poważnych zdarzeń niepożądanych tj. nadciśnienia, cukrzycy, nadciśnienia ocznego, zaburzeń lipidowych (p=0,05). Nie wykazano natomiast IS różnic między grupami w ocenie ryzyka wystąpienia leukopenii, zaburzeń czynności wątroby, infekcji dróg moczowych i zmniejszenia apetytu.

Szczegóły przedstawiono na poniższym wykresie.



Rysunek 1 Wyniki analizy bezpieczeństwa przegląd systematyczny Hahn 2023 – badanie Zhang 2021

## Skuteczność i bezpieczeństwo na podstawie badań obserwacyjnych

### Badanie Chen 2020

Leczenie takrolimusem było skuteczne u wszystkich 17 pacjentów, w tym u 15 pacjentów odnotowano całkowite ustąpienie objawów pozanerkowych, a u 2 częściowe ustąpienie objawów (stwierdzono nawrót, ale mniej nasilonych objawów skórnych plamicy). Ustąpienie objawów żołądkowo-jelitowych odnotowano po 1-4 dniach od rozpoczęcia stosowania takrolimusu, natomiast plamicy skórnej po 2-10 dniach. Terapia takrolimusem została przerwana po ustąpieniu objawów pozanerkowych.

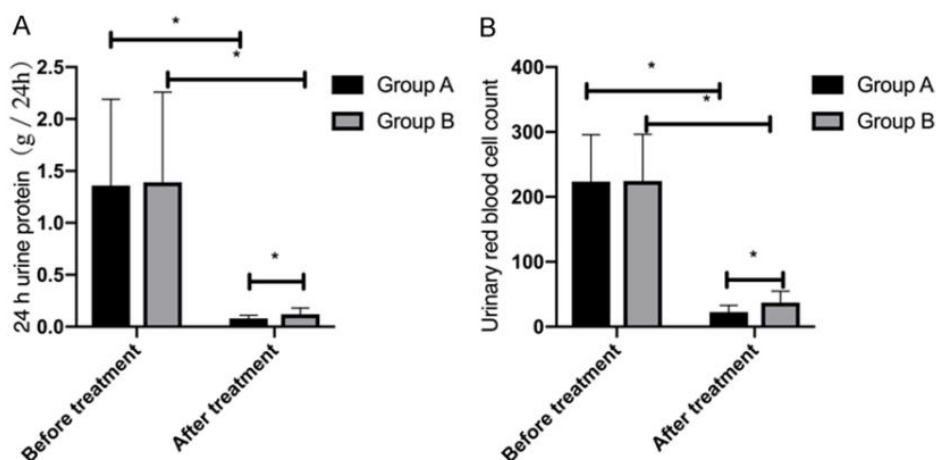
Przed rozpoczęciem leczenia u czterech pacjentów wykonano biopsję nerki, u 2 dzieci odnotowano objawy choroby ze strony nerek charakterystyczne dla zespołu nerczycowego (stadium zaawansowania IIIb), u jednego z tych pacjentów takrolimus był nadal stosowany w momencie zakończenia badania. U 2 pacjentów stwierdzono utrzymujący się białkomocz i krwiomocz (stadium zaawansowania IIa), jednak wielokrotne badania moczu nie potwierdziły rozpoznania zespołu nerczycowego u tych pacjentów.

U żadnego pacjenta nie stwierdzono działań niepożądanych związanych z leczeniem takrolimusem. Podczas terapii u jednego pacjenta wystąpił niedrgawkowy stan padaczkowy, po wykonaniu badania rezonansem magnetycznym stwierdzono, że związane było to z neurologicznymi objawami IgAV. U jednego pacjenta odnotowano zapalenie trzustki również uznane za powikłanie IgAV, zastosowano leczenie objawowe, po ponownym rozpoczęciu podawania takrolimusu objawy nie pojawiły się ponownie. U innego pacjenta w trakcie leczenia rozwinęło się zapalenie jąder i pojawiła się nawracająca wysypka skórna, pacjenta utracono z obserwacji.

Autorzy badania podkreślili, że terapię takrolimusem można uznać za wartościową opcję leczenia pacjentów z IgAV wykazujących oporność na wcześniejszą terapię, ze względu na jego szybkie działanie, skuteczność i dobry profil bezpieczeństwa. Wskazano również na konieczność przeprowadzenia badań RCT.

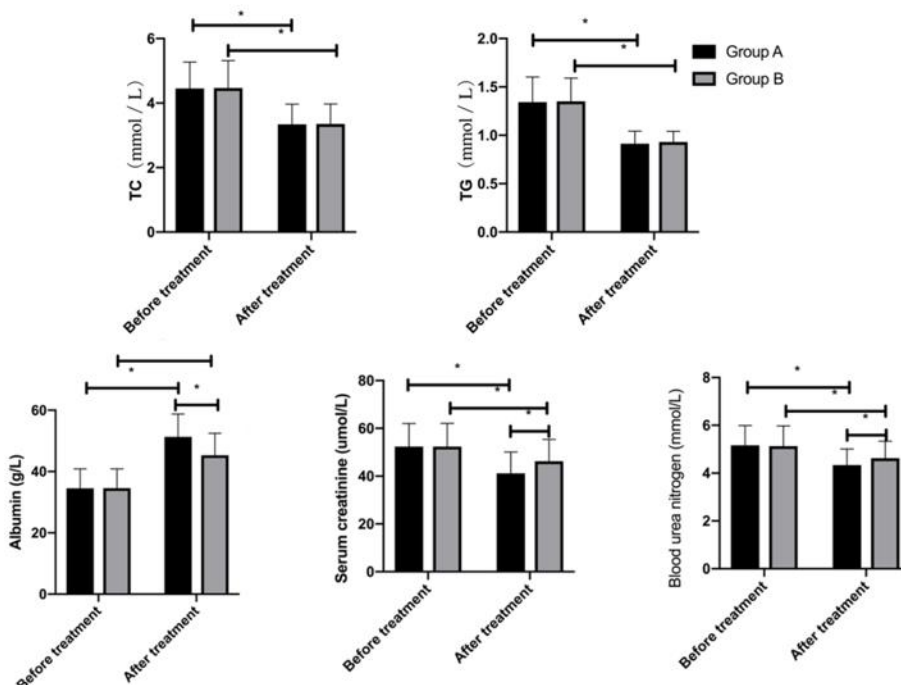
## Zhang 2020

Po zakończeniu terapii w obu grupach (takrolimus oraz cyklofosfamid) odnotowano IS zmniejszenie dobowego poziomu białka w moczu oraz liczby czerwonych krwinek w moczu RBC w porównaniu do wartości początkowych. W grupie takrolimusu zmiany te były IS większe niż w grupie cyklofosfamid (p<0,05).



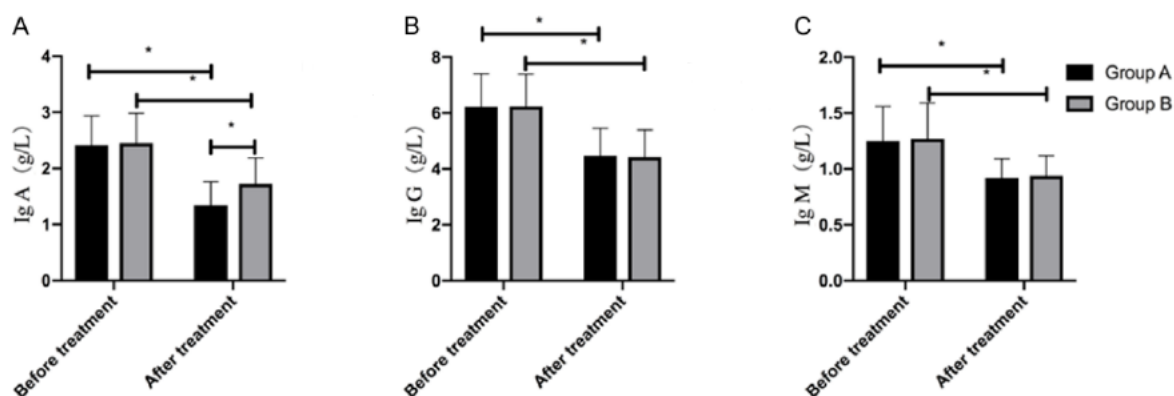
Rysunek 2 Wyniki analizy skuteczności – badanie Zhang 2020, porównanie zmiany dobowego poziomu białka w moczu (A) oraz ilości czerwonych krwinek w moczu RBC (B), \*p-wartość <0,05, grupa A (takrolimus), grupa B (cyklofosfamid)

Między obiema grupami w badaniu nie wykazano IS różnic w zmniejszeniu poziomu cholesterolu (TC) i trójglicerydów (TG) po zakończonym leczeniu (p>0.05). W grupie takrolimusu po zakończonym leczeniu wykazano IS wyższy poziom albumin niż w grupie cyklofosfamid (51,34±7,43 vs. 45,34±7,12) oraz IS większy poziom SCr (kreatynina w surowicy) i BUN (azot mocznika), (p<0,05). Szczegóły przedstawiono na poniższych rysunkach.



Rysunek 3 Wyniki analizy skuteczności – badanie Zhang 2020, porównanie zmiany poziomu cholesterolu (TC), trójglicerydów (TG), albumin, SCr (kreatynina w surowicy), BUN (azot mocznika), \*p-wartość <0,05, grupa A (takrolimus), grupa B (cyklofosfamid)

W obu grupach odnotowano IS zmniejszenie poziomu IgA, IgG, IgM po zakończonym leczeniu w porównaniu do wartości początkowych, natomiast jedynie poziom IgA był IS niższy w grupie takrolimusu w porównaniu do grupy cyklofosfamidu na koniec terapii ( $1,34 \pm 0,42$  vs.  $1,72 \pm 0,47$ ) ( $p < 0,05$ ). Szczegóły przedstawiono na poniższym rysunku.



Rysunek 4 Wyniki analizy skuteczności – badanie Zhang 2020, porównanie zmiany poziomu IgA, IgG, IgM, \*p-wartość  $< 0,05$ , grupa A (takrolimus), grupa B (cyklofosfamid)

W grupie takrolimusu wykazano również IS większe prawdopodobieństwo uzyskania skuteczności terapii (uwzględniono liczbę pacjentów wyleczonych, z odpowiedzią „wyraźnie skuteczny” oraz „skuteczny” (definicje odpowiedzi znajdują się w tabeli z charakterystyką badania)) 81% vs. 60%,  $p = 0,018$ . Szczegóły przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 9. Wyniki skuteczności – badanie Zhang 2020,

Odpowiedź na terapię	Takrolimus N=57, n (%)	Cyklofosfamid N=47, n (%)	wartość p
Wyleczenie	18 (32)	12 (26)	-
Wyraźna skuteczność	22 (39)	11 (23)	
Skuteczny	6 (11)	5 (11)	
Nieskuteczny	11 (19)	19 (40)	
Całkowity wskaźnik skuteczności	46 (81)	28 (60)	0,018

W grupie takrolimusu w porównaniu do grupy pacjentów leczonych cyklofosfamidem wykazano IS większe prawdopodobieństwo wystąpienia ocenionych łącznie zdarzeń niepożądanych takich jak: zakażeń dróg oddechowych/półpasiec, zaburzenia żołądkowo-jelitowe, uszkodzenie wątroby, podwyższony poziom glukozy we krwi, uszkodzenie szpiku (mielosupresja). Szczegóły przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 10. Wyniki bezpieczeństwa – badanie Zhang 2020

Zdarzenie niepożądane	Takrolimus N=57, n (%)	Cyklofosfamid N=47, n (%)	wartość p
Zakażenia dróg oddechowych	1 (2)	1 (2)	-
Półpasiec	2 (4)	0	
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe,	3 (5)	1 (2)	
Uszkodzenie wątroby	3 (5)	1 (2)	
Podwyższony poziom glukozy we krwi	1 (2)	0	
Uszkodzenie szpiku (mielosupresja)	2 (4)	0	
Razem	12 (21)	3 (6)	0,034

Autorzy badania wskazali m.in., iż zastosowanie u pacjentów z IgAV leków immunosupresyjnych tj. takrolimusu i cyklofosfamidu może pozwolić na poprawę skuteczności leczenia i wpływa na lepsze długoterminowe rokowanie

pacjentów w tym wskazaniu. Autorzy badania zaznaczyli również, że terapia takrolimusem charakteryzuje się lepszą skutecznością wykazaną w większości analizowanych punktów końcowych. Jednak leczenie to cechuje się również gorszym profilem bezpieczeństwa, dlatego wybór terapii powinien opierać się na indywidualnej ocenie stanu pacjenta.

### Zhang 2018

U 20 włączonych do badania pacjentów stężenie białkomoczu przed rozpoczęciem stosowania takrolimusu wynosiło średnio 92,1 mg/godz./m<sup>2</sup> (SD: 59,0). Po 6 mies. terapii średni poziom białka w moczu wynosił 4,2 mg/godz./m<sup>2</sup> (SD: 2,8), (p<0,001). Całkowitą oraz częściową odpowiedź na leczenie osiągnięto odpowiednio u 60% i 40% pacjentów.

U 13 pacjentów przeprowadzono badania dot. stężenia takrolimusu we krwi oraz badania genetyczne dot. obecności polimorfizmu genu CYP3A5. Średnie stężenie leku wyniosło 4,0 ng/mL (SD: 2,7), u 8 pacjentów odnotowano obecność genu CYP3A5\*1/\*3, a u 5 pacjentów CYP3A5\*3/\*3. Stężenie minimalne dostosowanej dawki (ang. dose-adjusted trough concentration (C<sub>0</sub>/dose) było IS wyższe u dzieci z obecnością genu CYP3A5\*3/\*3 w porównaniu z grupą CYP3A5\*1/\*3 (170,7±100,9 vs 79,8±47,4 (ng/mL)/(mg/kg), p=0.048). Nie wykazano IS różnicy między grupami w uzyskaniu odp. na leczenie w ciągu 6 mies. (p=0,726).

U dwóch pacjentów zaobserwowano łagodne, przejściowe zwiększenie poziomu aminotransferazy alaninowej, żaden z nich nie miał wcześniej zapalenia wątroby. Podczas terapii takrolimusem odnotowano normalizację poziomu aminotransferazy alaninowej. Objawy żołądkowo-jelitowe odnotowano u 3 pacjentów, ustąpiły po zastosowaniu leczenia objawowego. Nie odnotowano neurotoksyczności związanej z terapią takrolimusem, również u żadnego pacjenta nie przerwano terapii ze względu na zdarzenia niepożądane.

Autorzy badania wskazali, że po rozpoczęciu leczenia takrolimusem nastąpiło szybkie zmniejszenie poziomu białka w moczu, a terapia była dobrze tolerowana, charakteryzowała się dobrym profilem bezpieczeństwa. W opinii autorów badanie genetyczne dot. obecności polimorfizmu genu CYP3A5 powinno być przeprowadzone w celu personalizacji dawki początkowej takrolimusu.

## 8.2.2. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

### Informacje o bezpieczeństwie na podstawie Charakterystyk Produktów Leczniczych:

#### ChPL Advagraf, Envarsus, Cidimus, Prograf, Dailiport

U pacjentów otrzymujących takrolimus często zwiększa się ryzyko zakażenia (wirusowego, bakteryjnego, grzybiczego, pierwotniakowego). Istniejące zakażenia mogą ulec nasileniu. Mogą wystąpić zarówno zakażenia uogólnione, jak i miejscowe. U pacjentów leczonych lekami immunosupresyjnymi, w tym produktem Advagraf, zgłaszano przypadki występowania zakażenia wirusem CMV, nefropatii związanej z zakażeniem wirusem BK, jak również przypadki postępującej wieloogniskowej leukoencefalopatii (PML) związane z zakażeniem wirusem JC.

U pacjentów otrzymujących leczenie immunosupresyjne istnieje zwiększone ryzyko wystąpienia nowotworów złośliwych. W związku ze stosowaniem takrolimusu zgłaszano wystąpienie łagodnych oraz złośliwych nowotworów, w tym zaburzeń limfoproliferacyjnych związanych z EBV oraz nowotworów złośliwych skóry.

#### ChPL Envarsus

Do najczęściej zgłaszanych działań niepożądanych (występujących u >10% pacjentów) należą drżenie mięśniowe, zaburzenie czynności nerek, hiperglikemia, cukrzyca, hiperkaliemia, zakażenia, nadciśnienie tętnicze i bezsenność.

U pacjentów otrzymujących takrolimus obserwowano reakcje alergiczne i rzekomoanafilaktyczne.

#### ChPL Advagraf, Prograf, Dailiport

Do najczęściej zgłaszanych działań niepożądanych (występujących u >10% pacjentów) należą hiperglikemia, cukrzyca, hiperkaliemia, bezsenność, drżenie mięśniowe, ból głowy, nadciśnienie tętnicze, biegunka, nudności, zaburzenie czynności nerek, nieprawidłowe wyniki badań czynności wątroby.

#### ChPL Cidimus

Do najczęściej zgłaszanych działań niepożądanych (występujących u >10% pacjentów) należą stany hiperglikemii, cukrzyca, hiperkaliemia, bezsenność, drżenie, bóle głowy, nadciśnienie tętnicze, biegunka, nudności, zaburzenia czynności nerek.

### 8.3. Ograniczenia badań i analizy

Ocenę skuteczności i bezpieczeństwa takrolimusu w ocenianym wskazaniu przeprowadzono na podstawie przeglądu systematycznego Hahn 2023 oraz 3 badań obserwacyjnych: Chen 2020, Zhang 2020, Zhang 2018. Należy podkreślić, że wszystkie włączone do analizy badania zostały przeprowadzone w populacji azjatyckiej oraz dotyczą dzieci, brak jest danych dot. populacji dorosłych. Dodatkowo jedynie w badaniu Chen 2020 wskazano, że włączano do niego pacjentów z opornością na leczenie konwencjonalne, w pozostałych badaniach kryteria wyłączenia dot. stosowania wcześniej immunosupresji, glikokortykoidów lub udziału w badaniu klinicznym dla innej terapii, nie wskazano w nich czy pacjenci mieli nietolerancję, przeciwwskazania lub oporności na inne metody leczenia.

Ponadto badania Chen 2020 oraz Zhang 2018 są to badania bez grupy kontrolnej. W badaniu Zhang 2018 autorzy uzasadnili to brakiem dostępnej standardowej terapii dla dzieci z IgAV.

## 9. Wpływ na budżet płatnika

### 9.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce

Takrolimus w ocenianym wskazaniu nie podlegał dotychczas refundacji. Zgodnie z aktualnym Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 11 grudnia 2023 r.<sup>22</sup> takrolimus jest refundowany we wskazaniach: 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.

### 9.2. Analiza wpływu na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy

W analizie przedstawiono szacunkowe dodatkowe koszty, które zostaną poniesione w związku z rozpoczęciem finansowania takrolimusu we wskazaniu pozarejestacyjnym: zespół Henocha-Schönleina (zapalenie naczyń spowodowane IgA, IgA-vasculitis) w przypadku nietolerancji, przeciwwskazań lub oporności na inne metody leczenia.

W oszacowaniach wpływu na budżet przyjęto następujące założenia:

1. liczebność populacji docelowej oszacowano w oparciu o opinię [REDAKTOWANE] oraz opinię prof. dr. hab. n. med. Ryszarda Gellerta przekazaną w korespondencji z Ministerstwem Zdrowia. Prof. Gellert wskazał, że populacja nie przekroczy 100 pacjentów, nie sprecyzował jednak, jaki odsetek populacji docelowej stanowią dzieci, a jaki dorośli. [REDAKTOWANE] zaznaczył, że jest to choroba rzadka, podlega samoistnej remisji (zwłaszcza u dzieci), bardzo rzadko wymaga omawianego leczenia (przyp. analityka: zastosowania takrolimusu). [REDAKTOWANE] populację stanowią będą osoby dorosłe (150 pacjentów), natomiast w mniejszym odsetku dzieci (15 pacjentów). Ze względu na rozbieżności w podawanych oszacowaniach liczebności, w analizie przyjęto minimalne i maksymalne wartości liczebności populacji dzieci (15-100 os.) oraz dorosłych (100-150 os.). Należy zauważyć, że takrolimus w powyższej populacji byłby stosowany w przypadku nietolerancji, przeciwwskazań lub oporności na inne metody leczenia, a więc po wyczerpaniu wszystkich możliwych opcji, co pozwala przypuszczać, że liczba pacjentów nim leczonych nie będzie duża.
2. jako średnią masę ciała dzieci przyjęto 29 kg, na podstawie badania Zhang 2018 uwzględnionego w analizie klinicznej (w pozostałych badaniach nie podano średniej masy ciała pacjentów). W przypadku dorosłych jako średnią masę ciała przyjęto 70 kg (brak danych w AKL dot. osób dorosłych). Szczegóły przedstawiono w poniższej tabeli.
3. koszt takrolimusu przyjęto wg danych NFZ DGL<sup>23</sup> jako średnią cenę za mg zrefundowanych opakowań zawierających tę substancję czynną w okresie styczeń-wrzesień 2023 r.: 3,82 zł/mg;
4. dawkowanie takrolimusu przyjęto [REDAKTOWANE] dzieci: 0,1-0,3 mg/kg/masy ciała w dwóch oddzielnych dawkach na dobę; dorośli: 0,1-0,2 mg/kg/masy ciała w dwóch oddzielnych dawkach na dobę oraz alternatywnie wg średniej dawki stosowanej w badaniach włączonych do AKL, w przypadku dzieci: 0,1-0,15 mg/kg m.c./dzień.

<sup>22</sup> <https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-11-grudnia-2023-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywniowego-oraz-wyrobow-medycznych>

<sup>23</sup> <https://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/raport-refundacyjny.8514.html>



Tabela 11. Dawkowanie takrolimusu uwzględnione w obliczeniach kosztowych.

Substancja czynna	Populacja	Dawkowanie (wariant)	Dawka dzienna	Miesięczna dawka <sup>^</sup>	Źródło
Takrolimus	dzieci	0,1-0,3 mg/kg m.c. w dwóch oddzielnych dawkach na dobę (A1)	2,9-8,7 mg*	89,9-269,7 mg*	[REDAKTOWANE]
		0,1-0,15 mg/kg m.c./dobę (A2)	2,9-4,35 mg*	89,9-134,85 mg*	Badania włączone do AKL
	dorośli	0,1-0,2 mg/kg m.c. w dwóch oddzielnych dawkach na dobę (B1)	7-14 mg**	217-434 mg**	[REDAKTOWANE]

\* przy założeniu średniej masy ciała pacjenta 29 kg; \*\* przy założeniu średniej masy ciała pacjenta 70 kg; <sup>^</sup> przyjęto mies.=31 dni

5. zgodnie z opinią [REDAKTOWANE] leczenie takrolimusem stosowane będzie przez 1-2 lata od wystąpienia remisji, z uwagi na powyższe oszacowano roczny koszt terapii.

## Wyniki

Zgodnie z przeprowadzonymi oszacowaniami roczny koszt leczenia 1 pacjenta dla płatnika publicznego wyniesie w zależności od przyjętego dawkowania:

- w przypadku dzieci ok. 4,12 – 12,35 tys. zł;
- w przypadku dorosłych ok. 9,93 – 19,87 tys. zł.

Przy uwzględnieniu liczebności populacji wskazanej przez ekspertów: koszt rocznej terapii takrolimusem wyniesie ok. 61,74 – 185,21 tys. zł (dla 15 dzieci), ok. 411,57 – 617,35 tys. zł (dla 100 dzieci) oraz w przypadku dorosłych ok. 993,44 tys. zł – 1,99 mln zł (dla 100 pacjentów) oraz ok. 1,49 – 2,98 mln zł dla (150 pacjentów) w zależności od przyjętego dawkowania.

Należy jednak podkreślić, że takrolimus w powyższej populacji byłby stosowany w przypadku nietolerancji, przeciwwskazań lub oporności na inne metody leczenia, a więc po wyczerpaniu wszystkich możliwych opcji, co pozwala przypuszczać, że liczba pacjentów nim leczonych nie będzie duża. Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 12. Wyniki analizy wpływu na budżet

Wariant dawkowania	Wariant liczebności populacji	Koszt roczny dla płatnika publicznego terapii 1 pacjenta [PLN] w zależności od przyjętego dawkowania	Koszt roczny dla płatnika publicznego terapii populacji oszacowanej [PLN] w zależności od przyjętego dawkowania
<b>Dzieci</b>			
A1*	15	4 116 – 12 347	61 735 – 185 206
A2*	100	4 116 – 6 174	411 568 – 617 352
<b>Dorośli</b>			
B1*	100	9 934 – 19 869	993 440 – 1 986 880
	150		1 490 160 – 2 980 321

\* warianty dawkowania: A1: 0,1-0,3 mg/kg m. c. w dwóch oddzielnych dawkach na dobę; A2: 0,1-0,15 mg/kg m.c./dobę; B1: 0,1-0,2 mg/kg m.c./dobę

## Ograniczenia analizy:

- niepewność związana z oszacowaniem populacji docelowej (rozbieżności w szacunkach ekspertów klinicznych);
- niepewność związana z przyjętym dawkowaniem oraz czasem stosowania (rozbieżność między szacunkami eksperta, a danymi z badań włączonych do AKL);
- w ramach oszacowań średnia masa ciała pacjentów dorosłych została przyjęta arbitralnie, ze względu na brak danych dot. dorosłych ze wskazaniem ocenianym.

## 10. Kluczowe informacje i wnioski

### Przedmiot wniosku

Pismem z dnia 12.01.2024 r., znak PLR.4506.2.2023.EL (data wpływu do AOTMiT: 12.01.2024 r.) na podstawie art. 31n pkt 5 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2023 r., poz. 1976), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie materiałów analitycznych oraz na podstawie art. 40 ust. 1 ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r. poz. 1938), w związku z art. 40 ust. 3 ustawy o refundacji oraz art. 31s ust. 6 pkt 4 ustawy o świadczeniach, przygotowanie opinii Rady Przejrzystości oceniającej zasadność zastosowania immunoglobulin we wskazaniu pozarejestrycyjnym:

- zespół Henocha-Schoenleina (zapalenie naczyń spowodowane IgA, IgA vasculitis) w przypadku nietolerancji, przeciwwskazań lub oporności na inne metody leczenia.

Do zlecenia załączono korespondencję elektroniczną z prof. dr. hab. n. med. Ryszardem Gellertem, Konsultantem Krajowym w dziedzinie nefrologii, w której prof. Gellert wnioskuje o dołączenie powyższego wskazania do wskazań pozarejestrycyjnych, w których takrolimus podlega refundacji. Ponadto, zgodnie z treścią korespondencji, wg prof. Gellerta: *liczba leczonych nie powinna przekroczyć 100 osób a dla wspomnianego wskazania opublikowano dane potwierdzające skuteczność proponowanego leczenia.*

### Problem zdrowotny

*Plamica Schönleina-Henocha (według aktualnej nomenklatury określana jako zapalenie naczyń związane z IgA) to choroba, w której dochodzi do zapalenia małych naczyń krwionośnych: tętniczek i żyłek. Zapalenie naczyń polega na gromadzeniu się w ich ścianach komórek układu odpornościowego, co może prowadzić do martwicy.*

*Jest najczęstszą postacią układowego zapalenia naczyń u dzieci. Zapadalność roczna u dzieci wynosi 3-26,7/100 000, a u dorosłych ~1,3/100 000. Stosunek liczby mężczyzn do kobiet wynosi 1,5:1. Długoterminowe rokowanie zależy od stopnia zajęcia nerek. Zagrożenie przewlekłą niewydolnością nerek zwiększają: duży białkomocz, obecność półksiężyców, nacieków makrofagów i zmian cewkowo-śródmiąższowych w badaniu histologicznym i wystąpienie niewydolności nerek na początku choroby. Długoterminowe badania obserwacyjne z udziałem dorosłych wykazują, że schyłkowa niewydolność nerek może wystąpić nawet u jednej trzeciej pacjentów.*

### Skuteczność kliniczna i profil bezpieczeństwa

W wyniku wykonanego przeglądu odnaleziono:

- przegląd systematyczny badań RCT Hahn 2023, do którego włączono jedno badanie RCT Zhang 2021 dot. porównania skuteczności oraz bezpieczeństwa terapii takrolimusem z cyklofosfamidem u dzieci z zapaleniem naczyń spowodowanym IgA;
- 3 badania obserwacyjne: Chen 2020, Zhang 2020, Zhang 2018 dot. skuteczności i bezpieczeństwa terapii takrolimusem u dzieci z zapaleniem naczyń spowodowanym IgA.

#### Przegląd systematyczny Hahn 2023

We włączonym do przeglądu badaniu RCT Zhang 2021 porównano skuteczność oraz bezpieczeństwo terapii takrolimusem z cyklofosfamidem podawanym przez 6 mies., w obu grupach dodatkowo stosowano również prednizon.

Po dwóch latach obserwacji w grupie takrolimusu, w porównaniu z grupą cyklofosfamidu wykazano większą liczbę pacjentów bez białkomoczu (89% vs. 78%), jednak różnica między grupami nie była IS (RR=1,13 (95% CI: 0,99; 1,30, p=0,08). Natomiast różnica między grupami była IS na korzyść takrolimusu w przypadku liczby pacjentów bez krwimoczu (89% vs. 75%), (RR=1,18 (95% CI: 1,02; 1,37, p=0,02). Nie wykazano IS różnic między grupami w liczbie pacjentów, u których wystąpił nawrót białkomoczu (RR=0,72 (95% CI: 0,45; 1,15) lub krwimoczu (RR=0,95 (95% CI: 0,61; 1,48)). Po 6 mies. terapii odnotowano IS niższy średni poziom białka w dobowej próbce moczu w grupie stosującej takrolimus (średnia 0,32, SD=0,09) w porównaniu do grupy cyklofosfamidu (średnia 0,52, SD=0,17), (MD=-0,20 (95% CI: -0,24; -0,16)).

W grupie pacjentów stosujących takrolimus wykazano IS mniejsze ryzyko wystąpienia infekcji układu oddechowego (p=0,003) i innych poważnych zdarzeń niepożądanych tj. nadciśnienia, cukrzycy, nadciśnienia ocznego, zaburzeń lipidowych (p=0,05). Nie wykazano natomiast IS różnic między grupami w ocenie ryzyka wystąpienia leukopenii, zaburzeń czynności wątroby, infekcji dróg moczowych i zmniejszenia apetytu.

### Badania obserwacyjne

W badaniu obserwacyjnym Chen 2020, w którym wzięło udział 17 dzieci z IgAV opornym na leczenie konwencjonalne, leczenie takrolimusem było skuteczne u wszystkich pacjentów, w tym u 15 pacjentów odnotowano całkowite ustąpienie objawów pozanerkowych, a u 2 częściowe ustąpienie objawów (stwierdzono nawrót, ale mniej nasilonych objawów skórnych płamicy). Ustąpienie objawów żołądkowo-jelitowych odnotowano po 1-4 dniach od rozpoczęcia stosowania takrolimusu, natomiast płamicy skórnej po 2-10 dniach. U czterech pacjentów wykonano biopsję nerki, u 2 dzieci odnotowano objawy choroby ze strony nerek charakterystyczne dla zespołu nerczycowego (stadium zaawansowania IIIb), u jednego z tych pacjentów takrolimus był nadal stosowany w momencie zakończenia badania. U żadnego pacjenta nie stwierdzono działań niepożądanych związanych z leczeniem takrolimusem.

Autorzy badania podkreślili, że terapię takrolimusem można uznać za wartościową opcję leczenia pacjentów z IgAV wykazujących oporność na wcześniejszą terapię, ze względu na jego szybkie działanie, skuteczność i dobry profil bezpieczeństwa.

W badaniu obserwacyjnym Zhang 2020 uczestniczyło 104 dzieci z IgAV, z czego 57 pacjentów stosowało takrolimus, a 47 cyklofosfamid. Po zakończeniu terapii w obu grupach (takrolimus stosowany przez 15 dni oraz cyklofosfamid) odnotowano IS zmniejszenie dobowego poziomu białka w moczu oraz liczby czerwonych krwinek w moczu RBC w porównaniu do wartości początkowych. W grupie takrolimusu zmiany te były IS większe niż w grupie cyklofosfamidu. Między obiema grupami w badaniu nie wykazano IS różnic w zmniejszeniu poziomu cholesterolu i trójglicerydów po zakończonym leczeniu. W grupie takrolimusu po zakończonym leczeniu wykazano IS wyższy poziom albumin niż w grupie cyklofosfamidu oraz IS większy poziom SCr (kreatynina w surowicy) i BUN (azot mocznika). W obu grupach odnotowano IS zmniejszenie poziomu IgA, IgG, IgM po zakończonym leczeniu w porównaniu do wartości początkowych, natomiast jedynie poziom IgA na koniec terapii był IS niższy w grupie takrolimusu w porównaniu do grupy cyklofosfamidu. W grupie takrolimusu wykazano również IS większe prawdopodobieństwo uzyskania skuteczności 81% vs. 60%. W grupie takrolimusu w porównaniu do grupy pacjentów leczonych cyklofosfamidem wykazano IS większe prawdopodobieństwo wystąpienia zdarzeń niepożądanych takich jak: półpasiec, zaburzenia żołądkowo-jelitowe, uszkodzenie wątroby, podwyższony poziom cukru we krwi, uszkodzenie szpiku (mielosupresja).

W prospektywnym, obserwacyjnym badaniu Zhang 2018 u 20 włączonych do badania pacjentów stężenie białkomoczu przed rozpoczęciem stosowania takrolimusu wynosiło średnio 92,1 mg/godz./m<sup>2</sup> (SD: 59,0). Po 6 mies. terapii średni poziom białka w moczu wynosił 4,2 mg/godz./m<sup>2</sup> (SD: 2,8), (p<0,001). Odpowiedź całkowitą oraz częściową osiągnięto odpowiednio u 60% i 40% pacjentów. U dwóch pacjentów zaobserwowano łagodne, przejściowe zwiększenie poziomu aminotransferazy alaninowej, żaden z nich nie miał wcześniej zapalenia wątroby, podczas terapii takrolimusem odnotowano normalizację poziomu aminotransferazy alaninowej. Objawy żołądkowo-jelitowe odnotowano u 3 pacjentów, ustąpiły po zastosowaniu leczenia objawowego. Nie odnotowano neurotoksyczności związanej z terapią takrolimusem, również u żadnego pacjenta nie przerwano terapii ze względu na zdarzenia niepożądane.

Ograniczeniem analizy jest fakt, że wszystkie włączone badania zostały przeprowadzone w populacji azjatyckiej oraz dotyczą dzieci, brak jest danych dot. populacji dorosłych. Dodatkowo jedynie w badaniu Chen 2020 wskazano, że włączano do niego pacjentów z opornością na leczenie konwencjonalne, w pozostałych badaniach kryteria wyłączenia dot. stosowania wcześniej immunosupresji, glikokortykoidów lub udziału w badaniu klinicznym dla innej terapii, nie wskazano w nich czy pacjenci mieli nietolerancję, przeciwwskazania lub oporności na inne metody leczenia. Ponadto badania Chen 2020 oraz Zhang 2018 są to badania bez grupy kontrolnej. W badaniu Zhang 2018 autorzy uzasadnili to brakiem dostępnej standardowej terapii dla dzieci z IgAV.

### **Wpływ na budżet płatnika publicznego**

Liczebność populacji docelowej oszacowano w oparciu o opinię [REDAKTOWANO] oraz opinię prof. dr. hab. n. med. Ryszarda Gellerta. Prof. Gellert wskazał, że populacja nie przekroczy 100 pacjentów, nie sprecyzował jednak, jaki odsetek populacji docelowej stanowią dzieci, a jaki dorośli. [REDAKTOWANO] zaznaczył, że jest to *choroba rzadka, podlega samoistnej remisji (zwłaszcza u dzieci), bardzo rzadko wymaga omawianego leczenia* (przyp. analityka: zastosowania takrolimusu). [REDAKTOWANO] populację stanowić będą osoby dorosłe (150 pacjentów), natomiast w mniejszym odsetku dzieci (15 pacjentów). Ze względu na rozbieżności w podawanych oszacowaniach liczebności, w analizie przyjęto minimalne i maksymalne wartości liczebności populacji dzieci (15-100 os.) oraz dorosłych (100-150 os.). Również w przypadku dawkowania przyjęto minimalną i maksymalną dawkę na pacjenta. Należy zauważyć, że takrolimus w powyższej populacji byłby stosowany w przypadku nietolerancji, przeciwwskazań lub oporności na inne metody leczenia, a więc po wyczerpaniu wszystkich możliwych opcji, co pozwala przypuszczać, że liczba pacjentów nim leczonych nie będzie duża.

Zgodnie z przeprowadzonymi oszacowaniami roczny koszt leczenia 1 pacjenta dla płatnika publicznego wyniesie w zależności od przyjętego dawkowania: w przypadku dzieci ok. 4,12 – 12,35 tys. zł, w przypadku dorosłych ok. 9,93 – 19,87 tys. zł. Przy uwzględnieniu liczebności populacji wskazanej przez ekspertów: koszt rocznej terapii takrolimusem wyniesie ok. 61,74 – 185,21 tys. zł (dla 15 dzieci), ok. 411,57 – 617,35 tys. zł (dla 100 dzieci) oraz w przypadku dorosłych ok. 993,44 tys. zł – 1,99 mln zł (dla 100 pacjentów) oraz ok. 1,49 – 2,98 mln zł dla 150 pacjentów) w zależności od przyjętego dawkowania.

### Rekomendacje kliniczne i refundacyjne

W wyniku wyszukiwania nie odnaleziono rekomendacji refundacyjnych dot. terapii takrolimusem w omawianym wskazaniu.

Odnaleziono 5 dokumentów wytycznych klinicznych: Kidney Disease: Improving Global Outcomes z 2021 r. (KDIGO 2021 – postępowanie u dzieci i dorosłych), UK Kidney Association z 2022 r. (UKKA 2022 – wytyczne dot. leczenia dzieci i młodzieży), międzynarodowy konsensus ekspertów z 2021 r., (Abu-Zaid 2021 – postępowanie u dzieci) konsensus ekspertów Single Hub and Access point for paediatric Rheumatology in Europe z 2019 r. (SHARE 2019 – postępowanie u dzieci) oraz przegląd narracyjny literatury dla praktykujących dermatologów – Kelly 2022 (diagnoza i leczenie os. dorosłych). Wszystkie wytyczne dotyczyły leczenia zapalenia naczyń związanego z IgA (IgAV) (dawniej zespół Henocha-Schönleina).

Takrolimus jest rekomendowany przez brytyjskie wytyczne UKKA 2022 jako opcja leczenia IgAV u dzieci i związanych z nim powikłań narządowych tj.: w przypadku histologicznie potwierdzonego zapalenia nerek.

Pozostałe odnalezione wytyczne (KDIGO 2021, Kelly 2022, Abu-Zaid 2021, SHARE 2019) nie wymieniają terapii takrolimusem jako opcji leczenia IgAV. Standardem postępowania w pierwszej linii leczenia IgAV jest terapia kortykosteroidami. Wytyczne UKKA 2022, SHARE 2019, w zależności od cech klinicznych i histologicznych IgAV rekomendują m.in. azatioprynę, cyklosporynę, cyklofosamid i mykofenolan mofetylu, lub skojarzenie leków modyfikujących przebieg choroby i kortykosteroidów. Wytyczne KDIGO 2021 również rekomendują leczenie immunosupresyjne. W wytycznych zaznacza się, że pacjenci wyrażający zgodę na leczenie powinni być leczeni zgodnie z wytycznymi dotyczącymi AAV (zapalenie naczyń związane z przeciwciałami przeciwko cytoplazmie neutrofilów (ANCA)) tj.: rekomendowane jest zastosowanie cyklofosfamidu (w formie doustnej lub dożyłnej), rytuksymab w monoterapii lub w skojarzeniu z cyklofosfamidem, mykofenolan mofetylu.

### Opinie ekspertów

W ramach prac nad raportem otrzymano opinię od eksperta klinicznego

„Dane dotyczące zastosowania leku (takrolimus – przyp. analityka) w tej chorobie są skąpe. Zhang i wsp.<sup>15</sup> leczyli 20 dzieci z zajęciem nerek i wykazali znaczne zmniejszenie białkomoczu po 6 miesiącach. Zupełna remisja była u 60%, częściowa u pozostałych 40%. U dorosłych używany był wraz z innymi lekami immunosupresyjnymi z dobrym efektem. Wydaje się być także skuteczny w manifestacji skórnej choroby. Autorzy amerykańscy preferują leczenie rytuksymabem lub mykofenolanem mofetylu, ale tacrolimus może stanowić dodatkową opcję, zwłaszcza u chorych z ciężkim i opornym białkomoczem<sup>16</sup>. Wobec braku dużych doświadczeń w tej postaci zapaleń naczyń należy odnieść się do zaleceń terapeutycznych w toczeniu nerkowym gdzie inhibitory kalcyneuryny (zdecydowanie preferowany takrolimus) w połączeniu z mykofenolanem mofetylu są zalecane w indukowaniu remisji (jako alternatywa dla cyklofosfamidu) w typie III i IV zapalenia kłębków, w monoterapii w typie V.<sup>1718\*</sup>

## 11. Źródła

### Badania pierwotne i wtórne

<b>Chen 2020</b>	Chen Y. et al., Preliminary experience with tacrolimus in managing Henoch-Schönlein purpura featuring extrarenal symptoms refractory to conventional therapy, 2020, DOI: <a href="https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-28459/v1">https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-28459/v1</a>
<b>Hahn 2023</b>	Hahn D. et al., Interventions for preventing and treating kidney disease in IgA vasculitis (Review), Cochrane Database of Systematic Reviews 2023, DOI: 10.1002/14651858.CD005128.pub4
<b>Zhang 2018</b>	Zhang D. et al., Off-label use of tacrolimus in children with Henoch-Schönlein purpura nephritis: a pilot study, Arch Dis Child, 2018, doi:10.1136/archdischild-2017-313788
<b>Zhang 2020</b>	Zhang H. et al., Henoch-Schoenlein purpura nephritis and their effects on immune function and prognosis of patients, Int J Clin Exp Med, 2020

### Rekomendacje kliniczne

<b>KDIGO 2021</b>	Executive summary of the KDIGO 2021 Guideline for the Management of Glomerular Diseases, KDIGO 2021 Clinical practice guideline for the management of glomerular diseases, Kidney International, 2021, <a href="https://doi.org/10.1016/j.kint.2021.05.015">https://doi.org/10.1016/j.kint.2021.05.015</a> ,
<b>KDIGO 2023</b>	Executive summary of the KDIGO 2024 Clinical Practice Guideline for the Management of Lupus Nephritis, Rovin, Brad H. et al. Kidney International, Volume 105, Issue 1, 31 – 34
<b>Kelly 2022</b>	Kelly B. et al., Navigating the initial diagnosis and management of adult IgA vasculitis: A review, 2022, <a href="https://doi.org/10.1016/j.jdin.2022.05.004">https://doi.org/10.1016/j.jdin.2022.05.004</a>
<b>Konsensus 2021</b>	Abu-Zaid M. et al., Consensus evidence-based recommendations for treat-to-target management of immunoglobulin A vasculitis, 2021, <a href="https://doi.org/10.1177/1759720X21105961">https://doi.org/10.1177/1759720X21105961</a>
<b>Konsensus SHARE 2019</b>	Ozen S. et al., European consensus-based recommendations for diagnosis and treatment of immunoglobulin A vasculitis—the SHARE initiative, Rheumatology, 2019, doi:10.1093/rheumatology/kez041
<b>UKKA 2022</b>	UK Kidney Association Clinical Practice Guidelines for the Initial Management of IgA vasculitis (Henoch Schönlein Purpura) in children and young people, 2022

### Pozostałe publikacje

<b>ChPL Advagraf</b>	Charakterystyka produktu leczniczego Advagraf (dostęp 16.01.2024 r.) <a href="https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/advagraf">https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/advagraf</a>
<b>ChPL Cidimus</b>	Charakterystyka produktu leczniczego Cidimus (dostęp 16.01.2024 r.)
<b>ChPL Dailiport</b>	Charakterystyka produktu leczniczego Dailiport (dostęp 16.01.2024 r.)
<b>ChPI Envarsus</b>	Charakterystyka produktu leczniczego Envarsus (dostęp 16.01.2024 r.)
<b>ChPL Prograf</b>	Charakterystyka produktu leczniczego Prograf (dostęp 16.01.2024 r.)
<b>Jamrozik 2012</b>	Jamrozik A. et al., Zespół Schönleina-Henocha – nowe wyzwania diagnostyczne w starej chorobie, Pediatr Med Rodz 2012, 8 (3), p. 214-221
<b>Orpha:761</b>	<a href="https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?lng=PL&amp;Expert=761">https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?lng=PL&amp;Expert=761</a>
<b>Szczekliki 2023</b>	Duża Interna Szczekliki 2023/2024 - Duży Podręcznik, Medycyna Praktyczna, 2023

## 12. Załączniki

### 12.1. Wykaz refundowanych technologii medycznych

Tabela 13 Produkty lecznicze zawierające takrolimus refundowane w ramach katalogu A zgodnie z obwieszczeniem MZ z dnia 11 grudnia 2023 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 stycznia 2024 r.<sup>24</sup>

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Kod GTIN	UCZ [zł]	CHB [zł]	WLF [zł]	PO	WDŚ [zł]
<b>139.0, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - leki immunosupresyjne - inhibitory kalcyneuryny - takrolimus</b>							
Advagraf, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 0.5 mg	30 szt.	05909990051052	44,87	47,56	57,29	ryczałt	3,83
Advagraf, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 1 mg	30 szt.	05909990051076	94,55	100,22	114,58		3,20
Advagraf, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 3 mg	30 szt.	05909990699957	305,14	323,45	343,74		4,13
Advagraf, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 5 mg	30 szt.	05909990051137	513,18	543,97	570,70		3,20
Cidimus, kaps. twarde, 0.5 mg	30 szt.	05909990783489	33,65	35,67	46,03		3,20
Cidimus, kaps. twarde, 1 mg	30 szt.	05909990783571	67,31	71,34	85,70		3,20
Cidimus, kaps. twarde, 5 mg	30 szt.	05909990783533	336,55	356,75	383,48		3,20
Dailiport, kaps. o przedl. uwalnianiu twarde, 0.5 mg	30 szt.	07613421037024	37,26	39,50	49,86		3,20
Dailiport, kaps. o przedl. uwalnianiu twarde, 1 mg	30 szt.	07613421037000	74,52	78,99	93,35		3,20
Dailiport, kaps. o przedl. uwalnianiu twarde, 2 mg	30 szt.	07613421037048	149,04	157,98	176,44		3,20
Dailiport, kaps. o przedl. uwalnianiu twarde, 3 mg	30 szt.	07613421037031	223,56	236,97	258,19		3,20
Dailiport, kaps. o przedl. uwalnianiu twarde, 5 mg	30 szt.	07613421037017	372,60	394,96	421,69		3,20
Envarsus, tabl. o przedl. uwalnianiu, 0.75 mg	30 szt.	05909991192709	102,39	108,54	122,76		3,70
Envarsus, tabl. o przedl. uwalnianiu, 1 mg	30 szt.	05909991192730	139,22	147,57	163,69		3,59
Envarsus, tabl. o przedl. uwalnianiu, 1 mg	90 szt.	05909991192754	438,43	464,73	489,49		3,20
Envarsus, tabl. o przedl. uwalnianiu, 4 mg	30 szt.	05909991192761	577,03	611,66	640,36		3,66
Prograf, kaps. twarde, 0.5 mg	30 szt.	05909991148713	44,87	47,56	57,29		3,83
Prograf, kaps. twarde, 1 mg	30 szt.	05909990447213	94,55	100,22	114,58		3,20
Prograf, kaps. twarde, 5 mg	30 szt.	05909990447312	513,18	543,97	570,70		3,20

<sup>24</sup> <https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia>

## 12.2. Strategie wyszukiwania publikacji

Tabela 14. Strategia wyszukiwania w bazie PubMed badań pierwotnych i wtórnych dot. takrolimusu w leczeniu zapalenia naczyń spowodowane IgA (data wyszukiwania: 16.01.2024 r.)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
12	(((((Henoch-Schonlein[MeSH Terms]) OR (Henoch-Schonlein[Title/Abstract])) OR (IgA vasculitis[Title/Abstract])) OR (IgA vasculitis[MeSH Terms])) OR (anaphylactoid purpura[Title/Abstract])) OR (purpura rheumatica[Title/Abstract])) OR (Schonlein-Henoch[Title/Abstract])) AND (((Tacrolimus[Title/Abstract])) OR (Tacrolimus[MeSH Terms]))	10
11	((Tacrolimus[Title/Abstract])) OR (Tacrolimus[MeSH Terms])	26,225
10	Tacrolimus[MeSH Terms]	18,039
9	Tacrolimus[Title/Abstract]	19,527
8	(((((Henoch-Schonlein[MeSH Terms]) OR (Henoch-Schonlein[Title/Abstract])) OR (IgA vasculitis[Title/Abstract])) OR (IgA vasculitis[MeSH Terms])) OR (anaphylactoid purpura[Title/Abstract])) OR (purpura rheumatica[Title/Abstract])) OR (Schonlein-Henoch[Title/Abstract]))	6,509
7	Schonlein-Henoch[Title/Abstract]	562
6	purpura rheumatica[Title/Abstract]	30
5	anaphylactoid purpura[Title/Abstract]	285
4	IgA vasculitis[MeSH Terms]	5,011
3	IgA vasculitis[Title/Abstract]	705
2	Henoch-Schonlein[Title/Abstract]	3,464
1	Henoch-Schonlein[MeSH Terms]	5,011

Tabela 15. Strategia wyszukiwania w bazie Embase badań pierwotnych i wtórnych dot. takrolimusu w leczeniu zapalenia naczyń spowodowane IgA (data wyszukiwania: 16.01.2024 r.)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
1	exp anaphylactoid purpura/ or Henoch-Schonlein.mp.	8409
2	Henoch-Schonlein.ab,kw,ti.	4524
3	IgA vasculitis.ab,kw,ti.	1184
4	anaphylactoid purpura.ab,kw,ti.	208
5	purpura rheumatica.ab,kw,ti.	10
6	1 or 2 or 3 or 4 or 5	8718
7	Tacrolimus.ab,kw,ti.	41197
8	tacrolimus/	101335
9	7 or 8	103661
10	6 and 9	135

Tabela 16. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane badań pierwotnych i wtórnych dot. takrolimusu w leczeniu zapalenia naczyń spowodowane IgA (data wyszukiwania: 16.01.2024 r.)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	(Henoch-Schonlein):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	121
#2	MeSH descriptor: [IgA Vasculitis] explode all trees	46
#3	(IgA vasculitis):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	75
#4	(anaphylactoid purpura):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	69
#5	(purpura rheumatica):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	2

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#6	(Schoenlein-Henoch):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	7
#7	MeSH descriptor: [Tacrolimus] explode all trees	2307
#8	(Tacrolimus):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	5725
#9	#1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6	182
#10	#7 or #8	5725
#11	#9 and #10	6