



Agencja Oceny Technologii Medycznych

Wydział Oceny Technologii Medycznych

Takrolimus

we wskazaniach: idiopatyczny zespół nerczycowy lub toczniowe zapalenie nerek - w przypadkach nietolerancji cyklosporyny lub oporności na cyklosporynę

Opracowanie na potrzeby Rady Przejrzystości w sprawie oceny zasadność finansowania ze środków publicznych leków we wskazaniach innych niż ujęte w charakterystyce produktu leczniczego

Opracowanie Nr: AOTM-OT-434-19/2014

Warszawa, listopad 2014 r.

Zastosowane skróty:

ACR – ang. *American College of Rheumatology* - Amerykańskie Towarzystwo Reumatologiczne
AOTM – Agencja Oceny Technologii Medycznych
AspAT - aminotransferaza asparaginianowa
ATC – ang. *Anatomical Therapeutic Chemical Classification System* – system klasyfikacji anatomiczno-terapeutyczno-chemicznej
AZA - azatiopryna
ChPL – Charakterystyka Produktu Leczniczego
CNI – inhibitory kalcyneuryny (ang. *calcineurin inhibitors*)
CRA – ang. *Canadian Rheumatology Association* – Kanadyjskie Towarzystwo Reumatologiczne
CsA – cyklosporyna A
CYC – cyklofosfamid
DDD – ang. *defined daily dose* – dobowy dawka leku
EMA – ang. *European Medicines Agency* – Europejska Agencja ds. Leków
ESRD – schyłkowa niewydolność nerek (ang. *end-stage renal disease*)
EULAR – ang. *European League Against Rheumatism* - Europejska Liga przeciw Reumatyzmowi
FDA – ang. *Food and Drug Administration* – Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków
FR SSNS - często nawracający zespół nerczycowy wrażliwy na glikokortykosteroidy (ang. *frequently relapsing steroid-sensitive nephrotic syndrome*)
FSGS - ogniskowe segmentalne szklawiczące zapalenie kłębuszków nerkowych (ang. *focal segmental glomerulosclerosis*)
GFR – Współczynnik przesączania kłębuszkowego (ang. **glomerular filtration rate**)
GKS - glikokortykosteroidy
i.v. – ang *intravascular* - podanie dożylnie
ICD10 – 10 rewizja Międzynarodowej Statystycznej Klasyfikacji Chorób i Problemów Zdrowotnych (ang. *10th revision of the International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems*)
IMN - Idiopatyczna nefropatia błoniasta (ang. *idiopathic membranous nephropathy*)
ISKDC - International Study of Kidney Disease in Children
m.c. – masa ciała
MCD - Zmiana minimalna (ang. *minimal change disease*)
MMF – mykofenolan mofetylu
MZ – Ministerstwo Zdrowia
n.d. – nie dotyczy
NFZ – Narodowy Fundusz Zdrowia
NL – toczniowe zapalenie nerek (ang. *lupus nephritis*)
NS – zespół nerczycowy (ang. *nephrotic syndrome*)
OB – opad Biernackiego, tempo sedimentacji erytrocytów
p.o. – łac. *per os* – doustnie
RACGP – ang. *Royal Australian College of General Practitioners* – Australijskie Królewskie Towarzystwo Lekarzy Ogólnych i Rodzinnych
RK – Rada Konsultacyjna
RP – Rada Przejrzystości
RTC – ang. *randomized controlled trial* – badanie randomizowane
s.c. – podanie podskórne
SCr – stężenie kreatyniny w surowicy (ang. *serum creatinine*)
SD SSNS - steroidozależny zespół nerczycowy wrażliwy na glikokortykosteroidy
SRNS - steroidooporny zespół nerczycowy
TAC - takrolimus
TGA – ang. *Therapeutic Goods Administration* – Urząd ds. Produktów Leczniczych (w Australii)
ustawa o refundacji - ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. Nr 122, poz. 696, z późn. zm.)
ustawa o świadczeniach opieki zdrowotnej - ustawa z dnia 24 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r. Nr 164, poz. 1027 z późn. zm.).
WHO – ang. *World Health Organization* – Światowa Organizacja Zdrowia

Spis treści

1. Podstawowe informacje o zleceniu	5
2. Problem decyzyjny	7
2.1. Problem zdrowotny.....	8
2.1.1. Zespół nerczycowy.....	8
2.1.2. Toczniowe zapalenie nerek.....	8
2.2. Interwencja oceniana i komparatory	10
2.2.1. Interwencja oceniana	10
2.2.1.1. Zagadnienia rejestracyjne.....	10
2.2.1.2. Wskazania zarejestrowane	12
2.2.1.3. Dotychczasowe postępowanie administracyjne w Polsce z technologią ocenianą.....	13
2.2.2. Komparatory	14
2.2.2.1. Interwencje stosowane obecnie w Polsce w danej chorobie, stanie zdrowia lub wskazaniami.....	16
2.2.2.2. Interwencje, które zgodnie z aktualną wiedzą medyczną mogą zastąpić wnioskowaną interwencję	17
2.2.2.3. Najtańsza interwencja stosowana w danej chorobie, stanie zdrowia lub wskazaniami w Polsce	18
2.2.2.4. Najskuteczniejsza interwencja stosowana w danej chorobie, stanie zdrowia lub wskazaniami w Polsce	19
2.2.2.5. Interwencja rekomendowana w wytycznych postępowania klinicznego w danej chorobie, stanie zdrowia lub wskazaniami w Polsce	20
2.2.2.6. Interwencje podlegające wcześniej ocenie w Agencji, które wiążą się merytorycznie z dokonywaną oceną.....	20
2.2.3. Liczebność populacji	21
3. Opinie ekspertów.....	24
4. Rekomendacje dotyczące technologii wnioskowanej	28
4.1. Rekomendacje kliniczne	28
4.1.1. Zalecenia kliniczne dot. leczenia zespołu nerczycowego	29
4.1.2. Zalecenia kliniczne dot. leczenia toczniowego zapalenia nerek	33
4.2. Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych.....	38
5. Finansowanie ze środków publicznych	40
5.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce	40
5.2. Stan finansowania ocenianej technologii ze środków publicznych w innych krajach	40
6. Wskazanie dowodów naukowych.....	41
6.1. Analiza kliniczna.....	41
6.1.1. Metodologia analizy klinicznej	41
6.1.2. Wyniki analizy klinicznej	41
6.1.2.1. Zespół nerczycowy	41
6.1.2.2. Toczniowe zapalenie nerek	46

6.1.3. Bezpieczeństwo – informacje uzupełniające.....	53
6.1.3.1. Zespół nerczycowy	54
6.1.3.2. Toczniowe zapalenie nerek	55
7. Podsumowanie	58
7.1. Kluczowe informacje i wnioski z raportu	58
7.2. Przesłanki finansowania podane w stanowiskach eksperckich (opinie ekspertów wyrażone w przygotowanym w styczniu 2014 r. opracowaniu Agencji nr AOTM-OT-434-27/2013)	60
8. Piśmiennictwo.....	64
9. Załączniki.....	67
9.1. Strategia wyszukiwania publikacji	67
9.1.1. Idiopatyczny zespół nerczycowy	67
9.1.2. Toczniowe zapalenie nerek.....	67
9.2. Zestawienie informacji dotyczących finansowania w Polsce wybranych interwencji stosowanych w młodzieńczym zapaleniu stawów	69

1. Podstawowe informacje o zleceniu

Data wpłynięcia zlecenia do AOTM (RR-MM-DD)
i znak pisma zlecającego

2014-10-31

MZ-PLA-4610-276/ISU/14

Pełna nazwa świadczenia opieki zdrowotnej (z pisma zlecającego)

Leki dostępne w aptece na receptę, stosowane we wskazaniach innych niż ujęte w charakterystyce produktu leczniczego, dla których wydano decyzje o objęciu refundacją na podstawie art. 40 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. Nr 122, poz. 696, z późn. zm.):

Takrolimus we wskazaniach: idiopatyczny zespół nerczycowy lub toczniowe zapalenie nerek - w przypadkach nietolerancji cyklosporyny lub oporności na cyklosporynę

Typ zlecenia: art. 31n pkt 5 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej (Dz. U. z 2008 r. Nr 164, poz. 1027 z późn. zm.) – realizacja innych zadań zleconych przez ministra właściwego do spraw zdrowia

Podstawa zlecenia (w przypadku braku informacji pozostawić bez zaznaczenia)

- 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

Wnioskowana technologia medyczna:

Produkty lecznicze zawierające substancję czynną takrolimus, dla których wydano decyzje o objęciu refundacją na podstawie art. 40 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. Nr 122, poz. 696, z późn. zm.) zestawiono w Tabeli 1 (poniżej):

Tabela 1. Zestawienie leków zawierających takrolimus refundowanych w idiopatycznym zespole nerczycowym lub toczniowym zapaleniu nerek - w przypadkach nietolerancji cyklosporyny lub oporności na cyklosporynę - na podstawie aktualnego na dzień zlecenia Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 22 października 2014 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 listopada 2014 r.:

Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN
Advagraf, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 0,5 mg	30 kaps.	5909990051052
Advagraf, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 1 mg	30 kaps.	5909990051076
Advagraf, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 5 mg	30 kaps.	5909990051137
Advagraf, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 3 mg	30 kaps.	5909990699957
Cidimus, kaps. twarde, 0,5 mg	30 kaps.	5909990783489
Cidimus, kaps. twarde, 5 mg	30 kaps.	5909990783533
Cidimus, kaps. twarde, 1 mg	30 kaps.	5909990783571
Prograf, kaps. twarde, 1 mg	30 kaps. (3 blist.po 10 szt.)	5909990447213
Prograf, kaps. twarde, 5 mg	30 kaps. (3 blist.po 10 szt.)	5909990447312
Prograf, kaps. twarde, 0,5 mg	30 kaps. (3 blist.po 10 szt.)	5909991148713
Tacni, kaps. twarde, 0,5 mg	30 kaps.	5909990821006
Tacni, kaps. twarde, 1 mg	30 kaps.	5909990821228
Tacni, kaps. twarde, 5 mg	30 kaps.	5909990821280
Tacrolimus Intas, kaps., 0,5 mg	30 kaps.	5909990881352
Tacrolimus Intas, kaps., 1 mg	30 kaps.	5909990881406
Tacrolimus Intas, kaps., 1 mg	90 kaps.	5909990881475
Taliximun, kaps. twarde, 0,5 mg	30 kaps. (3 blist.po 10 szt.)	5909990836857
Taliximun, kaps. twarde, 1 mg	30 kaps. (3 blist.po 10 szt.)	5909990836888
Taliximun, kaps. twarde, 5 mg	30 kaps. (3 blist.po 10 szt.)	5909990836949

Takrolimus

we wskazaniach: idiopatyczny zespół nerczycowy lub toczniowe zapalenie nerek - w przypadkach nietolerancji cyklosporyny lub oporności na cyklosporynę

AOTM-OT-434-19/2014

Do finansowania we wskazaniu (choroba lub stan kliniczny wymienione w zleceniu):

Idiopatyczny zespół nerczycowy lub toczniowe zapalenie nerek - w przypadkach nietolerancji cyklosporyny lub oporności na cyklosporynę

Podmiot odpowiedzialny dla ocenianych technologii:

Tabela 2. Zestawienie informacji o podmiotach odpowiedzialnych dla ocenianych produktów leczniczych

Nazwa leku	Podmiot odpowiedzialny
Advagraf	Astellas Pharma Europe B.V. Elisabethhof 19, 2353 EW Leiderdorp, Holandia
Cidimus	Sandoz GmbH Biochemiestrasse 10, 6250 Kundl, Austria
Prograf	Astellas Pharma Sp. z o.o. 02-822 Warszawa, ul. Poleczki 21
Tacni	Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o. 00-113 Warszawa, ul. Emilii Plater 53
Tacrolimus Intas	Intas Pharmaceuticals Limited Sage House, 319 Pinner Road, North Harrow HA1 4HF, Middlesex, Wielka Brytania
Taliximun	ICN Polfa Rzeszów SA 35-959 Rzeszów, ul. Przemysłowa 2
Advagraf	Astellas Pharma Europe B.V. Elisabethhof 19, 2353 EW Leiderdorp, Holandia
Cidimus	Sandoz GmbH Biochemiestrasse 10, 6250 Kundl, Austria

2. Problem decyzyjny

Pismem z dnia 31.10.2014 r. znak MZ-PLA-4610-276/ISU/14 Minister Zdrowia przekazał AOTM zlecenie dotyczące przygotowania przez Radę Przejrzystości opinii w sprawie wydania z urzędu decyzji o objęciu refundacją leku przy danych klinicznych, w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego, w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2001 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz. U. z 2008 roku, Nr 45, poz. 271, z późn. zm.) w zakresie leków wymienionych w załączniku do ww. pisma, dla których wydano decyzje o objęciu refundacją na podstawie art. 40 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych. Jednocześnie Minister Zdrowia zlecił Prezesowi AOTM przygotowanie materiałów analitycznych w przedmiotowym zakresie zgodnych z wytycznymi HTA.

Zlecenie przekazano w trybie art. 31n pkt 5 ustawy z dnia 24 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r. Nr 164, poz. 1027 z późn. zm.).

Niniejsze opracowanie dotyczy jednej z substancji czynnych wymienionych w załączniku do ww. pisma: takrolimus, we wskazaniu idiopatyczny zespół nerczycowy lub toczniowe zapalenie nerek - w przypadkach nietolerancji cyklosporyny lub oporności na cyklosporynę.

Ze względu na ograniczenia czasowe oraz kadrowe Wydziału Oceny Technologii Medycznych, niniejsze opracowanie zostało ograniczone do analizy skuteczności oraz bezpieczeństwa z wykorzystaniem ogólnodostępnych informacji dotyczących rejestracji produktu leczniczego, ewentualnych informacji dotyczących badań pierwotnych, przeglądu dostępnych rekomendacji klinicznych i refundacyjnych na świecie oraz opinii ekspertów klinicznych. Z tego powodu opracowanie to nie spełnia też warunków formalnych przeglądu systematycznego.

Ocenę skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa, dokonano przy wykorzystaniu przygotowanego w styczniu 2014 r. opracowania Agencji (nr AOTM-OT-434-27/2013) dotyczącego oceny tej samej substancji czynnej w tym samym wskazaniu. W toku procesu analitycznego opracowanie zostało zweryfikowane, poprawione i zaktualizowane.

2.1. Problem zdrowotny

2.1.1. Zespół nerczycowy

Zespół nerczycowy to grupa objawów klinicznych oraz nieprawidłowości w badaniach laboratoryjnych, będących powikłaniem chorób nerek, w których dochodzi do dużej utraty białka z moczem (białkomocz).

Przyczyną zespołu nerczycowego są choroby nerek, z uszkodzeniami struktur kłębuszków nerkowych. U dzieci zdecydowanie najczęstszą przyczyną jest submikroskopowe kłębuszkowe zapalenie nerek. U dorosłych przyczyny są bardziej zróżnicowane. W ok. 2/3 przypadków jest to pierwotne kłębuszkowe zapalenie nerek, a w 1/3 inna choroba, której powikłaniem jest uszkodzenie nerek (cukrzyca, tocznia rumieniowata układowa, skrobiawica) [Szczekliak 2012].

Nawroty, które pojawiają się podczas zmniejszania dawki prednizonu lub wkrótce po zakończeniu kortykoterapii, są dowodem steroidozależności. Steroidozależny zespół nerczycowy występuje u około 24% pacjentów pediatrycznych z zespołem nerczycowym [Sieniawska 1999].

Epidemiologia

Tabela 3 Epidemiologia –Zespół nerczycowy

Jednostka chorobowa	Roczna zapadalność	Chorobowość
Zespół nerczycowy (ang. <i>nephrotic syndrome</i>) dorośli i dzieci	1/100 000 [Szczekliak 2012]	-
Danych epidemiologicznych dla pacjentów dorosłych z steroidoopornością i z cyklosporynoopornością nie zidentyfikowano.		
Zespół nerczycowy (ang. <i>nephrotic syndrome</i>) dzieci	Zapadalność 2-7/100 000 [Pietrzyk 2010]	Częstość występowania 15,7-16/100 000 [Pietrzyk 2010]
Steroidozależny zespół nerczycowy występuje u około 24% pacjentów pediatrycznych z zespołem nerczycowym [Gipson 2009]. W polskim badaniu retrospektywnym steroidozależny zespół nerczycowy rozpoznano u 40,65% dzieci [Sobieszczkańska-Drożdżel 2013]. Danych epidemiologicznych dla pacjentów z cyklosporynoopornością nie zidentyfikowano.		

Leczenie i rekomendacje kliniczne

Leczenie w przypadku steroidozależności pacjentów pediatrycznych obejmuje: GKS w sytuacji braku toksyczności (leczenie preferowane), cyklosporynę A (3-5 mg/kg/dzień), takrolimus (0,05-0,1 mg/kg/dzień), mykofenolan mofetylu (24-36 mg/kg/dzień lub 1200 mg/m²/dzień) [Gipson 2009].

Rokowanie

Do powikłań zespołu nerczycowego należy zaliczyć następujące schorzenia: zakażenia oraz zakrzepica żylna lub tętnicza, (10-40% pacjentów) hiperlipidemia, gromadzenia się płynu w jamie brzusznej (wodobrzusze) i jamach opłucnej, nadciśnienie tętnicze oraz objawy niewydolności nerek – ostrej lub przewlekłej. Mimo na ogół dobrego rokowania tylko u 35% dzieci choroba przebiega bez nawrotów, u 15% nawroty są rzadkie, a u 40% – częste (tzn. występują, co najmniej 2 razy w ciągu 6 miesięcy lub 3 razy w ciągu roku [Sieniawska 1999].

2.1.2. Toczniowe zapalenie nerek

Toczniowe zapalenie nerek (ang. *lupus nephritis*, *lupus nephropathy* – LN) należy do częstych powikłań tocznia rumieniowatego układowego. Toczniowe zapalenie nerek (LN) jest jedną z najcięższych manifestacji klinicznych tocznia rumieniowatego układowego (SLE).

Częstość występowania objawów klinicznych u chorych jest następująca:

- białkomocz jest objawem dominującym (95–100%),
- zespół nerczycowy (45–60%),
- krwinkomocz (80%),
- wałeczki szkliste (30%),
- wałeczki erytrocytarne (10–15%),

- nadciśnienie tętnicze (20–50%),
- upośledzenie filtracji kłębuszkowej (40–80%),
- schyłkowa niewydolność nerek (10–25%).

Epidemiologia

Tabela 4 Epidemiologia – nefropatia toczniowa

Jednostka chorobowa	Roczna zapadalność	Chorobowość
Toczeń układowy rumieniowaty (systemic lupus erythematosus)	Zapadalność w krajach europejskich kształtuje się na poziomie 2,2–5 przypadków na 100 tys. dorosłych osób rocznie [D'Cruz 2007].	28-91/100000 [D'Cruz 2007].]
Nefropatia toczniowa (Lupus nephritis)	ok. 50–80% chorych z toczniem układowym, przy czym we wczesnym okresie objawy kliniczne choroby nerek występują tylko u 25–40% chorych [Halań 2011] U dzieci stwierdza się u 20–80 % chorych na SLE, a 10–50% z nich rozwija schyłkową niewydolność nerek [Medyńska 2012]	

Leczenie i rekomendacje kliniczne

Leczenie tocznia nerkowego ma na celu jak najdłuższe zachowanie funkcji nerek, zapobieganie zaostrzeniom, poprawę jakości życia i zmniejszenie śmiertelności, przy równoczesnym uniknięciu lub przynajmniej ograniczeniu działań niepożądanych zastosowanych leków [Kur-Zalewska 2012]. Cele te można osiągnąć jedynie przez wcześnie rozpoczęte, agresywne leczenie każdego zaostrzenia LN, prowadzące do całkowitej odpowiedzi nerkowej, zdefiniowanej jako osiągnięcie stosunku stężenia białka do kreatyniny w jednorazowej porannej próbce moczu < 50 mg/mmol (odpowiednik białkomoczu < 0,5 g/dobę) i prawidłowej lub bliskiej prawidłowej funkcji nerek [współczynnik przesączania kłębuszkowego (glomerular filtration rate – GFR) obniżony o mniej niż 10% u chorych z wyjściowo nieprawidłową funkcją nerek] [Bertsias 2012].

U części chorych, u których pomimo zastosowania wszystkich możliwych sposobów leczenia nie udaje się uzyskać całkowitej odpowiedzi nerkowej, należy dążyć do uzyskania w ciągu 6 miesięcy i nie później niż w ciągu 12 miesięcy od rozpoczęcia leczenia przynajmniej częściowej odpowiedzi nerkowej, zdefiniowanej jako zmniejszenie o co najmniej 50% białkomoczu dobowego do wartości mniejszych niż nerczycowe i uzyskanie prawidłowego lub bliskiego prawidłowemu GFR [Bertsias 2012].

Zarówno Europejskie, jak i Amerykańskie Towarzystwo Reumatologiczne zalecają podjęcie decyzji o rozpoczęciu i sposobie leczenia LN na podstawie wyników badania histopatologicznego biopsjatu nerki, ocenionego za pomocą klasyfikacji Międzynarodowego Towarzystwa Nefrologicznego i Towarzystwa Patologii Nerek z 2003 r. [Bertsias 2012, Hahn 2012].

Nefropatia toczniowa należy do umiarkowanych lub ciężkich postaci SLE. Dlatego też oprócz niespecyficznego postępowania terapeutycznego wymaga najczęściej agresywnego leczenia indukcyjnego złożonego z glikokortykosteroidów (GKS) i leków immunosupresyjnych (cyklofosfamid – CYC, mykofenolanu mofetylu – MMF, inhibitorów kalcyneuryny, azatiopryny). Czasami stosowane jest również leczenie wspomagające: dożylnie immunoglobuliny (0,4 g/kg/24 godz. przez kolejne 5 dni), immunoadsorpcja lub zabiegi plazmaferazy (np. w zespole płucno-nerkowym, katastroficznym zespole antyfosfolipidowym). W leczeniu podtrzymującym stosuje się AZA oraz MMF

Nawet połowa chorych z LN po uzyskaniu całkowitej lub częściowej remisji ma nawrót choroby [Kur-Zalewska 2012]. Każde zaostrzenie LN, szczególnie nefrytyczne, czyli przebiegające z pogorszeniem czynności nerek, nadciśnieniem tętniczym, zmniejszeniem objętości wydalanego moczu, aktywnym osadem moczu i zwykle łagodnym lub umiarkowanym białkomoczem, może powodować trwałe uszkodzenie nerek [Kur-Zalewska 2012]. Z tego powodu zaleca się leczenie wszystkich zaostrzeń LN, tak jak nowego zajęcia nerek [Kur-Zalewska 2012].

Rokowanie

Dzięki wczesnemu rozpoznaniu i wdrożeniu odpowiedniego leczenia 5 letnie przeżycie od chwili rozpoznania nefropatii toczniowej klasy IV jest wysokie i wynosi 85%. Nawet u 25% chorych z LN rozwija się w ciągu 10 lat krańcowa niewydolność nerek. U chorych z LN, u których pomimo leczenia utrzymuje się białkomocz > 1,0 g na dobę, obserwuje się powolny postęp przewlekłej choroby nerek, co w końcu doprowadza do konieczności leczenia nerkozastępczego.

W tych przypadkach do obrazu morfologicznego nefropatii toczniowej mogą dołączyć inne zmiany związane z wieloletnim nadciśnieniem tętniczym, przyjmowaniem leków nefrotoksycznych, cukrzycą czy też otyłością. [Zdrojewski 2012]

W populacji pediatrycznej najczęściej przebiega z dużą aktywnością choroby. U dzieci w większym odsetku niż w populacji dorosłych obserwuje się występowanie białkomoczu o charakterze nerczycowym, co wymaga bardziej agresywnego leczenia. Pomimo terapii częściej niż u dorosłych dochodzi do rozwoju schyłkowej niewydolności nerek.

2.2. Interwencja oceniana i komparatory

2.2.1. Interwencja oceniana

Takrolimus

Grupa farmakoterapeutyczna: Inhibitory kalcyneuryny, kod ATC: L04AD02.

Wydaje się, że na poziomie molekularnym w działaniu takrolimusu pośredniczy wiązanie z białkiem cytozolu (FKBP12), odpowiedzialne za wewnątrzkomórkową kumulację leku. Kompleks FKBP12-takrolimus swoiście i kompetycyjnie wiąże się z kalcyneuryną i ją hamuje, co prowadzi do zależnego od wapnia zahamowania dróg przesyłania sygnału dla komórek T, zapobiegając w ten sposób transkrypcji i aktywacji genów cytokin.

Takrolimus jest silnie działającym środkiem immunosupresyjnym, co udowodniono w doświadczeniach w warunkach in vivo i in vitro. W szczególności takrolimus hamuje tworzenie się cytotoksycznych limfocytów, które są głównie odpowiedzialne za odrzucanie przeszczepu. Takrolimus hamuje aktywację komórek T i proliferację komórek B zależną od wspomagających komórek T, a także tworzenie się limfokin (takich jak interleukiny-2, -3 oraz γ -interferon) oraz ekspresję receptora interleukiny-2.

Źródło: ChPL Advagraf (takrolimus).

2.2.1.1. Zagadnienia rejestracyjne

Prograf firmy Astellas Pharma Sp. z o.o., był pierwszym produktem leczniczym zawierającym takrolimus, dopuszczonym do obrotu na terenie Polski. Pierwsze pozwolenie na dopuszczenie do obrotu uzyskał dnia 20. 10. 1999 r. dla postaci o dawce 1 mg i 5 mg. Prograf 0,5 mg uzyskał dopuszczenie do obrotu 30.04.2004 roku.

W roku 2007 firma Astellas Pharma Europe B.V. uzyskała dopuszczenie do obrotu dla produktów leczniczych Advagraf zawierających takrolimus w postaci farmaceutycznej kapsułek o przedłużonym uwalnianiu, zaś w roku 2009 uzyskała pozwolenie na dopuszczenie do obrotu dla produktów leczniczych Modigraf zawierających takrolimus w postaci granulatu do sporządzenia zawiesiny doustnej.

Według Obwieszczenie Prezesa Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych z dnia 12 kwietnia 2013r. w sprawie ogłoszenia Urzędowego Wykazu Produktów Leczniczych Dopuszczonych do Obrotu na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej (DZ. URZ. Min. Zdr. 2013.15) do obrotu na terenie RP dopuszczonych jest 9 różnych doustnych produktów leczniczych zawierających substancję czynną takrolimus (patrz tabela poniżej). Na stronie URPL odnaleziono dodatkowo charakterystyki produktów leczniczych Tacroligen oraz Tacrolimus Lambda.

Według informacji na podstawie dostępnych charakterystyk produktów leczniczych, pierwsze odpowiedniki dla produktów Prograf (kapsułki twarde) zostały dopuszczone do obrotu w 2010 roku.

W poniższej tabeli zebrano podstawowe informacje dotyczące zagadnień rejestracyjnych doustnych produktów leczniczych zawierających substancję czynną takrolimus, dopuszczonych do obrotu na terenie RP.

Tabela 5. Zestawienie informacji dotyczących rejestracji produktów leczniczych zawierających substancję czynną takrolimus na terenie Polski

Nazwa Handlowa	Podmiot odpowiedzialny	Dostępne postaci leku	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu	Wskazanie zarejestrowane	Źródło informacji o leku
Prograf	Astellas Pharma Sp. z o.o.	Kapsułki 0,5 mg; kapsułki twarde: 1 mg, 5 mg	20.10.1999	-zapobieganie odrzuceniu przeszczepu u biorców alogenicznych przeszczepów wątroby, nerek lub serca -leczenie w przypadku odrzucenia przeszczepu alogenicznego opornego na terapię innymi immunosupresyjnymi produktami leczniczymi	URPL_ChPL Prograf
Advagraf	Astellas Pharma Europe B.V.	kapsułki o przedłużonym uwalnianiu, twarde: 0,5 mg, 1 mg, 3 mg, 5 mg	23.04.2007	-profilaktyka odrzucania przeszczepu u dorosłych biorców alogenicznych przeszczepów nerki lub wątroby -leczenie w przypadkach odrzucenia przeszczepu alogenicznego opornego na terapię innymi immunosupresyjnymi produktami leczniczymi u <u>dorosłych pacjentów</u>	EMA_ChPL Advagraf
Modigraf	Astellas Pharma Europe B.V.	granulat do sporządzania zawiesiny doustnej: szasz. 0,2 mg; szasz. 1 mg	15.05.2009	-profilaktyka odrzucania przeszczepu u dorosłych oraz u dzieci i młodzieży, będących biorcami alogenicznych przeszczepów nerki, wątroby lub serca. -leczenie w przypadkach odrzucania przeszczepu alogenicznego opornego na terapię innymi immunosupresyjnymi produktami leczniczymi u <u>dorosłych oraz u dzieci i młodzieży.</u>	EMA_ChPL Modigraf
Cidimus	Sandoz GmbH Biochemiestrasse	kapsułki twarde: 0,5 mg, 1 mg, 5 mg	brak informacji	-zapobieganie odrzuceniu przeszczepu u biorców alogenicznych przeszczepów wątroby, nerek lub serca -leczenie w przypadku odrzucenia przeszczepu alogenicznego opornego na inne leki immunosupresyjne	URPL_ChPL Cidimus
Tacni	Teva Pharmaceuticals	kapsułki twarde: 0,5 mg, 1 mg, 5 mg	02.12.2010	-zapobieganie odrzuceniu przeszczepu u biorców alogenicznych przeszczepów wątroby, nerek lub serca -leczenie w przypadku odrzucenia przeszczepu alogenicznego opornego na terapię innymi immunosupresyjnymi produktami leczniczymi	URPL_ChPL Tacni
Takrocept (Tacrolimus Intas)	Intas Pharmaceuticals Milited	kapsułki twarde: 0,5 mg, 1 mg	21.06.2011	-zapobieganie odrzuceniu przeszczepu u biorców alogenicznych przeszczepów wątroby, nerek lub serca -leczenie w przypadku odrzucenia przeszczepu alogenicznego opornego na terapię innymi immunosupresyjnymi produktami leczniczymi	URPL_ChPL Tacrolimus Intas
Taliximun	ICN Polfa Rzeszów SA	kapsułki twarde: 0,5 mg, 1 mg, 5 mg	brak informacji	-zapobieganie odrzuceniu przeszczepu u biorców alogenicznych przeszczepów wątroby, nerek lub serca -leczenie w przypadku odrzucenia przeszczepu alogenicznego opornego na terapię innymi immunosupresyjnymi produktami leczniczymi	URPL_ChPL Taliximun
Tacrolimus Accord	Accord Healthcare Ltd GB	kapsułki twarde: 0,5 mg, 1 mg, 5 mg	brak informacji	-Zapobieganie odrzuceniu przeszczepu u biorców alogenicznych przeszczepów wątroby, nerki lub serca. -Leczenie w przypadkach odrzucenia przeszczepu alogenicznego opornego na leczenie innymi immunosupresyjnymi produktami leczniczymi.	URPL_ChPL Tacrolimus Accord
Supregraf*	Actavis Group Ptc Ehf, Islandia	kapsułki twarde: 1 mg, 3 mg, 5 mg	brak informacji	-Wskazania do stosowania*: Profilaktyka odrzucania przeszczepu u biorców alogenicznych przeszczepów wątroby, nerki lub serca. -Leczenie w przypadkach odrzucenia przeszczepu alogenicznego opornego na leczenie innymi immunosupresyjnymi produktami leczniczymi.	Nie odnaleziono ChPL Supregraf **
Tacrolimus Lambda	Lambda Therapeutic Limited	kapsułki twarde: 5 mg	brak informacji	-Profilaktyka odrzucania przeszczepu u biorców alogenicznych przeszczepów wątroby, nerki lub serca. -Leczenie w przypadkach odrzucenia przeszczepu alogenicznego opornego na leczenie innymi immunosupresyjnymi produktami leczniczymi.	URPL_ChPL Tacrolimus Lambda
Tacroligen	PharOS-Pharmaceutical Oriented Services Ltd	kapsułki twarde: 0,5 mg, 1 mg, 5 mg	brak informacji	-Profilaktyka odrzucania przeszczepu u pacjentów, którzy otrzymali allogeniczny przeszczep wątroby, nerki lub serca. -Leczenie przypadków odrzucania przeszczepu allogenicznego, opornych na terapię innymi immunosupresyjnymi produktami leczniczymi	URPL_ChPL Tacroligen

* - zarówno na stronach URPL, jak również w szeroko pojętych zasobach internetowych nie odnaleziono ChPL dla Supregraf, jedyne dostępne informacje dotyczące wskazań do zastosowania leku dostępne są na stronach Ogólnopolskiego Systemu Ochrony Zdrowia <https://www.osoz.pl/>

** - według strony <http://mojaptekarsz.pl> (dostęp 31.12.2013 r.) – produkty lecznicze Supregraf utraciły dopuszczenie do obrotu

2.2.1.2. Wskazania zarejestrowane

Dopuszczenie do obrotu na terenie Rzeczypospolitej Polskiej ww. produktów leczniczych zawierających substancję czynną takrolimus dotyczy następujących wskazań:

- profilaktyka odrzucania przeszczepu u biorców allogenicznych przeszczepów wątroby, nerki lub serca (wyjątek Advagraf – tylko wątroby i nerki)
- leczenie w przypadkach odrzucenia przeszczepu alogenicznego opornego na terapię innymi immunosupresyjnymi produktami leczniczymi.

W odniesieniu do populacji docelowej leku, tylko w charakterystyce produktu leczniczego Advagraf – jedyne spośród dopuszczonych do obrotu produktów leczniczych zawierających takrolimus – produktu o przedłużonym działaniu, w punkcie 4.1 „Wskazania do stosowania” znajduje się zapis jednoznacznie ograniczający stosowanie tego produktu leczniczego w obu ww. wskazaniach do dorosłych pacjentów.

W punkcie 4.4 ChPL – tj. „Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania” podkreślono, że:

- Advagraf nie jest zalecany do stosowania u dzieci poniżej 18 lat ze względu na niewystarczającą ilość danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania i (lub) skuteczności.
- Dane kliniczne o stosowaniu Advagraf w postaci kapsułek o przedłużonym uwalnianiu w leczeniu odrzucenia przeszczepu alogenicznego opornego na terapię innymi immunosupresyjnymi produktami leczniczymi u dorosłych pacjentów nie są jeszcze dostępne.
- Dotychczas brak danych klinicznych odnośnie stosowania produktu Advagraf w profilaktyce odrzucania przeszczepu u dorosłych biorców allogenicznych przeszczepów serca.

Podobnie jak Polsce, w Stanach Zjednoczonych oraz Kanadzie, doustne postaci takrolimusu dopuszczone są do obrotu we wskazaniu profilaktyka odrzucania przeszczepu u biorców allogenicznych przeszczepów wątroby, nerki lub serca (zakres różni się z zależności od produktu leczniczego). W Australii takrolimus dopuszczony jest dodatkowo do obrotu do profilaktyka odrzucania przeszczepu u biorców allogenicznych przeszczepów płuc.

W Stanach Zjednoczonych zaleca się by takrolimus stosowany był jednocześnie z kortykosteroidami. W przypadku biorców przeszczepu nerek, a także serca zalecane jest również jednoczesne stosowanie z azatiopryną lub mykofenolanem mofetylu (MMF).

Analiza charakterystyk produktów leczniczych, wskazuje na istotne różnice między poszczególnymi krajami w zapisach dotyczących populacji docelowej biorców przeszczepów, u których wskazane jest stosowanie leku o przedłużonym uwalnianiu. W Polsce takrolimus o przedłużonym uwalnianiu (Advagraf®) dopuszczony jest do obrotu w profilaktyce odrzucania przeszczepu u biorców allogenicznych przeszczepów wątroby, nerki, w Kanadzie (Advagraf®) oraz w Stanach Zjednoczonych (Astagraf XL) - w profilaktyce odrzucania przeszczepu u biorców allogenicznych przeszczepów nerki, natomiast w Australii (Prograf XL) produkt dopuszczony jest w profilaktyce odrzucania przeszczepu u biorców allogenicznych przeszczepów wątroby, nerki, serca i płuca.

Analiza charakterystyk produktów leczniczych, wskazuje również na istotne różnice między poszczególnymi krajami w zapisach regulujących stosowanie leku o przedłużonym uwalnianiu w populacji pediatrycznej. W Kanadzie, podobnie jak w Europie przy wskazaniach do stosowania Advagrafu znajduje się zapis jednoznacznie ograniczający stosowanie do dorosłych biorców przeszczepów. Podkreśla się, że doświadczenie w stosowaniu tego typu produktów leczniczych u biorców przeszczepów nerki poniżej 18 lat są ograniczone.

W Australii Prograf XL (o przedłużonym uwalnianiu) dopuszczony jest do stosowania u dorosłych oraz dzieci, tak samo jak produkt Prograf o natychmiastowym uwalnianiu.

Wskazanie Astagraf XL dopuszczonego w Stanach Zjednoczonych nie określa w jednoznaczny sposób ograniczeń wiekowych do jego stosowania. W informacjach dla pacjenta zawarto jednak informację, iż nie jest wiadome czy ASTAGRAF XL jest bezpieczny i skuteczny u dzieci poniżej 16 roku.

Według informacji przekazanej dnia 4.11.2013 r. przez firmę Astellas – przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego dla produktów Prograf, Advagraf na potrzeby opracowania w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych leków we wskazaniach innych niż ujęte w charakterystyce oceny: Azatiopryna, chlorochina, cyklofosfamid, metotreksat, prednizon, prednizolon, sulfasalazyna i takrolimus w leczeniu chorób autoimmunizacyjnych (Raport Nr: AOTM-OT-434-36/2013), w niektórych krajach świata i Europy produkty lecznicze Advagraf i Prograf zarejestrowane są także w wskazaniach innych niż związane z transplantologią, w tym m.in. toczniowe zapalenie nerek w przypadku niewystarczającej skuteczności terapii lekami sterydowymi lub w przypadku nietolerancji takiej terapii.

Zgodnie z informacją zawartą w retrospektywnej analizie skuteczności bezpieczeństwa stosowania TAC jako terapii indukcyjnej w toczniowym zapaleniu nerek u 13 pacjentów leczonych w Department of Medicine of Gunma University Hospital w latach 2007-2009 - *Takahashi 2011*, w 2007 r. takrolimus został dopuszczony do obrotu w leczeniu toczniowego zapalenia nerek na terenie Japonii, na podstawie wielośrodowego, badania klinicznego z randomizacją w porównaniu do grupy kontrolnej - placebo oceniającego skuteczność i bezpieczeństwo stosowania takrolimusu u chorych z utrzymującym się LN mimo terapii glikokortykosteroidami [Miyasaka 2009]. Autorzy podkreślili jednak, że maksymalna zarejestrowana w Japonii dawka 3 mg na dobę stanowi ok. połowy dawki stosowanej w terapii indukcyjnej poza terenem Japonii, jako przykład podają badanie Mok i wsp.

Źródło: *ChPL poszczególnych produktów leczniczych dostępne na stronach: URPL, FDA, Health-Canada i TGA*

2.2.1.3. Dotychczasowe postępowanie administracyjne w Polsce z technologią ocenianą

Takrolimus we wskazaniu: idiopatyczny zespół nerczycowy lub toczniowe zapalenie nerek - w przypadkach nietolerancji cyklosporyny lub oporności na cyklosporynę był m.in. przedmiotem opinii Rady Przejrzystości:

- Nr 2/2014 z dnia 7 stycznia 2014 r. w sprawie zasadności dalszego finansowania produktów leczniczych zawierających substancje czynne: takrolimus w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego. Opinia została wydana w ramach realizacji przez Radę Przejrzystości, zgodnie z ustawowymi zadaniami, zlecenia MZ-PL-460-14444-33/GB/13 z dnia 06.03.2013 r. otrzymanego na podstawie art. 40 ustawy o refundacji. Rada Przejrzystości uznała za zasadne dalsze finansowanie produktów leczniczych uzasadniając to faktem, że w zaleceniach ekspertów (KDIGO 2012 i KDOQI 2013) leczenie inhibitorami kalcyneuryny (cyklosporyną lub takrolimusem) traktowane jest jako alternatywna metoda leczenia nefropatii toczniowej i steroidoopornego zespołu nerczycowego. Oba te leki są zwykle opcją drugiego rzutu w nefropatii toczniowej, zaś terapią pierwszego rzutu w przypadku zespołu nerczycowego opornego na glikokortykosteroidy. Ze względu na odmiennie działania niepożądane, takrolimus może być stosowany w przypadku hirsutyzmu, przerostu dziąseł lub objawów nietolerancji cyklosporyny. Ponieważ odpowiedź na inhibitory kalcyneuryny jest indywidualna, takrolimus może być skuteczny w przypadku oporności na działanie cyklosporyny. Nowe badania dowodzą, że zarówno cyklosporyna jak i takrolimus mają udowodnione naukowo działanie w leczeniu zespołu nerczycowego i nefropatii toczniowej (także u dzieci).
- Nr 265/2012 z dnia 3 grudnia 2012 r. w sprawie objęcia refundacją wybranych leków stosowanych w kardiologii, nefrologii, immunologii, pulmonologii, reumatologii oraz onkologii. Opinia została wydana w ramach realizacji przez Radę Przejrzystości, zgodnie z ustawowymi zadaniami, zlecenia MZ-PLA-460-13943-14/MM/12 z dnia 19.11.2012 r. otrzymanego na podstawie art. 40 ustawy o refundacji. Na podstawie rekomendacji klinicznych oraz zestawień uzasadnień ekspertów klinicznych zgromadzonych w opracowaniu Agencji Oceny Technologii Medycznych: przegląd informacji na

potrzeby Rady Przejrzystości „Stosowanie leków w reumatologii, dermatologii i pediatrii w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania lub sposobu podawania odmiennych niż określone w charakterystyce produktu leczniczego”, 1 października 2012 r., Rada uznała, że oceniane leki w podanych wskazaniach są zgodne z aktualną wiedzą i praktyką medyczną i wypowiedziała się za zasadnością objęcia refundacją tych leków, wśród których znalazły się również produkty lecznicze zawierające takrolimus we wskazaniach: idiopatyczny zespół nerczycowy lub toczniowe zapalenie nerek - w przypadkach nietolerancji cyklosporyny lub oporności na cyklosporynę oraz choroby autoimmunizacyjne u osób z niedoborami odporności. Na podstawie pozytywnej opinii Rady produkty lecznicze Prograf, Advagraf, Cidimus, Tacni, Taliximun, Tacrolimus Intas uzyskały pozytywną decyzję Ministerstwa Zdrowia o objęciu refundacją przedmiotowych wskazań. Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 21 grudnia 2012 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (...), począwszy od 1 stycznia 2013 r., leki te są dostępne dla pacjentów z idiopatycznym zespołem nerczycowym lub toczniowym zapaleniem nerek - w przypadkach nietolerancji cyklosporyny lub oporności na cyklosporynę za odpłatnością ryczałtową. (Informacje dotyczące finansowania wybranych leków stosowanych w ocenianych wskazaniach zestawiono w załączniku 8.2).

2.2.2. Komparatory

Zarówno dostępne dla terapii idiopatycznego zespołu nerczycowego zalecenia postępowania terapeutycznego w zespole nerczycowym, jak również zalecenia dotyczące postępowania w toczniowym zapaleniu nerek traktują cyklosporynę i takrolimus – należące do inhibitorów kalcyneuryny jako terapię równorzędnego wyboru w przypadku obu tych wskazań. Kwestia ta została podkreślona również przez część z ekspertów klinicznych w ich stanowiskach dotyczących zasadności dalszego finansowania produktów leczniczych takrolimus w przedmiotowych wskazaniach.

Mając jednak na uwadze, że wskazanie refundacyjne będące przedmiotem oceny ograniczone jest do przypadków nietolerancji cyklosporyny lub oporności na cyklosporynę, na potrzeby niniejszej oceny trudno uznać cyklosporynę za właściwy komparator.

Wśród innych leków dostępnych i stosowanych w ocenianym wskazaniu – idiopatycznym zespole nerczycowym lub toczniowym zapaleniu nerek, zgodnie z opiniami ekspertów klinicznych oraz informacji z odnalezionych zaleceń i wytycznych praktyki klinicznej znajdują się:

- Cyklofosfamid,
- Azatiopryna,
- Mykofenolan mofetylu,
- Rytuksymab (nie finansowany w Polsce w przedmiotowych wskazaniach).

Informacje dotyczące mechanizmów działania tych leków na podstawie informacji zawartych w Charakterystykach produktów leczniczych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 6. Podstawowe informacje o substancjach czynnych: cyklofosfamid, azatioprynę, mykofenolan mofetylu, rytuksymab

Cyklofosfamid L 01 AA01	Działanie cytotoksyczne polega na interakcji między jego alkilującymi metabolitami, a DNA. Alkilacja powoduje fragmentację łańcuchów DNA oraz rozerwanie wiązań krzyżowych DNA – białko. W cyklu komórkowym, opóźnieniu ulega faza G2. Działanie cytotoksyczne nie jest specyficzne dla fazy cyklu komórkowego, ale dla samego cyklu komórkowego.
Cytostatyki. Leki a kilujące. Analog iperytu azotowego	
Azatiopryna (AZA) L 04 AX 01	Uwolnienie 6-merkaptopuryny, która działa jako antymetabolit puryn. Ewentualne blokowanie grup – SH przez alkilację. Hamowanie licznych szlaków biosyntezy kwasów nukleinowych na wielu etapach, a w efekcie zapobieganie proliferacji komórek uczestniczących w wyznaczaniu i nasilaniu dopowiedzi immunologicznej. Uszkodzenie kwasu deoksyrybonukleinowego przez wbudowanie w cząsteczkę DNA tioanalogów puryn.
Leki immunosupresyjne – Inne	Ze względu na mechanizm działania azatiopryny, działanie terapeutyczne leku może wystąpić z opóźnieniem, dopiero po tygodniach lub miesiącach leczenia.
Mykofenolan mofetylu L04AA06	Mykofenolan mofetylu jest wybiórczym, niekompetencyjnym i odwracalnym inhibitorem dehydrogenazy monofosforanu inozyny (IMPDH). Zahamowanie jej aktywności blokuje syntezę DNA, zmniejsza

leki immunosupresyjne	komórkowe zasoby guanozynotrójfosforanu oraz upośledza procesy glikolizacji białek. Ponieważ limfocyty w mniejszym stopniu wykorzystują drogę syntezy guanozyny z produktów degradacji puryn (tzw. szlak z odzysku), dlatego lek wykazuje względnie wybiórcze działania wobec limfocytów T i B.
Rytuksymab L01X C02	Rytuksymab jest chimerycznym przeciwciałem monoklonalnym ludzko-mysim, wytwarzanym dzięki zastosowaniu metod inżynierii genetycznej, które jest glikozylowaną immunoglobuliną, zawierającą ludzkie sekwencje stałe IgG1 oraz złożone z łańcuchów lekkich i ciężkich mysie sekwencje zmienne. Przeciwciało to jest wytwarzane w hodowli zawiesiny komórek ssaków (komórki jajnika chom ka chińskiego) i oczyszczane poprzez zastosowanie metod wybiórczej chromatografii i wymiany jonów oraz procedur swoistej inaktywacji i usuwania wirusów.
lek przeciwnowotworowy i immunosupresyjny	Rytuksymab wiąże się swoiście z przezbłonowym antygenem CD20, który jest nieglikozylowaną fosfoproteiną, występującą na limfocytach pre-B i na dojrzałych limfocytach B. Antygen CD20 występuje w > 95 % przypadków wszystkich chłoniaków niezmiernych (NHL) z komórek B. Antygen CD20 występuje na prawidłowych limfocytach B, jak i na zmienionych nowotworowo komórkach B, lecz nie występuje na hematopoetycznych komórkach pnia, na wczesnych limfocytach pro-B, na prawidłowych komórkach plazmatycznych, ani na komórkach innych zdrowych tkanek. Antygen ten po połączeniu z przeciwciałem nie podlega wprowadzeniu do komórki i nie jest uwalniany z jej powierzchni. CD20 nie występuje w postaci wolnej, krążącej w osoczu, co wyklucza kompetycyjne wiązanie przeciwciała.

Spośród wyżej wymienionych leków, tylko cyklosporyna dopuszczona jest do obrotu w leczeniu zespołu nerczycowy. Zgodnie ChPL, produkt zarejestrowany jest do stosowania w steroidozależnym i steroidoopornym zespole nerczycowym u dorosłych i dzieci, wywołanym przez choroby kłębuszków nerkowych takie jak: nefropatie z minimalnymi zmianami, ogniskowe i segmentowe stwardnienie kłębuszków lub błoniaste zapalenie kłębuszków nerkowych. Lek nie jest dopuszczony w na terenie RP do stosowania w nefropatii toczniowej.

Azatiopryna dopuszczona jest do obrotu m.in. w chorobach o podłożu autoimmunologicznym w tym między innymi w toczniu rumieniowatym układowym, w przebiegu którego bardzo często występuje nefropatia toczniowa. Azatioprynę zgodnie z ChPL stosuje się gdy choroby są odporne na kortykosteroidy, kortykosteroidy są przeciwwskazane lub trzeba zastosować kortykosteroidy w dawkach powodujących ciężkie działania niepożądane. W tym ostatnim przypadku azatioprynę stosuje się w celu zmniejszenia dawek podtrzymujących steroidów. Zastosowanie w leku idiopatycznym zespole nerczycowym nie jest ujęte w charakterystykach produktów leczniczych zawierających azatioprynę.

Podobnie jak takrolimus, cyklofosfamid, mykofenolan mofetylu, rytuksymab nie są dopuszczone do obrotu w leczeniu idiopatycznego zespołu nerczycowego, czy toczniowego zapalenia nerek.

Źródło: ChPL poszczególnych produktów


Na podstawie pozytywnej opinii Rady Przejrzystości, decyzją Ministra Zdrowia wydaną na podstawie art. 40 ustawy o refundacji, regulującego zasady finansowania leków we wskazaniach innych niż ujęte w ChPL, produkty lecznicze zawierające azatioprynę oraz produkt leczniczy Endoxan (cyklofosfamid) objęte są refundacją we wskazaniu „Choroby autoimmunizacyjne”, zaś wybrane produkty lecznicze zawierające mykofenolan mofetylu finansowane są m.in. we wskazaniach: „Steroidozależnym lub cyklosporynozależnym zespole nerczycowym, nefropatii toczniowej (...) - u dzieci do 18 roku życia; Steroidozależnym lub cyklosporynozależnym zespole nerczycowym, nefropatii toczniowej (...) – u dorosłych; Leczenie tocznia rumieniowatego układowego oraz twardziny układowej (...); Steroidooporny zespół nerczycowy (u dzieci do 18 roku życia oraz u dorosłych)(...)”. Leki te dostępne są dla pacjentów w tych wskazaniach za opłatą ryczałtową.

Według informacji przekazanej dnia 31.10.2013 r. przez firmę Baxter – przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego dla produktów Endoxan (cyklofosfamid) na potrzeby opracowania w sprawie oceny zasadność finansowania ze środków publicznych leków we wskazaniach innych niż ujęte w charakterystyce oceny: Azatiopryna, chlorochina, cyklofosfamid, metotreksat, prednizon, prednizolon, sulfasalazyna i takrolimus w leczeniu chorób autoimmunizacyjnych (Raport Nr: AOTM-OT-434-36/2013), produkt leczniczy Endoxan (cyklofosfamid) dopuszczony jest do obrotu we wskazaniach „choroby autoimmunizacyjne” na terenie następujących państw: Austria, Bułgaria, Chorwacja, Cypr, Czechy, Egipt, Finlandia, Francja, Niemcy, Grecja, Węgry, Iran, Islandia, Izrael, Łotwa, Lichtenstein, Hiszpania, Holandia, Norwegia, Oman,

Portugalia, Rumunia, Rosja, Arabia Saudyjska, Serbia, Słowacja, Słowenia, Szwajcaria, Szwecja, Turcja, Ukraina, Zjednoczone Emiraty Arabskie.

2.2.2.1. Interwencje stosowane obecnie w Polsce w danej chorobie, stanie zdrowia lub wskazaniu

Tabela 7. Interwencje stosowane obecnie w Polsce w danej chorobie, stanie zdrowia lub wskazaniu, ze wskazaniem, w którym miejscu algorytmu postępowania terapeutycznego w ocenianym wskazaniu znajdują zastosowanie oceniane produkty lecznicze (opinie ekspertów wyrażone w przygotowanym w styczniu 2014 r. opracowaniu Agencji nr AOTM-OT-434-27/2013)

Ekspert	Stanowisko
Prof. dr n med. Maria Majdan* - Konsultant Wojewódzki w Dziedzinie Reumatologii	<u>Nefropatia toczniowa</u> Mykofenolat mofetylu; cyklofosfamid; cyklosporyna; azatiopryna; glikokortykoidy; Takrolimus przy nietolerancji lub nieskuteczności cyklosporyny
Prof. dr n med. Witold Tłustołowicz* - Konsultant Krajowy w dziedzinie reumatologii	<u>Nefropatia toczniowa</u> Glikokortykosteroidy, arechin, cyklofosfamid, metotreksat, azatiopryna, cyklosporyna. Takrolimus jako alternatywa do cyklosporyny w ostatniej kolejności leczenia po niepowodzeniu poprzednich.
Prof. dr n med. Marian Klinger - Konsultant Krajowy w dziedzinie nefrologii	Profesor nie wskazał interwencji stosowanych obecnie w Polsce w ocenianych wskazaniach
Prof. dr n med. Andrzej Oko - Konsultant Wojewódzki w dziedzinie Nefrologii	Glikokortykosteroidy, cyklosporyna A, mykofenolan mofetylu, cyklofosfamid, azatiopryna
Prof. dr n med. Magdalena Durlik - Konsultant Wojewódzki w dziedzinie Nefrologii; Prezes Polskiego Towarzystwa Nefrologicznego	<u>SLE:</u> Klasa II – glikokortykosteroidy; klasa III lub IV cyklofosfamid i.iv., MMF doustnie, azatiopryna. W przypadku nietolerancji wymienionych leków: inhibitory kalcyneury (cyklosporyna lub takrolimus). Klasa V - glikokortykosteroidy + cyklofosfamid lub inhibitory kalcyneury, MMF, azatiopryna. Oporność: inhibitory kalcyneury, rytuksymab
	<u>Oporny idiopatyczny zespół nerczycowy:</u> Terapia I rzutu: inhibitory kalcyneury (cyklosporyna, takrolimus) + glikokortykosteroidy Terapia II rzutu: mykofenolan mofetylu do rozważenia cyklofosfamid lub rytuksymab
	Strategia leczenia dzieci z nefropatią toczniową w przypadkach oporności lub nietolerancji cyklosporyny W nefropatii proliferacyjnej klasa III i IV nefropatii toczniowej zaleca się indukcyjne leczenie metyloprednisolonem i CYC iv wg NIH (National Institute of Health) lub ELNT (Euro-Lupus Nephritis Trial) -schemat ten jest zalecany dla rasy kaukaskiej z umiarkowanym przebiegiem choroby, tak jak u pacjentów dorosłych (KDIGO 2012) W Polsce brak wytycznych Polskiego Towarzystwa Nefrologii Dziecięcej do leczenia nefropatii toczniowej u dzieci. Wg standardów Polskiego Towarzystwa Reumatologicznego (prof. Anna M. Romicka) zaleca się: 1. Proteinuria < 1 g /dobę, prawidłowe wskaźniki wydolności nerek • Prednison 1 mg/kg m.c. na dobę przez 4 - 6 tyg. lub Metyloprednisolon i.v. 0,5-1,0 (pulsy 3 dni), co 4-6 tyg., a w przerwie Prednison 20-30 mg/dz. Brak poprawy: • dodać Azatiopryna 1-2 mg/kg m.c. na dobę lub • Cyklofosfamid 1 g/miesiąc (i.v. lub p.o.) 2. Proteinuria > 1 g /dobę, podwyższone wskaźniki wydolności nerek • Metyloprednisolon i.v. 0,5-1,0 g (pulsy 3 dni), co 4-6 tyg.


	<p>a w przerwie Prednison 20-30 mg/dz. oraz</p> <ul style="list-style-type: none"> • Cyklofosfamid 1g/miesiąc (i.v. lub p.o) przez 6 miesięcy, a potem 1 g co 3 miesiące przez 2 lata, w razie przeciwwskazań: Azatiopryna 1-2 mg/kg m.c. na dobę. <p>Brak poprawy: dodać: dożylny preparaty immunoglobulin</p> <p>Strategia leczenia dzieci ze sterydoopornym zespołem nerczycowym</p> <ol style="list-style-type: none"> 1.brak remisji po 8 tyg leczeniu glikokortykosteroidami początkowo: w dawce 2mg/kg/dobę lub 60 mg/m²/dobę przez 4 tyg, a następnie 40 mg/m² lub 1.5 mg/kg/ co 2 dzień przez 4 tygodnie 2.wg KDOQI zaleca się leczenie inhibitorami kalcyneuryny co najmniej przez 6 miesięcy , jeśli jest całkowita remisja leczenie należy zakończyć, jeśli częściowa zaleca się kontynuowanie leczenia do minimum 12 miesięcy 3.w czasie leczenia inhibitorami kalcyneuryny sugeruje się stosowanie małych dawek kortkosteroidów 4.brak remisji zespołu –należy rozważyć leczenie Mykofenolanem mofetilu, wysokimi dawkami glikokortykoidów 5.nawroty sterydoopornego IZN po całkowitej remisji są wskazaniem do:a. ponownego leczenia doustnego glikokortykosteroidami; b. powrotu do wcześniejszego skutecznego leczenia immunosupresyjnego; c. alternatywnego leczenia immunosupresyjnego celem uniknięcia toksyczności zależnej od dawki kumulacyjnej 6.cyklofosfamid nie powinien być stosowany u dzieci ze sterydoopornym zespołem nerczycowym
--	---

* - opinia zgodnie z zakresem prośby AOTM dotyczyła zastosowania takrolimusu wyłącznie we wskazaniu toczniowe zapalenie nerek - w przypadkach nietolerancji cyklosporyny lub oporności na cyklosporynę

2.2.2.2. Interwencje, które zgodnie z aktualną wiedzą medyczną mogą zastąpić wnioskowaną interwencję

Tabela 8. Interwencje, które w rzeczywistej praktyce medycznej najprawdopodobniej zastąpią daną technologię w przypadku decyzji o zaprzestaniu jej finansowania (w kolejności od najwyższego prawdopodobieństwa jej zastąpienia zdaniem ekspertów). Opinie ekspertów wyrażone w przygotowanym w styczniu 2014 r. opracowaniu Agencji nr AOTM-OT-434-27/2013.


Ekspert	Stanowisko
Prof. dr n med. Maria Majdan* - Konsultant Wojewódzki w Dziedzinie Reumatologii	Takrolimus „jest do zastosowania u chorych na odporne na inne dostępne opcje terapeutyczne postaci choroby”
Prof. dr n med. Witold Tłustołowicz* - Konsultant Krajowy w dziedzinie reumatologii	azatiopryna
Prof. dr n med. Marian Klinger - Konsultant Krajowy w dziedzinie nefrologii	Profesor nie wskazał interwencji, które w rzeczywistej praktyce medycznej najprawdopodobniej zastąpią daną technologię w przypadku decyzji o zaprzestaniu jej finansowania
Prof. dr n med. Andrzej Oko - Konsultant Wojewódzki w dziedzinie Nefrologii	Profesor nie wskazał interwencji, które w rzeczywistej praktyce medycznej najprawdopodobniej zastąpią daną technologię w przypadku decyzji o zaprzestaniu jej finansowania
Prof. dr n med. Magdalena Durlik - Konsultant Wojewódzki w dziedzinie Nefrologii; Prezes Polskiego Towarzystwa Nefrologicznego	<u>Toczniove zapalenie nerek - w przypadkach nietolerancji cyklosporyny lub oporności na cyklosporynę:</u> Cyklofosfamid; Mykofenolan mofetylu; Takrolimus, Rytuksymab
	<u>Idiopatyczny zespół nerczycowy - w przypadkach nietolerancji cyklosporyny lub oporności na cyklosporynę</u>

	Cyklofosfamid; Takrolimus, Mykofenolan mofetylu; Rytuksymab
	<u>Toczniove zapalenie nerek - w przypadkach nietolerancji cyklosporyny lub oporności na cyklosporynę:</u> Cyklosporyna, rytuksymab, inne leczenie biologiczne
	<u>Idiopatyczny zespół nerczycowy - w przypadkach nietolerancji cyklosporyny lub oporności na cyklosporynę</u> Brak możliwości zastąpienia takrolimusu, ponieważ to on może być alternatywą dla CsA, Mykofenolan, rytuksymab

* - opinia zgodnie z zakresem prośby AOTM dotyczyła zastosowania takrolimusu wyłącznie we wskazaniu toczniowe zapalenie nerek - w przypadkach nietolerancji cyklosporyny lub oporności na cyklosporynę.

2.2.2.3. Najtańsza interwencja stosowana w danej chorobie, stanie zdrowia lub wskazaniu w Polsce

Tabela 9. Najtańsza interwencja stosowana w danej chorobie, stanie zdrowia lub wskazaniu w Polsce. (opinie ekspertów wyrażone w przygotowanym w styczniu 2014 r. opracowaniu Agencji nr AOTM-OT-434-27/2013)


Ekspert	Stanowisko
Prof. dr n med. Maria Majdan* - Konsultant Wojewódzki w Dziedzinie Reumatologii	Sterydy i azatiopryna
Prof. dr n med. Witold Tłustochowicz* - Konsultant Krajowy w dziedzinie reumatologii	cyklofosfamid
Prof. dr n med. Marian Klinger - Konsultant Krajowy w dziedzinie nefrologii	Profesor nie wskazał najtańszej interwencji w ocenianych wskazaniach
Prof. dr n med. Andrzej Oko - Konsultant Wojewódzki w dziedzinie Nefrologii	<u>Toczniove zapalenie nerek - w przypadkach nietolerancji cyklosporyny lub oporności na cyklosporynę:</u> Glikokortykosteroidy + mykofenolan mofetylu j.w + cyklofosfamid
	<u>Idiopatyczny zespół nerczycowy - w przypadkach nietolerancji cyklosporyny lub oporności na cyklosporynę</u> Glikokortykosteroidy + cyklofosfamid
Prof. dr n med. Magdalena Durlik - Konsultant Wojewódzki w dziedzinie Nefrologii; Prezes Polskiego Towarzystwa Nefrologicznego	<u>Toczniove zapalenie nerek - w przypadkach nietolerancji cyklosporyny lub oporności na cyklosporynę:</u> Cyklofosfamid, Glikokortykosteroidy, Azatiopryna
	<u>Idiopatyczny zespół nerczycowy - w przypadkach nietolerancji cyklosporyny lub oporności na cyklosporynę</u> Cyklofosfamid, Glikokortykosteroidy, Azatiopryna
	<u>Toczniove zapalenie nerek - w przypadkach nietolerancji cyklosporyny lub oporności na cyklosporynę:</u> Profesor nie wskazała najtańszej interwencji w ocenianych wskazaniach, zaznaczyła jednak, że „Trudno mówić o najtańszej- liczy się skuteczność”
	<u>Idiopatyczny zespół nerczycowy - w przypadkach nietolerancji cyklosporyny lub oporności na cyklosporynę</u> Ekspert nie wskazał najtańszej interwencji w ocenianych wskazaniach, zaznaczył jednak, że „W osiągnięciu skuteczności leczenia czyli remisji choroby, która po pewnym czasie może nawrócić tzw lek tani nie istnieje ponieważ leki

	immunosupresyjne są drogie, a ponowne leczenie i tak rozpoczniemy od glikokortykoidów”
--	--

* - opinia zgodnie z zakresem prośby AOTM dotyczyła zastosowania takrolimusu wyłącznie we wskazaniu toczniowe zapalenie nerek - w przypadkach nietolerancji cyklosporyny lub oporności na cyklosporynę

2.2.2.4. Najskuteczniejsza interwencja stosowana w danej chorobie, stanie zdrowia lub wskazaniu w Polsce


Tabela 10. Najskuteczniejsza interwencja stosowana w danej chorobie, stanie zdrowia lub wskazaniu w Polsce. (opinie ekspertów wyrażone w przygotowanym w styczniu 2014 r. opracowaniu Agencji nr AOTM-OT-434-27/2013)

Ekspert	Stanowisko
Prof. dr n med. Maria Majdan* - Konsultant Wojewódzki w Dziedzinie Reumatologii	Cyklosporyna A
Prof. dr n med. Witold Tłustołowicz* - Konsultant Krajowy w dziedzinie reumatologii	Cyklofosfamid
Prof. dr n med. Marian Klinger - Konsultant Krajowy w dziedzinie nefrologii	Profesor nie wskazał najskuteczniejszej interwencji w ocenianych wskazaniach
Prof. dr n med. Andrzej Oko - Konsultant Wojewódzki w dziedzinie Nefrologii	<u>Toczniove zapalenie nerek - w przypadkach nietolerancji cyklosporyny lub oporności na cyklosporynę:</u> Glikokortykosteroidy + cyklofosfamid Albo Glikokortykosteroidy + mykofenolan mofetylu
	<u>Idiopatyczny zespół nerczycowy - w przypadkach nietolerancji cyklosporyny lub oporności na cyklosporynę</u> Glikokortykosteroidy + cyklofosfamid (toksyczność !) Albo Glikokortykosteroidy + takrolimus
Prof. dr n med. Magdalena Durlik - Konsultant Wojewódzki w dziedzinie Nefrologii; Prezes Polskiego Towarzystwa Nefrologicznego	<u>Toczniove zapalenie nerek - w przypadkach nietolerancji cyklosporyny lub oporności na cyklosporynę:</u> Mykofenolan Mofetylu, Takrolimus, terapia skojarzona
	<u>Idiopatyczny zespół nerczycowy - w przypadkach nietolerancji cyklosporyny lub oporności na cyklosporynę</u> Takrolimus, Cyklofosfamid
	<u>Toczniove zapalenie nerek - w przypadkach nietolerancji cyklosporyny lub oporności na cyklosporynę:</u> Glikokortykoidy, cyklofosfamid /MMF - oporność/nietolerancja jest wskazaniem do stosowania leczenia takrolimusem
	<u>Idiopatyczny zespół nerczycowy - w przypadkach nietolerancji cyklosporyny lub oporności na cyklosporynę</u> Ekspert nie wskazał najskuteczniejszej interwencji, zaznaczył jednak, że „Trudno mówić o technologiach skutecznych w sterydoopornym zespole nerczycowym ponieważ stosowane leczenie jest indywidualizowane u poszczególnych pacjentów”

* - opinia zgodnie z zakresem prośby AOTM dotyczyła zastosowania takrolimusu wyłącznie we wskazaniu toczniowe zapalenie nerek - w przypadkach nietolerancji cyklosporyny lub oporności na cyklosporynę

2.2.2.5. Interwencja rekomendowana w wytycznych postępowania klinicznego w danej chorobie, stanie zdrowia lub wskazaniu w Polsce

Tabela 11. Interwencja rekomendowana w wytycznych postępowania klinicznego w danej chorobie stanie zdrowia lub wskazaniu w Polsce (opinie ekspertów wyrażone w przygotowanym w styczniu 2014 r. opracowaniu Agencji nr AOTM-OT-434-27/2013).

Ekspert	Stanowisko
Prof. dr n med. Maria Majdan* - Konsultant Wojewódzki w Dziedzinie Reumatologii	Jak źródło dla interwencja rekomendowanych do zastosowania we wskazaniu toczniowe zapalenie nerek - w przypadkach nietolerancji cyklosporyny lub oporności na cyklosporynę Pani prof. wskazała publikację Majdan 2012 oraz Hahn 2012 (ACR)
Prof. dr n med. Witold Tłustochowicz* - Konsultant Krajowy w dziedzinie reumatologii	Cyklofosfamid. Jak źródło Prof. podał wytyczne EULAR/ERA-EDTA 2012 oraz ACR 2012
Prof. dr n med. Marian Klinger - Konsultant Krajowy w dziedzinie nefrologii	Profesor nie wskazał jednoznacznie interwencji rekomendowanych w ocenianych wskazaniach. W opinii przywołał jednak wytyczne KDIGO 2012 oraz EULAR/ERA-EDTA 2012
Prof. dr n med. Andrzej Oko - Konsultant Wojewódzki w dziedzinie Nefrologii	<u>Toczniove zapalenie nerek - w przypadkach nietolerancji cyklosporyny lub oporności na cyklosporynę:</u> Glikokortykosteroidy + mykofenolan mofetylu Glikokortykosteroidy + takrolimus
	<u>Idiopatyczny zespół nerczycowy - w przypadkach nietolerancji cyklosporyny lub oporności na cyklosporynę</u> Glikokortykosteroidy + cyklofosfamid Glikokortykosteroidy + takrolimus
Prof. dr n med. Magdalena Durlik - Konsultant Wojewódzki w dziedzinie Nefrologii; Prezes Polskiego Towarzystwa Nefrologicznego	Jak źródło dla interwencja rekomendowanych do zastosowania we wskazaniu toczniowe zapalenie nerek - w przypadkach nietolerancji cyklosporyny lub oporności na cyklosporynę Pani prof. wskazała Wytyczne KDIGO 2012 oraz komentarz KDOQI US 2013 do tych wytycznych
	<u>Toczniove zapalenie nerek - w przypadkach nietolerancji cyklosporyny lub oporności na cyklosporynę:</u> Ekspert podkreślił brak zaleceń Polskiego Towarzystwa Nefrologii Dziecięcej (zaznaczając, że są w trakcie opracowywania); zaznaczył również brak krajowej bazy danych dzieci z nefropatią toczniową
	<u>Idiopatyczny zespół nerczycowy - w przypadkach nietolerancji cyklosporyny lub oporności na cyklosporynę</u> Ekspert podkreślił brak zaleceń Polskiego Towarzystwa Nefrologii Dziecięcej (zaznaczając, że są w trakcie opracowywania); Jak zaznaczył dzieci są leczone wg wytycznych ISKDC lub KDIGO (2012)

* - opinia zgodnie z zakresem prośby AOTM dotyczyła zastosowania takrolimusu wyłącznie we wskazaniu toczniowe zapalenie nerek - w przypadkach nietolerancji cyklosporyny lub oporności na cyklosporynę

2.2.2.6. Interwencje podlegające wcześniej ocenie w Agencji, które wiążą się merytorycznie z dokonywaną oceną

Takrolimus we wskazaniu: idiopatyczny zespół nerczycowy lub toczniowe zapalenie nerek - w przypadkach nietolerancji cyklosporyny lub oporności na cyklosporynę był m.in. przedmiotem opinii Rady Przejrzystości:

- nr 2/2014 z dnia 7 stycznia 2014 r. w sprawie zasadności dalszego finansowania: w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego. Opinia została wydana w ramach realizacji przez Radę Przejrzystości, zgodnie z ustawowymi zadaniami, zlecenia MZ-PL-460-14444-33/GB/13 z dnia 06.03.2013 r. otrzymanego na podstawie art. 40 ustawy o refundacji.

- nr 265/2012 z dnia 3 grudnia 2012 r. w sprawie objęcia refundacją wybranych leków stosowanych w kardiologii, nefrologii, immunologii, pulmonologii, reumatologii oraz onkologii. Opinia została wydana w ramach realizacji przez Radę Przejrzystości, zgodnie z ustawowymi zadaniami, zlecenia MZ-PLA-460-13943-14/MM/12 z dnia 19.11.2012 r. otrzymanego na podstawie art. 40 ustawy o refundacji.

Na podstawie rekomendacji klinicznych oraz zestawień uzasadnień ekspertów klinicznych zgromadzonych w opracowaniu Agencji Oceny Technologii Medycznych: przegląd informacji na potrzeby Rady Przejrzystości „Stosowanie leków w reumatologii, dermatologii i pediatrii w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania lub sposobu podawania odmiennych niż określone w charakterystyce produktu leczniczego”, 1 października 2012 r., Rada uznała, że oceniane leki w podanych wskazaniach są zgodne z aktualną wiedzą i praktyką medyczną i wypowiedziała się za zasadnością objęcia refundacją tych leków, wśród których znalazły się również produkty lecznicze zawierające takrolimus we wskazaniach: idiopatyczny zespół nerczycowy lub toczniowe zapalenie nerek - w przypadkach nietolerancji cyklosporyny lub oporności na cyklosporynę oraz choroby autoimmunizacyjne u osób z niedoborami odporności.


Na podstawie pozytywnej opinii Rady produkty lecznicze Prograf, Advagraf, Cidimus, Tacni, Taliximun, Tacrolimus Intas uzyskały pozytywną decyzję Ministerstwa Zdrowia o objęciu refundacją przedmiotowych wskazań. Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 21 grudnia 2012 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (...), począwszy od 1 stycznia 2013 r., leki te są dostępne dla pacjentów z idiopatycznym zespołem nerczycowym lub toczniowym zapaleniem nerek - w przypadkach nietolerancji cyklosporyny lub oporności na cyklosporynę za odpłatnością ryczałtową. (Informacje dotyczące finansowania wybranych leków stosowanych w ocenianych wskazaniach zestawiono w załączniku 8.2).

Ponadto na podstawie pozytywnych opinii Rady Przejrzystości, decyzją Ministra Zdrowia wydaną na podstawie art. 40 ustawy o refundacji, regulującego zasady finansowania leków we wskazaniach innych niż ujęte w ChPL, inne leki stosowane w ocenianych wskazaniach, jak produkty lecznicze zawierające azatioprynę oraz produkt leczniczy Endoxan (cyklofosamid) objęte są refundacją we wskazaniu „Choroby autoimmunizacyjne”, zaś wybrane produkty lecznicze zawierające mykofenolan mofetylu finansowane są m.in. we wskazaniach: „Steroidozależnym lub cyklosporynozależnym zespole nerczycowym, nefropatii toczniowej (...) - u dzieci do 18 roku życia; Steroidozależnym lub cyklosporynozależnym zespole nerczycowym, nefropatii toczniowej (...) – u dorosłych; Leczenie tocznia rumieniowatego układowego oraz twardziny układowej (...); Steroidooporny zespół nerczycowy (u dzieci do 18 roku życia oraz u dorosłych)(...)”. Leki te dostępne są dla pacjentów w tych wskazaniach za opłatą ryczałtową.

2.2.3. Liczebność populacji

Tabela 12. Oszacowania populacji wg ekspertów klinicznych (opinie ekspertów wyrażone w przygotowanym w styczniu 2014 r. opracowaniu Agencji nr AOTM-OT-434-27/2013).

Ekspert	Stanowisko
Prof. dr n med. Maria Majdan* - Konsultant Wojewódzki w Dziedzinie Reumatologii	Zapadalność: Toczeń: 2-8 chorych na 100 000; Toczniowe zapalenie nerek: 20% Chorobowość: Toczeń: Około 30 000 osób, Toczniowe zapalenie nerek: Około 6000 osób Liczba/odsetek osób stosujących takrolimus: 5%
Prof. dr n med. Witold Tłustołowicz* - Konsultant Krajowy w dziedzinie reumatologii	Zapadalność: Toczeń: około 100 osób; Toczniowe zapalenie nerek: 30 osób Chorobowość: Toczeń: 12 500 osób, Toczniowe zapalenie nerek: 2 500 osób Liczba/odsetek osób stosujących takrolimus: 0
Prof. dr n med. Marian Klinger - Konsultant Krajowy w dziedzinie nefrologii	Według danych z Rejestru Kłębuszkowych Zapaleń Nerek prowadzonego przez Polskiego Towarzystwo Nefrologiczne, do którego dane o wynikach biopsji nerki przesyła 70% wykonujących ośrodków, w Polsce rocznie rozpoznaje się: ok. 500 przypadków idiopatycznego zespołu nerczycowego i

	ok. 100 przypadków toczniowego zapalenia nerek. Można szacować, że wskazania do stosowania takrolimusu zaistnieją u 10% chorych, a więc u 60 chorych w ciągu roku.
Prof. dr n med. Andrzej Oko - Konsultant Wojewódzki w dziedzinie Nefrologii	<u>Toczniove zapalenie nerek - w przypadkach nietolerancji cyklosporyny lub oporności na cyklosporynę:</u> Zapadalność: Toczeń: 3,3 – 4,8/100 tys/rok; Chorobowość: Toczeń: Około 15 – 68/100tys osób, Toczniowe zapalenie nerek: 35 – 75% chorych na toczeń Liczba/odsetek osób z nietolerancją cyklosporyny lub opornością na cyklosporynę: brak danych Liczba/odsetek osób stosujących takrolimus: brak danych
	<u>Idiopatyczny zespół nerczycowy - w przypadkach nietolerancji cyklosporyny lub oporności na cyklosporynę</u> Chorobowość: 1,0 – 1,2/100000 Liczba/odsetek osób z nietolerancją cyklosporyny lub opornością na cyklosporynę: 20 – 30 % (obserwacja własna) Liczba/odsetek osób stosujących takrolimus – brak danych
Prof. dr n med. Magdalena Durlik - Konsultant Wojewódzki w dziedzinie Nefrologii; Prezes Polskiego Towarzystwa Nefrologicznego	<u>Toczniove zapalenie nerek - w przypadkach nietolerancji cyklosporyny lub oporności na cyklosporynę:</u> Zapadalność: Toczeń: 40-50 przypadków na 100 tys; Chorobowość: Toczniowe zapalenie nerek: Rasa kaukaska 12-38% chorych z SLE rozwija nefropatię toczniową, u około 15% dochodzi do schyłkowej niewydolności nerek. W prowadzonym przez Polskie Towarzystwo Nefrologiczne Rejestrze Nefropatii na 10 632 ocenianych biopsji nerek w 354 (9%) stwierdzono nefropatię toczniową. Liczba/odsetek osób z nietolerancją cyklosporyny lub opornością na cyklosporynę: szacowana 10% Liczba/odsetek osób stosujących takrolimus: 2-5%
	<u>Idiopatyczny zespół nerczycowy - w przypadkach nietolerancji cyklosporyny lub oporności na cyklosporynę</u> Zapadalność: 1 na 100 tys/rok Chorobowość: w prowadzonym przez Polskie Towarzystwo Nefrologiczne Rejestrze nefropatii na 10 632 ocenianych biopsji nerek zmiany minimalny stwierdzono u 266 (7%) przypadkach a FSGS w 662 przypadkach (16%) Liczba/odsetek osób z nietolerancją cyklosporyny lub opornością na cyklosporynę: Nie ma takich danych; ok. 20 % Liczba/odsetek osób stosujących takrolimus – Nie ma takich danych; ok. 2-5%
	<u>Toczniove zapalenie nerek - w przypadkach nietolerancji cyklosporyny lub oporności na cyklosporynę:</u> Zapadalność: Toczeń: U dzieci 2,22 /1 00 000/rok (USA); Dorośli : 1/500-`1000 osób; Europa Płn.40/100 000 Toczniowe zapalenie nerek: U dzieci 0,72/100 000/rok (USA) Chorobowość: Toczeń: ~10 /100 000 dzieci (zakres 3,3-24/100 000 dzieci (USA) Toczniowe zapalenie nerek: U dzieci: 3.6/100 000 populacji pediatrycznej (37% dzieci z toczniem układowym) (USA) Nie prowadzono w Polsce dokładnych rejestrów Szacunkowo na toczeń choruje około 20 000 pacjentów Liczba/odsetek osób z nietolerancją cyklosporyny lub opornością na cyklosporynę: Brak danych Liczba/odsetek osób stosujących takrolimus: Brak danych
	<u>Idiopatyczny zespół nerczycowy - w przypadkach nietolerancji cyklosporyny lub oporności na cyklosporynę</u> Zapadalność: 1-3/100 000 populacji pediatrycznej <16 roku życia Chorobowość: 16/ 100 000 populacji pediatrycznej <16 roku życia Liczba/odsetek osób z nietolerancją cyklosporyny lub opornością na cyklosporynę: brak

Takrolimus

we wskazaniach: idiopatyczny zespół nerczycowy lub toczniowe zapalenie nerek - w przypadkach nietolerancji cyklosporyny lub oporności na cyklosporynę

AOTM-OT-434-19/2014

	danych; Liczba/odsetek osób stosujących takrolimus – brak danych
--	---

* - opinia zgodnie z zakresem prośby AOTM dotyczyła zastosowania takrolimusu wyłącznie we wskazaniu toczniowe zapalenie nerek - w przypadkach nietolerancji cyklosporyny lub oporności na cyklosporynę

3. Opinie ekspertów

W toku procesu analitycznego Agencja wystąpiła z prośbą o wyrażenie opinii przez ekspertów klinicznych. Uzyskano jedną odpowiedź Pana Profesora Mariana Klingera, Konsultanta Krajowego w dziedzinie nefrologii, który poinformował, że: „w pełni podtrzymuje pogląd o dalszej refundacji preparatu takrolimus we wskazaniach odmiennych niż określone w charakterystyce produktu leczniczego (ang. *Off-label use*) tj.: idiopatyczny zespół nerczycowy lub toczniowe zapalenie nerek – w przypadkach nietolerancji cyklosporyny lub oporności na cyklosporynę. Upływ czasu między obecnym, a poprzednim stanowiskiem przyniósł dalsze bogate piśmiennictwo na rzecz stosowania takrolimusu w wymienionych wskazaniach”.

W ramach opracowania korzystano z opinii ekspertów wyrażonej w przygotowanym w styczniu 2014 r. opracowaniu Agencji (nr AOTM-OT-434-27/2013) dotyczącego oceny tej samej substancji czynnej w tym samym wskazaniu.

Tabela 13. Opinie polskich ekspertów (opinie ekspertów wyrażone w przygotowanym w styczniu 2014 r. opracowaniu Agencji nr AOTM-OT-434-27/2013).

Ekspert	Argumenty za finansowaniem	Argumenty przeciwko finansowaniu	Stanowisko własne
Prof. dr n med. Maria Majdan* - Konsultant Wojewódzki w Dziedzinie Reumatologii	„Takrolimus – inhibitor kalcyneuryny jest opcją leczenia toczniowego zapalenia nerek przy oporności na cyklosporynę lub przy nietolerancji cyklosporyny; szczególnie przydatny jest w leczeniu III i IV klasy zmian toczniowych. Europejskie (EULAR) rekomendacje leczenia TZN z 2012 roku wymieniają lek jako opcje leczenia TZN przy nietolerancji lub oporności na cyklosporynę. Rekomendacje EULAR dopuszczają również stosowanie leku w ciężkich postaciach toczniowego zapalenia nerek w ciąży.”	brak	„Jak w argumentach za finansowaniem”
Prof. dr n med. Witold Tlustochowicz* - Konsultant Krajowy w dziedzinie reumatologii	„W rekomendacjach EULAR lek (jako inhibitor kalcyneuryny równoważny z cyklosporyną) zalecany jest w czystej klasie V toczniowego zapalenia nerek z nefrotycznym białkomoczem w przypadku braku odpowiedzi na mykofenolan mofetylu. W tej sytuacji może być również stosowany w leczeniu podtrzymującym terapię. Warunkiem zastosowania jest utrzymywanie się wydolności nerek (EULAR/ERA-EDTA 2012). W rekomendacjach ACR cyklosporyna lub takrolimus są rekomendowane w przypadku niepowodzenia terapii inicjującej za pomocą wysokich dawek gl kortykosteroidów, mekofenolanu mofetylu i cyklofosfamidu (jako leki równoważne między sobą) we wszystkich postaciach toczniowego zapalenia nerek (ACR 2012).”	„Obecnie brak jest danych uzasadniających zastosowanie leku w przypadku nietolerancji cyklosporyny (najczęściej jest to niewydolność nerek prowokowana przez obydwu) lub oporności na cyklosporynę (oba traktowane są jako leki równoważne). Jedynym uzasadnieniem do refundacji jest cena równa lub niższa od najtańszego preparatu cyklosporyny.”	„Refundacja zgodnie z rekomendacjami tylko w przypadku gdy cena jest równa lub niższa od najtańszego preparatu refundowanej cyklosporyny.”

Takrolimus

we wskazaniach: idiopatyczny zespół nerczycowy lub toczniowe zapalenie nerek - w przypadkach nietolerancji cyklosporyny lub oporności na cyklosporynę


AOTM-OT-434-19/2014

<p>Prof. dr n med. Marian Klinger - Konsultant Krajowy w dziedzinie nefrologii</p>	<p>„Najnowsze stanowisko międzynarodowej grupy ekspertów na temat leczenia pierwotnych i wtórnych kłębuszkowych zapaleń zawarte jest w opracowaniu: KDIGO Clinical Practice Guideline for Glomerulonephritis. <i>Kidney International Supplements</i> (2012) 2, 143–153.</p> <p>We wszystkich zaleceniach dotyczących terapii idiopatycznego zespołu nerczycowego i toczniowego zapalenia nerek grupa <u>inhibitorów kalcyneuryny traktowana jest łącznie, z następującym uszczegółowieniem: cyklosporyna lub tacrolimus. Dowodzi to jednoznacznie, tożsamego zakresu wskazań dla obu inhibitorów kalcyneuryny.</u> W cytowanych zaleceniach jest ponadto wzmianka o takrolimucie jako właściwej alternatywie terapeutycznej, gdy występują przy zastosowaniu cyklosporyny niemożliwe do zaakceptowania kosmetyczne objawy niepożądane (hirsutyzm, przerost dziąseł). Coraz więcej jest publikacji wskazujących na skuteczność takrolimusu w idiopatycznym zespole nerczycowym i toczniowym zapaleniu nerek opornym na standardową terapię, w tym cyklosporynę.</p> <p>Podsumowując dane z piśmiennictwa stwierdzam, że międzynarodowi eksperci traktują cyklosporynę i takrolimus jako terapię równorzędnego wyboru w idiopatycznym zespole nerczycowym oraz w toczniowym zapaleniu nerek. Uznają jednocześnie leczenie takrolimusem za właściwe, uzasadnione postępowanie terapeutyczne w przypadkach nietolerancji cyklosporyny lub oporności idiopatycznego zespołu nerczycowego i toczniowego zapalenia nerek na nią. <u>Sformułowanie w pytaniu o opinię: „idiopatyczny zespół nerczycowy lub toczniowe zapalenie nerek - w przypadkach nietolerancji cyklosporyny lub oporności na cyklosporynę” ma więc charakter zawężający w stosunku do międzynarodowych stanowisk eksperckich, ograniczając wydatki refundacyjne do najbardziej wymagających podania takrolimusu sytuacji klinicznych. Dla doprecyzowania wskazań powinien być dodany zapis u osób poniżej 18 roku życia i chorych dorosłych.</u>”</p>	<p>Profesor nie znajduje argumentów na rzecz tego stanowiska</p>	<p>Podsumowując dane z piśmiennictwa Profesor stwierdził, że „międzynarodowi eksperci traktują cyklosporynę i tacrolimus jako terapię równorzędnego wyboru w idiopatycznym zespole nerczycowym oraz w toczniowym zapaleniu nerek. Uznają jednocześnie leczenie tacrolimusem za właściwe, uzasadnione postępowanie terapeutyczne w przypadkach nietolerancji cyklosporyny lub oporności idiopatycznego zespołu nerczycowego i toczniowego zapalenia nerek na nią. Sformułowanie w pytaniu o opinię: „idiopatyczny zespół nerczycowy lub toczniowe zapalenie nerek - w przypadkach nietolerancji cyklosporyny lub oporności na cyklosporynę” ma więc charakter zawężający w stosunku do międzynarodowych stanowisk eksperckich, ograniczając wydatki refundacyjne do najbardziej wymagających podania tacrolimusu sytuacji klinicznych. <u>Dla doprecyzowania wskazań powinien być dodany zapis u osób poniżej 18 roku życia i chorych dorosłych.</u> Zdecydowanie popieram refundację tacrolimusu w wymienionych wskazaniach ze środków publicznych.”</p>
<p>Prof. dr n med. Andrzej Oko - Konsultant Wojewódzki w dziedzinie Nefrologii</p>	<p>„Spośród leków inhibitorów kalcyneuryny takrolimus jest skuteczniejszym preparatem w indukcji remisji u chorych z idiopatycznym zespołem nerczycowym i toczniowym zapaleniem nerek”</p>	<p>„Wyższy koszt leczenia przy porównywalnej dawce terapeutycznej: Cyklosporyna A 50 tabl. a 100 mg = 400 zł Takrolimus 50 tabl. a 3 mg = 1000 zł”</p>	<p>„W przypadku oporności na cyklosporynę takrolimus jest dobrym alternatywnym sposobem leczenia. W przypadku uzyskania remisji zmniejszy się koszt leczenia powikłań i częstość hospitalizacji, co przekłada się na wymierny efekt koszt-korzyść”</p>

Takrolimus

we wskazaniach: idiopatyczny zespół nerczycowy lub toczniowe zapalenie nerek - w przypadkach nietolerancji cyklosporyny lub oporności na cyklosporynę


AOTM-OT-434-19/2014

<p>Prof. dr n med. Magdalena Durlik - Konsultant Wojewódzki w dziedzinie Nefrologii; Prezes Polskiego Towarzystwa Nefrologicznego</p>	<p>„W zaleceniach ekspertów (KDIGO 2012 i KDOQI 2013) leczenie cyklosporyną lub takrolimusem traktowane jest łącznie jako alternatywna metoda leczenia nefropatii toczniowej i steroidoopornego zespołu nerczycowego. W przypadku terapii nefropatii toczniowej inhibitory kalcyneuryny są zazwyczaj opcją drugiego rzutu, w przypadku zespołu nerczycowego opornego na glikokortykosteroidy terapią pierwszego rzutu. Ze względu na odmienny profil działań niepożądanych takrolimus może być stosowany w przypadku nietolerancji cyklosporyny. W zaleceniach ekspertów takrolimus nie jest terapią kolejnego rzutu po cyklosporynie, ale równorzędną. Odpowiedź na inhibitory kalcyneuryny jest indywidualna, dlatego można podjąć próbę leczenia zespołu nerczycowego lub nefropatii toczniowej takrolimusem w przypadku oporności na cyklosporynę. Inhibitory kalcyneuryny są alternatywną metodą leczenia zespołu nerczycowego i nefropatii toczniowej i mają udokumentowane dowody literaturowe dlatego takrolimus powinien być refundowany w wyżej wymienionych wskazaniach (także u dzieci)”</p>	<p>brak</p>	<p>Zdaniem Pani Profesor „takrolimus w wyżej wymienionych wskazaniach powinien być refundowany. Inhibitory kalcyneuryny są alternatywną metodą leczenia zespołu nerczycowego i nefropatii toczniowej i mają udokumentowane dowody literaturowe, dlatego takrolimus powinien być refundowany w wyżej wymienionych wskazaniach (także u dzieci) Leczenie może dotyczyć około 100 osób dorosłych i dzieci w Polsce.”</p>
	<p>Toczniove zapalenie nerek - w przypadkach nietolerancji cyklosporyny lub oporności na cyklosporynę „Nefropatia toczniowa (NT) należy do najcięższych postaci klinicznych tocznia układowego i dotyczy około 60% pacjentów dorosłych i od 20-75% dzieci. U chorych z nefropatią toczniową u 25% rozwija się w ciągu 10 lat schyłkowa niewydolność nerek a utrzymujący się białkomocz >1 g również prowadzi do przewlekłej niewydolności nerek. W podstawowym leczeniu indukcyjnym nefropatii toczniowej zaleca się stosowanie wg KDIGO (2012) prednisonu z cyclofosfamidem (CYC) iv, lub z mykofenolanem MMF iv; zgodnie z zaleceniami wg EULAR (European League Against Rheumatism) w/w leczenie należy do podstawowej terapii ciężkich postaci NT i zapewnia najmniejszy procent niepowodzeń terapeutycznych, jest jednak obciążone dużą toksycznością (leukopenia, niepłodność, infekcje). Mykofenolan Mofetilu w dawce 2-3g/dobę wykazuje podobną efektywność jak CYC ale charakteryzuje się mniejszą toksycznością. Zastosowanie MMF poprawiło 5-letnie przeżycie u pacjentów nefropatią toczniową z 51-91%. Brak odpowiedzi terapeutycznej lub ciężkie objawy toksyczne upoważniają do stosowania skojarzonego leczenia glikokortykosteroidami z inhibitorami kalcyneuryny: cyklosporyną (CsA) lub takrolimusem (TAC). Zaleca się stosowanie Takrolimusu (TAC) jeden raz dziennie w najmniejszej skutecznej dawce, co znacznie wpływa na obniżenie kosztów i zmniejsza objawy uboczne. Kombinacja lecznicza MMF, glikokortykoidów i inhibitorów kalcyneuryny jest dyskutowana jako opcja lecznicza w mieszanej klasie IV/V w biopsji nerek (obiecujące badanie z Chin). TAC hamuje przenoszenie sygnałów w</p>	<p>„Literatura dotycząca kosztów leczenia dzieci ze steroidoopornym zespołem nerczycowym czy nefropatią toczniową jest bardzo ograniczona. <u>W obydwu wskazaniach lek powinien być finansowany w tej grupie chorych ze środków publicznych</u>”</p>	<p>W oparciu o dostępną literaturę oraz własne doświadczenie dotyczące trudności w leczeniu steroidoopornego zespołu nerczycowego, objawów toksyczności CsA przy przedłużonym leczeniu Pani Profesor jest zdania, że „takrolimus tak jak CsA powinien być finansowany ze środków publicznych, ponieważ choroba ma charakter nawracający, przewlekły i przy obecnym algorytmie leczenia w tej grupie chorych u 50% dochodzi do przewlekłej niewydolności nerek. Dziecko chorujące na IZN powinno mieć dostęp do najbardziej skutecznej terapii. Analogiczna sytuacja występuje u dzieci z nefropatią toczniową.”</p>

Takrolimus

we wskazaniach: idiopatyczny zespół nerczycowy lub toczniowe zapalenie nerek - w przypadkach nietolerancji cyklosporyny lub oporności na cyklosporynę

AOTM-OT-434-19/2014

	<p>limfocytach T, zależnych od wapnia, zapobiegając w ten sposób transkrypcji i syntezie interleukin: IL-2, IL-3, IL-4, IL-5 i innych cytokin, takich jak GM-CSF, TNF-α i IFN-γ. Takrolimus hamuje także uwalnianie mediatorów zapalenia z komórek tucznych skóry, bazofili i eozynofili. Dzieci mają zwiększone ryzyko zajęcia nerek procesem chorobowym w porównaniu do dorosłych, nefropatia toczniowa często w pediatrii jest pierwszym klinicznym objawem tocznia układowego. Łącznie z podwyższonym ciśnieniem tętniczym, gorączką, limfadenopatią, i objawami skórno-stawowymi jest bardziej aktywną jednostką chorobową, wymaga bardziej agresywnego leczenia immunosupresyjnego. Stosowanie CsA też jest obciążone licznymi powikłaniami jak hipertrichoza, przerost dziąseł, charakteryzuje się też nefrotoksycznością, po 2 latach leczenia wymagane jest wykonywanie biopsji kontrolnej. Zarówno CsA jak i TAC wymagają monitorowania stężenia leku we krwi."</p>		
	<p>idiopatyczny zespół nerczycowy - w przypadkach nietolerancji cyklosporyny lub oporności na cyklosporynę</p> <p>„Idiopatyczny zespół nerczycowy (ang. <i>idiopathic nephrotic syndrome</i> –INS) występuje z częstością 1-3 /100 000 dzieci poniżej 16 roku życia. Większość dzieci (80%) wykazuje dobrą odpowiedź na leczenie glikokortykosteroidami, ale około 20% charakteryzuje się sterydoopornością.</p> <p>Wg zaleceń KDIGO (Kidney Disease Improving Global Outcomes) z roku 2012 wskazaniem do leczenia sterydoopornych zespołów nerczycowych (ang. SRNS- <i>steroid-resistant nephrotic syndrome</i>) są inhibitory kalcyneuryny. Dotychczas największe doświadczenia w populacji pediatrycznej dotyczą leczenia cyklosporyną CsA. Sterydooporny zespół nerczycowy może histologicznie przebiegać jako zmiana minimalna, (<i>minimal changedisease -MCD</i>), mesangialno rozplemnowe kłębuszkowe zapalenie nerek (<i>mesangial proliferative glomerulonephritis – MesPGN</i>), czy ogniskowe szklwienie kłębuszków (<i>focal segmental glomerulosclerosis –FSGS</i>). W oparciu o trzy randomizowane badania (49 dzieci) 69% pacjentów uzyskało remisję choroby, w tym 31% całkowitą remisję zespołu a 30% częściową. W oparciu o opisy przypadków całkowita lub częściowa remisja jest mniej częsta u pacjentów z zespołem nerczycowym, związanym z mutacją podocyny. Takrolimus (TAC) należy do inhibitorów kalcyneuryny; w badaniu Wang wykazano, że takrolimus był bardziej skuteczny i charakteryzował się niższą toksycznością dla nerek w porównaniu do CsA. Całkowitą remisję uzyskało 84,6% pacjentów leczonych TAC, a tylko 37,5% leczonych CsA. W badaniu Choudhry skuteczność leczenia tacrolimusem i CsA SRNS była podobna, remisję uzyskano po 6 miesiącach u 85,7% i 80% odpowiednio, podobnie po 12 miesiącach leczenia, ale częstość nawrotów była znacznie częstsza u leczonych cyklosporyną. Sugeruje się, że Takrolimus jest wskazany w indukcji leczenia INS w przypadku toksyczności cyklosporyny lub braku wrażliwości, kiedy nie udaje się osiągnąć całkowitej lub nawet częściowej remisji. Optymalny czas leczenia inhibitorami kalcyneuryny jest nieznan. Wydłużenie terapii ponad 12 miesięcy chroni przed nawrotami, ale nie jest znany wpływ na funkcje nerek i ryzyko nefrotoksyczności. Stosowanie inhibitorów kalcyneuryny wymaga monitorowania poziomu leku w surowicy krwi, ponieważ nefrotoksyczność jest pochodną stosowanej dawki. Zgodnie z wytycznymi KDIGO, ze względu na udowodnioną skuteczność i konieczność stosowania leków z grupy inhibitorów kalcyneuryny, Takrolimus powinien być finansowany ze środków publicznych również dla pacjentów pediatrycznych poniżej 18 roku życia."</p>		

* - opinia zgodnie z zakresem prośby AOTM dotyczyła zastosowania takrolimusu wyłącznie we wskazaniu toczniowe zapalenie nerek - w przypadkach nietolerancji cyklosporyny lub oporności na cyklosporynę

** - podkreślenie własne

4. Rekomendacje dotyczące technologii wnioskowanej

4.1. Rekomendacje kliniczne

Na potrzeby niniejszego raportu zaktualizowano wyszukiwanie wytycznych klinicznych przeprowadzone w trakcie prac nad raportem AOTM-OT-434-27-2013. W tym celu ponownie przeszukano strony internetowe agencji HTA od daty 1 stycznia 2014 roku. W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania aktualizującego nie odnaleziono nowych rekomendacji. Poniżej przedstawiono informacje z raportu AOTM-OT-434-27-2013.

Przeprowadzono wyszukiwanie w następujących bazach informacji, w celu odnalezienia rekomendacji klinicznych dotyczących postępowania terapeutycznego w idiopatycznym zespole nerczycowym lub toczniowym zapaleniu nerek, w tym zastosowania doustnych produktów leczniczych zawierających takrolimus ze szczególnym uwzględnieniem przypadków nietolerancji cyklosporyny lub cyklosporynooporności:

- National Guideline Clearinghouse (korzystano ze słów kluczowych: *nephrotic syndrome*, *nephritis* AND *lups*, *nephritis*, *glomerulonephritis*, *nehropathy*),
- Guidelines International Network (korzystano ze słów kluczowych: *nephrotic syndrome*, *nephritis* AND *lups*, *nephritis*, *glomerulonephritis*, *nehropathy*),
- TRIP Database (korzystano ze słów kluczowych: *nephrotic syndrome*, *nephritis* AND *lups*, *nephritis*, *glomerulonephritis*, *nehropathy*),
- PubMed (zastosowana strategia wyszukiwania – patrz załącznik 8.1).

Przy wyszukiwaniu i selekcji publikacji do włączenia, kierowano się następującymi kryteriami:

Populacja:

idiopatyczny zespół nerczycowy oraz toczniowe zapalenie nerek nie stosowano ograniczeń wiekowych

Interwencja: nie ograniczono

Komparator: nie ograniczono

Punkty końcowe: nie ograniczono,

Dodatkowe ograniczenia:

W strategii wyszukiwania w bazie Pubmed zastosowano uproszczony filtr identyfikujący rekomendacje, korzystając z kilku wybranych tekstowych słów kluczowych występujących w tytule, dotyczących rodzaju publikacji.

Ze względu na ograniczenia czasowe nie przeprowadzono wyszukiwania w bazie EMBASE, nie uwzględniano opracowań, dla których nie były dostępne abstrakty.

Przy wyszukiwaniu nie uwzględniono ograniczenia językowego. Jakkolwiek, ze względu na ograniczenia czasowe, jak również ograniczone umiejętności językowe nie było możliwości przeprowadzenia przeszukiwań we wszystkich źródłach informacji wskazywanych w Wytycznych Oceny Technologii Medycznych Agencji, jak również nie było możliwości włączenia opracowań opublikowanych w języku innym niż angielski i polski.

Przeprowadzono wyszukiwanie rekomendacji klinicznych na stronach internetowych następujących organizacji zajmujących się problematyką reumatologii oraz nefrologii: International League of Associations for Rheumatology, European League Against Rheumatism, American College of Rheumatology, Canadian Rheumatology Association, Australian Rheumatology Association, British Society for Paediatric and Adolescent Rheumatology, Paediatric Rheumatology European Society, Royal College of Paediatrics and Child Health. European Renal Best Practice (ERBP), Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO),

Caring for Australasians with Renal Impairment (CARI), British Association for Paediatric Nephrology (BAPN).

Przeszukano, także strony internetowe następujących instytucji zajmujących się ochroną zdrowia: National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE), Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN), New Zealand Guidelines Group (NZGG), Belgian Health Care Knowledge Centre (KCE), National Health and Medical Research Council (NHMRC), Agency for Healthcare Research and Quality's (AHRQ).

Ostatecznie, do niniejszego opracowania włączono:

- 3 opracowania dotyczące zaleceń terapeutycznych dla idiopatycznego zespołu nerczycowego (międzynarodowe zalecenia KDIGO 2012, amerykańskie zalecenia Gipson 2009, indyjskie zalecenia ISPN 2009),
- 6 opracowań dotyczących zaleceń terapeutycznych dla toczniowego zapalenia nerek (Kur-Zalewska 2012, KDIGO 2012, EULAR/EDTA 2012, ACR 2012, Ruiz-Irastorza 2012, Telling 2012).

4.1.1. Zalecenia kliniczne dot. leczenia zespołu nerczycowego

Świat [Bertsias 2012]	Organizacja	International Society of Nephrology (ISN) Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) - Glomerulonephritis Work Group														
	Zakres	Dorośli i dzieci ze stwierdzonym kłębuszkowym zapaleniem nerek; w tym m.in. steroidowrażliwym zespołem nerczycowym, steroidoopornym zespołem nerczycowym oraz nefropatią toczniową Wśród interwencji rozpatrywano zastosowanie leków umożliwiających ograniczanie dawki GKS m.in. cyklofosfamidu, chlorambucylu, levamisolu, inhibitorów kalcyneuryny (takrolimus, cyklosporyna), mykofenolanu mofetylu, rytuksymabu, azatiopryny)														
	Metodologia przygotowania rekomendacji	panel ekspertów w oparciu o przegląd systematyczny oparty o ręczne przeszukiwanie literatury oraz wyszukiwanie w elektronicznych bazach danych Pubmed i Cochrane (data przeszukiwania 20.01 2011). W odniesieniu do zagadnień dotyczących leczenia wyszukiwanie ukierunkowane było na badania RCT, bez ograniczeń językowych. Dla większości przypadków włączano publikacje dotyczące wielkości próby >10 oraz minimalnym czasie obserwacji 6 miesięcy. Edytoriale, listy, abstrakty bez publikacji pełno tekstowej, nieopublikowane raporty, artykuły opublikowane w nierecenzowanych czasopismach nie były włączane do przeglądu.														
	Decyzja w zakresie stosowania TAC	Pozytywna														
	Poziom rekomendacji/ siła dowodów naukowych (założenia)	<p>Poziom rekomendacji</p> <p>Level 1 – rekomendacja Level 2 - sugestia</p> <p>Stopień rekomendacji/jakość dowodów/ znaczenie</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Stopień</th> <th>Jakość dowodów</th> <th>Znaczenie</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>A</td> <td>Wysokie</td> <td>Grupa robocza ma pewność, że rzeczywisty efekt jest zbliżony do szacowanego</td> </tr> <tr> <td>B</td> <td>Umiarkowane</td> <td>Najprawdopodobniej rzeczywisty efekt jest zbliżony do szacowanego, ale istnieje prawdopodobieństwo, że będzie się istotnie różnił</td> </tr> <tr> <td>C</td> <td>Niskie</td> <td>Rzeczywisty efekt jest może się istotnie różnić od szacowanego.</td> </tr> <tr> <td>D</td> <td>Bardzo niskie</td> <td>Oszacowanie efektu jest bardzo niepewne i często będzie</td> </tr> </tbody> </table>	Stopień	Jakość dowodów	Znaczenie	A	Wysokie	Grupa robocza ma pewność, że rzeczywisty efekt jest zbliżony do szacowanego	B	Umiarkowane	Najprawdopodobniej rzeczywisty efekt jest zbliżony do szacowanego, ale istnieje prawdopodobieństwo, że będzie się istotnie różnił	C	Niskie	Rzeczywisty efekt jest może się istotnie różnić od szacowanego.	D	Bardzo niskie
Stopień	Jakość dowodów	Znaczenie														
A	Wysokie	Grupa robocza ma pewność, że rzeczywisty efekt jest zbliżony do szacowanego														
B	Umiarkowane	Najprawdopodobniej rzeczywisty efekt jest zbliżony do szacowanego, ale istnieje prawdopodobieństwo, że będzie się istotnie różnił														
C	Niskie	Rzeczywisty efekt jest może się istotnie różnić od szacowanego.														
D	Bardzo niskie	Oszacowanie efektu jest bardzo niepewne i często będzie														

		daleki od rzeczywistego
	Podsumowanie zaleceń	<p>Populacja pediatryczna: Często nawracający zespół nerczycowy wrażliwy na GKS (ang. FR SSNS-frequently relapsing steroid-sensitive nephrotic syndrome), jak również steroidozależny zespół nerczycowy wrażliwy na GKS (SD SSNS) są wskazaniami do zastosowania leków umożliwiających ograniczenie dawki GKS (1B). We wskazaniach tych, jako leki „oszczędzające GKS” zalecane jest stosowanie: - leków alkilujących (cyklofosfamid, chlorambucil) – w przypadku zastosowania FR SSNS - 1B, w przypadku SD SSNS – 2C. - lewamizolu - 1B - inhibitorów klacynuury (CNI)– cyklosporyny lub takrolimusu – 1 C - mykofenolanu mofetylu – 2C Sugerowane jest by takrolimus - w dawce początkowej 0,1 mg/kg/d w dwóch dawkach podzielonych – stosowany był zamiast CsA w przypadku jeśli kosmetyczne działanie niepożądane będą nieakceptowalne (2D) W celu ograniczenia toksyczności należy przez cały okres leczenia monitorować stężenie inhibitorów klacynuury (bez stopnia) Ponieważ w większości przypadków następuje nawrót choroby po odstawieniu CNI, sugerowane jest stosowanie CNI przez okres co najmniej 12 miesięcy. Sugerowane jest by zastosowanie rytuksymabu ograniczone było wyłącznie do dzieci z SD SSNS, u których choroba często nawraca mimo optymalnej kombinacji prednizonu i leków oszczędzających GKS i/lub doświadczają ciężkich działań niepożądanych związanych z terapią (2C) Zastosowanie azatiopryny jako leku oszczędzającego GKS we wskazaniach FR SSNS i SD SSNS nie jest zalecane (1B). W przypadku dzieci ze steroidoopornym zespołem nerczycowym (SRNS) jako terapię inicjującą zalecane jest stosowanie CNI (1B). Sugerowane jest by terapia SRNS przy zastosowaniu CNI była kontynuowana przez okres co najmniej 6 miesięcy i po tym czasie zaprzestana jeśli nie zostanie osiągnięta częściowa czy całkowita remisja proteinurii (2C). Sugerowane jest by terapia CNI kontynuowana była przez co najmniej 12 miesięcy, jeśli do 6 miesiąca terapii zostanie osiągnięta co najmniej częściowa odpowiedź na leczenie. (2C) Sugerowane jest stosowanie przy terapii CNI terapii niskimi dawkami GKS (2D) W przypadku dzieci, które nie osiągną remisji przy terapii CNI: - sugerowane jest rozważanie zastosowania MMF (2D), wysokich dawek GKS (2D) lub kombinacji tych leków (2D), w przypadku dzieci które nie osiągnęły całkowitej czy częściowej remisji przy terapii CNI z GKS; - sugerowane jest nie stosowanie cyklofosfamidu u dzieci z SRNS (2B). Populacja dorosłych: Zmiana minimalna (MCD ang. minimal change disease) Zalecaną terapią inicjującą w przypadku zespołu nefropatycznego jest terapia GKS (1C) W przypadku pacjentów z względnymi przeciwwskazaniami lub nietolerancją terapii wysokimi dawkami GKS (np. niekontrolowana cukrzyca, choroby psychiatryczne, ciężka osteoporoza) sugerowane jest stosowanie doustnego cyklofosfamidu lub CNI podobnie jak w przypadku często nawracającej postaci choroby (FR MCD). (2D) Zastosowanie inhibitorów klacynuury (CsA 3–5 mg/kg/d lub TAC 0.05–0.1 mg/kg/d w dawkach podzielonych) sugerowane jest w przypadku pacjentów z często nawracającą (FR) lub steroidozależną (SD) MCD, którzy doznali nawrotu pomimo stosowania cyklofosfamidu lub którzy chcą zachować płodność, (2C) Zastosowanie MMF sugerowane jest w przypadku pacjentów nietolerujących GKS, cyklofosfamidu, czy CNI.(2D) Należy ponownie przebadac pacjenta w przypadku oporności na GKS, w celu wykluczenia innych przyczyn zespołu nerczycowego. Idiopatyczne ogniskowe segmentalne szklawiejące zapalenie kłębuszków nerkowych (FSGS ang. focal segmental glomerulosclerosis) Kortykoterapia w połączeniu z terapią immunosupresyjną zalecana jest</p>

		<p>wyłącznie w przypadku idiopatycznego FSGS związanego z klinicznymi objawami zespołu nerczycowego (1C) Sugerowane jest rozważanie CNI jako terapii I rzutu w przypadku pacjentów z względnymi przeciwwskazaniami lub nietolerancją terapii wysokimi dawkami GKS (np. niekontrolowana cukrzyca, choroby psychiatryczne, ciężka osteoporoza) (2D) W przypadku FSGS opornego na steroidy sugerowane jest zastosowanie CsA przez okres co najmniej 4-6 miesięcy (2B) W przypadku osiągnięcia częściowej lub całkowitej remisji sugerowane jest kontynuowanie CsA przez co najmniej 12 miesięcy, a następnie stopniowe zmniejszenie dawki. (2D) W przypadku pacjentów z SR FSGS, nietolerujących CsA sugerowana jest terapia skojarzona MMF z wysokimi dawkami deksametazonu (2C)</p> <p>Populacja dorosłych i dzieci: Idiopatyczna nefropatia błoniasta (IMN ang. idiopathic membranous nephropathy) Rozpoczęcie wstępnej terapii immunosupresyjnej zalecane jest wyłącznie u pacjentów z zespołem nerczycowym i z co najmniej jednym ze ściśle określonych wskazań. Zalecane jest by terapia inicjująca składała się z co najmniej 6 miesięcznej terapii GKS stosowanymi doustnie i dożylnie w naprzemiennych cyklach, skojarzonej z terapią lekiem alkilującym (1B) Sugerowane jest stosowanie raczej cyklofosfamidu w miejsce chlorambucylu (2B) Zalecane jest by TAC lub CsA stosowane były jako terapia inicjująca przez okres co najmniej 6 miesięcy w przypadku pacjentów spełniających określone warunki, jednak nie chcących otrzymywać cyklicznej terapii GKS/lekiem alkilującym lub mają przeciwwskazania do tej terapii (1C) Sugerowane jest zaprzestanie terapii CNI w przypadku nie uzyskania całkowitej czy częściowej po 6 miesiącach leczenia. Sugerowane jest regularne monitorowanie stężenia CNI we krwi we wstępnej fazie terapii oraz każdorazowo w przypadku niewyjaśnionego wzrostu SCr (>20%) w trakcie terapii. W przypadku pacjentów IMN opornych na lek alkilujący w skojarzeniu z GKS, stosowane w ramach terapii inicjującej sugerowane jest zastosowanie CNI. (2C) W przypadku pacjentów IMN opornych na CNI stosowany w ramach terapii inicjującej sugerowane jest zastosowanie leku alkilującego w skojarzeniu z GKS. (2C)</p>
USA [Gipson 2009]	Organizacja	Southeast and Midwest Pediatric Nephrology study groups
	Populacja docelowa	Dzieci z pierwotnym zespołem nerczycowym
	Metodologia przygotowania rekomendacji	panel ekspertów, w oparciu o przegląd systematyczny ograniczony do artykułów angielskojęzycznych z Ameryki Północnej, Europy i Azji, zidentyfikowanych w bazie PubMed przy zastosowaniu słów kluczowych "nephrotic syndrome," "proteinuria," i "child."
	Decyzja w zakresie stosowania TAC	Pozytywna
	Poziom rekomendacji/siła dowodów naukowych	Nie przedstawiono
	Podsumowanie zaleceń	Inhibitory kalcyneuryny – cyklosporyna oraz takrolimus wskazywane są jako jedna z opcji terapeutycznych w przypadku: 1) często nawracającej postaci zespołu nerczycowego (FRNS). Innymi opcjami jest przedłużone stosowanie GKS, cyklofosfamid stosowany doustnie, MMF. Zalecenia podają szczegółowe dawkowanie tylko dla cyklosporyny. Ze względu na neurotoksyczne działanie CsA wymaga dokładnego monitorowania

		<p>czynności nerek oraz stężenia leku we krwi. W odniesieniu do TAC zaznaczono jedynie, że lek ten nie jest korzystniejszy względem CsA w odniesieniu do profilu nefrotoksyczności.</p> <p>Ryzyko neurotoksyczności związaną z przynależnością do CNI, czyni go w przypadku FRNS opcją III wyboru.</p> <p>2) steroidozależnego zespołu nerczycowego (SDNS) - podobnie ja CsA i MMF. W tym przypadku u pacjentów pediatrycznych TAC zalecany jest w dawce 0.05- 0.1 mg/kg m.c. na dzień podzielonej na 2 dawki;</p> <p>2) steroidoopornego zespołu nerczycowego (SRNS). W tym przypadku najczęściej stosowana jest terapia immunosupresyjna obejmująca poza CNI (CsA, TAC), również MMF, metylprednizolon i.v. podawany w tzw. „pulsach”, czy też leki cytotoksyczne. Podkreślono, że ze względu na brak wystarczających badań RCT, nie można określić jasnych, opartych na dowodach zaleceń dot. terapii steroidozależnego zespołu nerczycowego.</p>
Indie [ISPN 2009]	Organizacja	INDIAN SOCIETY OF PEDIATRIC NEPHROLOGY
	Populacja docelowa	Dzieci z idiopatycznym steroidoopornym zespołem nerczycowy (SRNS)
	Metodologia przygotowania rekomendacji	Konsensus ekspertów wypracowany z wykorzystaniem metod Delphi oraz w wyniku spotkań roboczych
	Decyzja w zakresie stosowania TAC	Pozytywna
	Poziom rekomendacji/ siła dowodów naukowych	<p>Poziom dowodu</p> <p>Poziom 1 – badanie RCT wykazujące istotną statystycznie różnicę w co najmniej jednym istotnym klinicznie punkcie końcowym lub jeśli różnica nie jest istotna statystycznie, RCT odpowiedniej wielkości aby wykluczyć 25% różnicę w ryzyku względnym, z mocą 80%</p> <p>Poziom 2 – RCT niespełniające kryterium poziomu 1</p> <p>Poziom 3 - badanie z grupą kontrolną bez randomizacji lub analiza podgrup w badaniu RCT</p> <p>Poziom 4 – badania „przed-po” lub serie przypadków (>pacjentów) z historyczną grupą kontrolną, lub grupą kontrolną zapożyczoną z innego badania</p> <p>Poziom 5 – serie przypadków (>10 pacjentów) bez grupy kontrolnej</p> <p>Poziom 6 – opisy przypadków (<10 pacjentów)</p> <p>Stopień rekomendacji</p> <p>Stopień A – rekomendacje oparte na jednym lub większej ilości badań poziomu 1</p> <p>Stopień B – najlepsze dowody dostępne na poziomie 2</p> <p>Stopień C - najlepsze dowody dostępne na poziomie 3</p> <p>Stopień D - najlepsze dostępne dowody są na poziomie poniżej 3 i uwzględniają opinie ekspertów.</p>
Podsumowanie zaleceń	<p>Opcje terapeutyczne w leczeniu idiopatycznego steroidoopornego zespołu nerczycowego obejmują:</p> <ul style="list-style-type: none"> • inhibitory kalcyneuryny w skojarzeniu z niskimi dawkami GKS: cyklosporyna (poziom rekomendacji A), takrolimus (poziom rekomendacji D) • cyklofosfamid w skojarzeniu z niskimi dawkami GKS (poziom rekomendacji C) • wysokie dawki dożylnych GKS (deksametazonu, metylprednizolonu) z doustnym cyklofosfamidem, ze stopniowym zmniejszaniem dawek GKS (poziom rekomendacji C) <p>Wobec braku konsensusu w kwestii najwłaściwszej terapii, Grupa Ekspertka akceptuje by wybór wstępnej terapii dalej był zależny od preferencji lekarza oraz kosztów leku.</p> <p>W odniesieniu do wyboru inhibitora kacyneuryny:</p> <ul style="list-style-type: none"> • wobec podobnej skuteczności oraz mniejszej toksyczności kosmetycznej, terapia TAC jest preferowana względem CsA, w szczególności przez dziewczęta. Czynnikiem ograniczającym zastosowanie TAC u bardzo małych dzieci była niedostępność leku w płynnej postaci. [Przypis analityka: obecnie jest już dopuszczony do obrotu produkt Modigraf zawierający takrolimus w 	

		<p>postaci granulatu do sporządzania zawiesiny doustnej]</p> <ul style="list-style-type: none"> • stężenia CsA oraz TAC we krwi powinny być mierzone rutynowo raz, 2-4 tygodnie po rozpoczęciu terapii. Kolejne określenie stężeń jest potrzebne w przypadku podejrzenia toksyczności leku lub w przypadku stosowania przez pacjenta innych leków mogących wpłynąć na jego stężenie. Najmniejsze skuteczne stężenia powinny zawierać się odpowiednio na poziomie 80-120 ng/ml dla CsA oraz 5-8 ng/ml dla TAC. • Przedłużona terapia CNI może być związana z histologicznymi objawami neurotoksyczności, bez podwyższenia stężenia kreatyniny w surowicy. Z tych względów po 2-3 latach terapii w celu oceny neurotoksyczności konieczna jest powtórzenie biopsji nerki.
--	--	---

4.1.2. Zalecenia kliniczne dot. leczenia toczniowego zapalenia nerek

Polska [Kur-Zalewska 2012]	Organizacja	Nie dotyczy; opracowanie autorstwa Joanny Kur-Zalewskiej, Witolda Tlustochowicza – pracowników Kliniki Chorób Wewnętrznych i Reumatologii Wojskowego Instytutu Medycznego w Warszawie
	Populacja docelowa	Chorzy na różne postaci tocznia rumieniowatego układowego
	Metodologia przygotowania rekomendacji	Nie przedstawiono. Artykuł przedstawia zalecenia leczenia różnych postaci tocznia rumieniowatego układowego, oparte na aktualnych rekomendacjach Europejskiego Towarzystwa Reumatologicznego EULAR-EDTA (Bertsias 2012) i Amerykańskiego Towarzystwa Reumatologicznego ACR (Hahn 2012) oraz na wynikach dostępnych badań klinicznych
	Decyzja w zakresie stosowania TAC	Pozytywna
	Poziom rekomendacji/ siła dowodów naukowych	Nie przedstawiono.
	Podsumowanie zaleceń	<p><u>Leczenie indukcyjne:</u> U chorych z klasą V LN, z białkomoczem nerczycowym lub przekraczającym 1 g/dobę, pomimo leczenia inhibitorami układu RAA, w indukcji remisji zaleca się podawanie MMF w dawce do 3 g/dobę lub MPA w równoważnej dawce przez 6 miesięcy w skojarzeniu z doustnym prednizonem w dawce początkowej 0,5 mg/kgm.c./dobę. W przypadkach nieskuteczności takiego leczenia wskazane jest zastosowanie dużych dawek dożylnego CYC, inhibitorów kalcyneuryny (CsA, takrolimus) lub rytuksymabu. Z powodu braku badań nie zaleca się stosowania małych dawek dożylnego CYC w błoniastym LN.</p> <p><u>Leczenie podtrzymujące:</u> Wczęści przypadków proliferacyjnego LN korzystne jest leczenie podtrzymujące pulsami dożylnymi CYC po 500–1000 mg/m² p.c. podawanymi co 3 miesiące co najmniej przez rok, jednak należy pamiętać o rosnącym wraz z dawką całkowitą leku ryzyku działań niepożądanych, w tym bezpłodności. U części chorych z LN, szczególnie z prawidłową czynnością nerek i z klasą V, w leczeniu podtrzymującym można stosować również inhibitory kalcyneuryny, tj. CsA lub takrolimus.</p> <p><u>Toczeń nerkowy oporny na standardowe leczenie</u> Nieskuteczność lub istotne działania niepożądane początkowej terapii CYC lub MMF są wskazaniem do zamiany jednego leku na drugi lub zastosowania rytuksymabu (w monoterapii lub w skojarzeniu z wcześniej stosowanym lekiem). Można również rozważyć podanie inhibitorów kalcyneuryny (CsA, takrolimus), dożylnych immunoglobulin lub plazmaferez (zwłaszcza w gwałtownie postępującym kłębuszkowym zapaleniu nerek).</p>
Świat [KDIGO 2012]	Organizacja	International Society of Nephrology (ISN) Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) - Glomerulonephritis Work Group
	Zakres	Dorośli i dzieci ze stwierdzonym kłębuszkowym zapaleniem nerek; w tym m.in. steroidowrażliwym zespołem nerczycowym, steroidoopornym zespołem

		nerczycowym oraz nefropatią toczniową Wśród interwencji rozpatrywano zastosowanie leków umożliwiających ograniczenie dawki GKS m.in. cyklofosfamidu, chlorambucylu, levamisolu, inhibitorów kalcyneuryny (takrolimus, cyklosporyna), mykofenolanu mofetylu, rytuksymabu, azatiopryny)															
	Metodologia przygotowania rekomendacji	panel ekspertów w oparciu o przegląd systematyczny oparty o ręczne przeszukiwanie literatury oraz wyszukiwanie w elektronicznych bazach danych Pubmed i Cochrane (data przeszukiwania 20.01 2011). W odniesieniu do zagadnień dotyczących leczenia wyszukiwanie ukierunkowane było na badania RCT, bez ograniczeń językowych. Dla większości przypadków włączano publikacji dotyczące wielkości próby >10 oraz minimalnym czasie obserwacji 6 miesięcy. Edytoriale, listy, abstrakty bez publikacji pełno tekstowej, nieopublikowane raporty, artykuły opublikowane w nierecenzowanych czasopismach nie były włączane do przeglądu.															
	Decyzja w zakresie stosowania TAC	Pozytywna															
	Poziom rekomendacji/ siła dowodów naukowych (założenia)	<p>Poziom rekomendacji</p> <p>Level 1 – rekomendacja Level 2 - sugestia</p> <p>Stopień rekomendacji/jakość dowodów/ znaczenie</p> <table border="1" data-bbox="547 904 1426 1294"> <thead> <tr> <th>Stopień</th> <th>Jakość dowodów</th> <th>Znaczenie</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>A</td> <td>Wysokie</td> <td>Grupa robocza ma pewność, że rzeczywisty efekt jest zbliżony do szacowanego</td> </tr> <tr> <td>B</td> <td>Umiarkowane</td> <td>Najprawdopodobniej rzeczywisty efekt jest zbliżony do szacowanego, ale istnieje prawdopodobieństwo, że będzie się istotnie różnił</td> </tr> <tr> <td>C</td> <td>Niskie</td> <td>Rzeczywisty efekt jest może się istotnie różnić od szacowanego.</td> </tr> <tr> <td>D</td> <td>Bardzo niskie</td> <td>Oszacowanie efektu jest bardzo niepewne i często będzie daleki od rzeczywistego</td> </tr> </tbody> </table>	Stopień	Jakość dowodów	Znaczenie	A	Wysokie	Grupa robocza ma pewność, że rzeczywisty efekt jest zbliżony do szacowanego	B	Umiarkowane	Najprawdopodobniej rzeczywisty efekt jest zbliżony do szacowanego, ale istnieje prawdopodobieństwo, że będzie się istotnie różnił	C	Niskie	Rzeczywisty efekt jest może się istotnie różnić od szacowanego.	D	Bardzo niskie	Oszacowanie efektu jest bardzo niepewne i często będzie daleki od rzeczywistego
Stopień	Jakość dowodów	Znaczenie															
A	Wysokie	Grupa robocza ma pewność, że rzeczywisty efekt jest zbliżony do szacowanego															
B	Umiarkowane	Najprawdopodobniej rzeczywisty efekt jest zbliżony do szacowanego, ale istnieje prawdopodobieństwo, że będzie się istotnie różnił															
C	Niskie	Rzeczywisty efekt jest może się istotnie różnić od szacowanego.															
D	Bardzo niskie	Oszacowanie efektu jest bardzo niepewne i często będzie daleki od rzeczywistego															
	Podsumowanie zaleceń	<p>Inhibitory kalcineuryny znajdują zastosowanie w przebiegu toczniowego zapalenia nerek klasy III-V. <u>Klasa II LN</u> Zastosowanie inhibitorów kalcyneuryny lub GSK (według schematu opisanego dla MCD) sugerowane jest w przypadku pacjentów z II klasą toczniowego zapalenia nerek (LN) - tj. zmianami mezangialnymi rozplemowymi ze złogami w mezangium i proteinurią >3 g/d (2D) <u>Klasa III LN i klasa IV LN – terapia inicjująca</u> W przypadku pacjentów z III klasą i IV klasą toczniowego zapalenia nerek w ramach terapii inicjującej zalecana jest terapia GKS (1A) w skojarzeniu z cyklofosfamidem (1B) lub MMF (1B) W przypadku pogorszenia LN (podwyższenie SCr, pogorszenie proteinurii) w ciągu 3 m-cy terapii, sugerowana jest zmiana leczenia na alternatywną zalecaną terapię inicjującą lub powtórzenie biopsji nerki w celu wsparcia procesu ustalenia dalszego leczenia.(2D) <u>Klasa III LN i klasa IV LN – terapia podtrzymująca</u> Zalecane jest by po zakończonej terapii inicjującej pacjenci z klasą III i IV LN otrzymali terapię podtrzymującą azatiopryną lub MMF w skojarzeniu z niskimi dawkami doustnych GKS (1B) Zastosowanie CNi w skojarzeniu z niskimi dawkami GKS w ramach terapii podtrzymującej sugerowane jest w przypadku pacjentów nietolerujących MMF, czy AZA. (2C) Po osiągnięciu całkowitej remisji sugerowana jest kontynuacja terapii podtrzymującej przez co najmniej 12 miesięcy przed rozważeniem stopniowej redukcji liczby i dawek stosowanej immunosupresji. (2D) W przypadku, jeśli całkowita odpowiedź nie zostanie osiągnięta w ciągu 12</p>															

		<p>miesiące terapii podtrzymującej, przed podjęciem decyzji o zmianie leczenia wskazane jest rozważenie ponownej biopsji nerki (bez stopnia)</p> <p>W trakcie redukcji terapii podtrzymującej, w przypadku pogorszenia funkcji nerek i/lub pogorszenia proteinurii sugerowane jest zwiększenie dawek lub ilości leków do poprzedniego poziomu immunosupresji, która kontrolowała LN.(2D)</p> <p>Klasa V LN</p> <p>Sugerowane jest by pacjenci z czystą postacią klasy V LN i przetrwałym białkomoczem nerczycowym byli leczeni GKS w skojarzeniu z lekiem immunosupresyjnym: cyklofosfamidem (2C), CNI (2C), MMF (2D) czy azatiopryną (2D).</p> <p>W przypadku nawrotu LN po częściowej lub całkowitej remisji sugerowane jest zastosowanie terapii inicjującej, a następnie terapii podtrzymującej, która była skuteczna w osiągnięciu tej remisji (2B)</p> <p>W przypadku pacjentów nieodpowiadających na leczenie po zastosowaniu więcej jak jednym zalecanym schematem terapii inicjującej sugerowane jest rozważenie leczenia rytuksymabem, dożylnymi immunoglobulinami lub CNI. (2D).</p> <p><u>Wybrane zalecenia dot. leczenia LN w ciąży</u></p> <p>Kobietom powinno doradzać się przełożenie ciąży do czasu osiągnięcia pełnej remisji LN. (2D)</p> <p>Zastosowanie cyklofosfamidu, MMF, ACE-I nie jest zalecane w ciąży (1A)</p> <p>Sugeruje się, że hydroksychlorochina powinna być kontynuowana podczas ciąży. (2B)</p> <p>W przypadku pacjentek, które zaszły w ciążę w trakcie terapii LN przy zastosowaniu MMF zalecana jest zmiana terapii na azatioprynę.(1B)</p> <p><u>W przypadku dzieci z LN</u> sugerowane jest stosowanie tych samych terapii co u dorosłych pacjentów, z zastrzeżeniem konieczności modyfikacji dawkowania leków z uwzględnieniem wielkości i GFR.</p>
EUROPA [Bertsias 2012]	Organizacja	EULAR/ERA-EDTA - European League Against Rheumatism oraz European Renal Association-European Dialysis and Transplant Association
	Populacja docelowa	Dorośli i dzieci z toczniowym zapaleniem nerek
	Metodologia przygotowania rekomendacji	Przygotowany w oparciu o przegląd systematyczny (MEDLINE) oraz panel ekspertów- metoda Delphi. Przegląd systematyczny ograniczony był do artykułów angielsko-języcznych opublikowanych do grudnia 2011 roku, zidentyfikowanych w wyniku wyszukiwania w bazie PubMed. Na potrzeby wytycznych włączono opracowania dotyczące badań przeprowadzonych na co najmniej 30 pacjentach – w przypadku pytań dotyczących diagnozy, monitorowania i prognozy oraz co najmniej 10 pacjentach w przypadku – pytań dotyczących leczenia.
	Decyzja w zakresie stosowania TAC	pozytywna
	Poziom rekomendacji/ siła dowodów naukowych (założenia)	<p>Siła dowodów</p> <p>1 – Metaanaliza, lub więcej niż 1 RCT</p> <p>2 – 1 RCT</p> <p>3 – prospektywne lub retrospektywne badanie obserwacyjne</p> <p>4 – case series</p> <p>Poziom rekomendacji</p> <p>A – Dowody z poziomu 1 oraz 2 bez zastrzeżeń metodologicznych</p> <p>B – Dowody 1 oraz 2 z zastrzeżeniami lub 3 bez zastrzeżeń</p> <p>C – Dowody 3 z zastrzeżeniami lub 4 lub opinie ekspertów lub przeglądy niesystematyczny</p>
Podsumowanie zaleceń	<p>Leki immunosupresyjne zalecane są w klasie III_A, or III_{A/C} (±V) oraz IV_A i IV_{A/C} (1A)(±V) zapalenia nerek, jak również w typowej klasie V (4C) zapalenia nerek jeśli proteinuria > 1 g/24 h pomimo optymalnego stosowania inhibitorów układu renina-angiotensyna-aldosteron.</p> <p>Populacja dorosłych z LN:</p> <p>W odniesieniu do indukcji remisji, <u>CNI (cyklosporyna, takrolimus) znajdują zastosowanie u chorych z klasą V zapalenia nerek z proteinurią o zakresie nerczycowym</u>. Ze względu na korzystniejszy stosunek skuteczności do toksyczności, w ramach terapii inicjującej może być zastosowany kwas</p>	

		<p>mykofenolowy (docelowa dawka MMF 3 g/day przez 6 miesięcy) w skojarzeniu z doustnie podawanym prednizonem (0.5 mg/kg/day). (2B)</p> <p>Cyklofosfamid (CY) (2A), <u>CNI (cyklosporyna (2A) lub takrolimus (3B)) lub rytuksymab (4C) rekomendowane są jako alternatywy w przypadku pacjentów nieodpowiadających na leczenie.</u></p> <p><u>W odniesieniu do podtrzymania remisji</u> w chorych z LN z całkowitą lub przynajmniej częściową odpowiedzią nerkową zaleca się trwające co najmniej 3 lata (3C) leczenie podtrzymujące MPA w niższych dawkach (docelowo do 2 g MMF/dobę) lub AZA (2 mg/kg/day) w skojarzeniu z małymi dawkami doustnego prednizonu (5–7,5 mg/dobę).</p> <p>U części chorych z LN, szczególnie z prawidłową czynnością nerek i z klasą V, w leczeniu podtrzymującym można stosować również inhibitory kalcyneuryny, tj. CsA lub takrolimus. (4C)</p> <p>Postać oporna na standardowe leczenie</p> <p>Nieskuteczność lub istotne działania niepożądane początkowej terapii CYC lub MMF są wskazaniem do zamiany jednego leku na drugi lub zastosowania rytuksymabu (w monoterapii lub w skojarzeniu z wcześniej stosowanym lekiem). (4C)</p> <p>W przypadku pacjentów, którzy nie odpowiadają na leczenie innymi lekami lub ich nie tolerują alternatywne opcje terapeutyczne obejmują: podanie inhibitorów kalcyneuryny (CsA, takrolimus), dożylnych immunoglobulin lub plazmaferez (zwłaszcza w gwałtownie postępującym kłębuszkowym zapaleniu nerek). (komentarz w tekście bez poziomu i stopnia rekomendacji).</p> <p>Populacja pediatryczna LN:</p> <p>W porównaniu do choroby o początku w wieku dorosłym, LN u dzieci jest częstszym objawem SLE (1A), przebiega ciężiej, wymaga bardziej intensywnej terapii immunosupresyjnej i powoduje więcej szkód, często związanych z toksycznością GKS (2B). Mimo tego diagnoza, leczenie i monitorowanie są podobne jak w przypadku dorosłych (3C).</p> <p>Zalecenia podkreślają istotność skoordynowanego programu przejścia pod opiekę specjalistów w leczeniu dorosłych pacjentów w odniesieniu do oceny zgodności stosowanej farmakoterapii i optymalizacji długotrwałych wyników.</p>
USA [ACR 2012]	Organizacja	American College of Rheumatology (ACR)
	Populacja docelowa	Dorośli pacjenci z toczniowym zapaleniem nerek
	Metodologia przygotowania rekomendacji	<p>Przygotowany w oparciu o przegląd systematyczny, opinie ekspertów oraz panel ekspertów.</p> <p>Przegląd systematyczny oparty o wyszukiwanie w bazie Pubmed publikacji angielskojęzycznych opublikowanych od stycznia 1966 do grudnia 2011 roku. Wyszukiwanie zaktualizowano 08.08.2010 roku, a badania kliniczne i metaanalizy opublikowane po tym czasie zostały przejrane przez jednego ze współautorów w kwietniu 2011 oraz lutym 2012 roku.</p> <p>Z przeglądu wykluczano prace pogładowe, badania kohortowe które nie uwzględniały pacjentów w wieku 18 lat i więcej, prospektywne i kohortowe badania na grupach <29 pacjentów, badania nie wymagające spełnienia przez pacjentów z góry określonej definicji SLE lub LN, oraz badania z krótszym niż 6 miesięcy okresem obserwacji.</p>
	Decyzja w zakresie stosowania TAC	Pozytywna
	Poziom rekomendacji/siła dowodów naukowych	<p>Poziom dowodów</p> <p>Poziom dowodu A – więcej niż 1 RCT lub metaanaliza, Poziom dowodu B – 1 RCT lub badania obserwacyjne z grupą kontrolną Poziom dowodu C – serie przypadków, opinia ekspertów</p>
Podsumowanie zaleceń	<p>Inhibitory kalcyneuryny wskazywane są w zaleceniach ACR jako terapia alternatywna w przypadku pacjentów, którzy nie odpowiadają na leczenie innymi lekami lub ich nie tolerują. (nie wskazano poziomu i siły rekomendacji) Panel ekspertów nie osiągnął konsensusu w kwestii stosowania CNI w tych warunkach, jakkolwiek dostępne były dowody na ich skuteczność jako czynników indukujących remisję w chorobie odpornej na leczenie. [przytoczone przez autorów zaleceń referencje dotyczyły zastosowania CsA].</p> <p>W niektórych przypadkach u pacjentów, którzy nie odpowiadają na leczenie innymi</p>	

		<p>lekami lub których stan pogarsza się po 6 miesiącach jednej terapii indukcyjnej lub po niepowodzeniu zarówno terapii CYC czy MMF. Lekiem rekomendowanym może być zastosowany rytuksymab (poziom dowodów C).</p> <p>W przypadku jeśli zapalenie nerek pogarsza się u pacjentów leczonych przez 3 miesiące GKS w skojarzeniu z CYC lub MMF, Panel roboczy zalecił by lekarz mógł wybrać każdą z omówionych w zaleceniach alternatywnych terapii (poziom dowodu C).</p> <p>Chociaż terapie skojarzone MMF z CNI oraz rytuksymabu z MMF były w trakcie badań i mogą być rozważane u pacjentów, którzy nie odpowiadają na zalecaną terapię indukcyjną, dostępna na czas opracowywania wytycznych nie były wystarczające by uwzględnić je głosowaniu.</p>
Hiszpania [Ruiz- Irastorza 2012]	Organizacja	Systemic auto-immune disease group (GEAS) of Spanish Society of Internal Medicine (SEMI) and the Spanish Society of Nephrology (S.E.N.)
	Populacja docelowa	Chorzy z toczniowym zapaleniem nerek
	Metodologia przygotowania rekomendacji	W oparciu o przegląd i krytyczną ocenę dostępnej literatury oraz panel ekspertów. Brak informacji o metodyce uniemożliwia stwierdzenie czy rekomendacje opracowane na podstawie przeglądu systematycznego. Ostateczne rekomendacje sformułowane zostały podczas sesji plenarnej grupy ekspertów w lutym 2011 roku.
	Poziom rekomendacji/ siła dowodów naukowych (założenia)	<p>Siła dowodów</p> <p>A - wysoka</p> <p>B - umiarkowana</p> <p>C – niska</p> <p>Poziom rekomendacji</p> <p>1 – silna rekomendacja</p> <p>2 - słaba rekomendacja</p>
	Decyzja w zakresie stosowania TAC	pozytywna
	Podsumowanie zaleceń	<p>Inhibitory kalcyneuryny w skojarzeniu z GKS wskazywane są w zaleceniach jako jedna z alternatywnych terapii w indukcji, jak i podtrzymaniu remisji u chorych z V klasą NL.</p> <p>Rekomendowane w klasie V NL terapie obejmują:</p> <ul style="list-style-type: none"> • w fazie indukcyjnej kortykosteroidy (prednizon w dawce do 1mg/kg/d - z max. dawką 60mg/d a następnie redukcją dawki na podobnych zasadach jak w przypadku klasy III i IV LN), w połączeniu z jedną z następujących opcji terapeutycznych: <ul style="list-style-type: none"> - Cyklofosfamidem (1B), - CNI: takrolimusem (2C) lub cyklosporyną (1B), - MMF (1B) lub dojelitowa postać mykofenolanu sodu (2C), - AZA (1C), <p>W przypadku CNI:</p> <ul style="list-style-type: none"> o CsA powinna być podawana w dawkach między 2mg/kg/d a 5mg/kg/d; a o <u>takrolimus</u> powinien być podawany w dawkach między 0.15mg/kg/d a <u>0.2mg/kg/d</u> (1B). <p>Chorzy z klasą V NL i potwierdzonym w biopsji nerki współistnieniem z klasą III i IV LN powinni być leczeni według zasad określonych dla klasy III i IV LN. (2C)</p> <ul style="list-style-type: none"> • w fazie podtrzymania w przypadku zakończenia terapii indukcyjnej i osiągnięcia co najmniej częściowej odpowiedzi seruje się, by chorzy z klasą V NL poddani byli terapii podtrzymującej z zastosowaniem niskich dawek GKS w połączeniu z jedną z następujących opcji terapeutycznych (2B): mykofenolanem, inhibitorami kalcyneuryny: takrolimusem lub cyklosporyną, czy też azatiopryną. <p>Ponadto Inhibitory kalcyneuryny wskazywane są w zaleceniach jako jedne z alternatywnych terapii w przypadku oporności na zalecane terapie (cyklofosfamid i mykofenolan).</p>

		Pacjenci z kryteriami oporności na cyklofosfamid lub mykofenolan powinni być poddani terapii alternatywnym schematem leczenia (odpowiednio mykofenolanem lub cyklofosfamidem). (1A) W przypadku oporności na terapię zalecane w indukcji remisji (cyklofosfamid i mykofenolan) sugerowane jest stosowanie alternatywnych opcji terapeutycznych jak: rytuksymab (2B), inhibitory kalcyneuryny (2B), immunoglobuliny (2C), czy strategie oparte na terapii skojarzonej (2B).
Dania [Tellinga 2012]	Organizacja	Dutch Working Party on Systemic Lupus Erythematosus
	Populacja docelowa	Chorzy z rozplemowym toczniowym zapaleniem nerek (ang. proliferative lupus nephritis)
	Poziom rekomendacji/siła dowodów naukowych (założenia)	Poziom dowodów Poziom dowodu A: dane z kilku badań RCT lub z metaanalizy Poziom dowodu B: dane z jednego badania RCT lub badania bez randomizacji; Poziom dowodu C: opinia ekspercka.
	Metodologia przygotowania rekomendacji	Rekomendacje opracowano w oparciu o opinie ze spotkań panelu ekspertów w dziedzinie nefrologii, reumatologii oraz immunologii klinicznej oraz krytycznego przeglądu dostępnej literatury. Przegląd systematyczny ograniczony był do artykułów angielskojęzycznych opublikowanych w okresie od 1975 do stycznia 2012 r., zidentyfikowanych w wyniku wyszukiwania w bazie PubMed.
	Decyzja w zakresie stosowania TAC	pozytywna
	Podsumowanie zaleceń	Takrolimus, rytuksymab oraz cyklofosfamid stosowane w skojarzeniu z GKS wskazane są w zaleceniach jako alternatywne terapie w przypadku opornej postaci toczniowego zapalenia nerek. Leki te powinny być podawane według następującego dawkowania: rytuksymab - 1000 mg i.v. w 1. i 15. dniu jako terapia dodana tacrolimus - 0.1 mg/kg/d, przez poziom 4-10 µg/l jako terapia dodana cyklofosfamid - 750 mg/m ² i.v., zwiększony o 250 mg na dawkę do maksymalnej dawki 1500 mg 6 razy na miesiąc, a następnie co 3 miesiące przez dodatkowe 2 lata. Dowody na zastosowanie jakiegokolwiek terapii immunosupresyjnej w opornej postaci toczniowego zapalenia nerek są słabe. Małe badania obserwacyjne dostarczyły dowodów sugerujących skuteczność rytuksymabu w leczeniu pacjentów z aktywnym toczniowym zapaleniem nerek opornym na standardową terapię immunosupresyjną. Jakkolwiek różne schematy dawkowania leku w tych obserwacyjnych badaniach utrudnia interpretację wyników. Uzupełniająca terapia takrolimusem umożliwiła osiągnięcie istotnej odpowiedzi klinicznej u pacjentów opornych na leczenie MMF. Mimo, że dla tych stosunkowo nowo wprowadzonych schematów immunosupresyjnych wykazano skuteczność niektórych przypadkach opornego LN, zastosowanie wysokich dawek cyklofosfamidu (schemat NIH) dalej może stanowić alternatywną opcję terapeutyczną w tym przypadku. (Level C).

4.2. Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych

Na potrzeby niniejszego raportu zaktualizowano wyszukiwanie wytycznych refundacyjnych przeprowadzone w trakcie prac nad raportem AOTM-OT-434-27-2013. W tym celu ponownie przeszukano strony internetowe agencji HTA od daty 1 stycznia 2014 roku. W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania aktualizującego nie odnaleziono nowych rekomendacji. Poniżej przedstawiono informacje z raportu AOTM-OT-434-27-2013.

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

- HAS – Haute Autorité de Santé;
- SMC – Scottish Medicines Consortium

- Ontario – Ministry of Health and Long-Term Care;
- CADTH – Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health;
- PTAC – Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee;
- PBAC – Pharmaceutical Benefits Advisory Committee;
- NICE – National Institute for Health and Clinical Excellence

nie odnaleziono żadnych rekomendacji dotyczących finansowania ze środków publicznych takrolimusu we wskazaniach idiopatyczny zespół nerczycowy lub toczniowe zapalenie nerek (w tym w przypadkach nietolerancji cyklosporyny lub oporności na cyklosporynę).

Należy mieć na uwadze, że w większości krajów europejskich brak jest pozytywnych list leków refundowanych we wskazaniach pozarejestacyjnych. Za zastosowanie leku w takim przypadku odpowiada lekarz, leki stosowane są w ramach badań klinicznych lub refundowane na zasadach indywidualnej zgody, po wykazaniu, że w danym stanie klinicznym nie jest możliwe zastosowanie innego leku, który jest refundowany oraz wskazaniu dowodów na skuteczność kliniczną. Ponadto, rekomendacje refundacyjne możliwe do odnalezienia na stronach agencji HTA rzadko, jeśli w ogóle, dotyczą wskazań pozarejestacyjnych – zwykle odniesienie się do takich wskazań w rekomendacji jest niemożliwe z uwarunkowań prawnych.

5. Finansowanie ze środków publicznych

5.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce

Na podstawie pozytywnej opinii Rady produkty lecznicze Prograf, Advagraf, Cidimus, Tacni, Taliximun, Tacrolimus Intas uzyskały pozytywną decyzję Ministerstwa Zdrowia o objęciu refundacją przedmiotowych wskazań. Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 21 grudnia 2012 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (...), począwszy od 1 stycznia 2013 r., leki te są dostępne dla pacjentów z idiopatycznym zespołem nerczycowym lub toczniowym zapaleniem nerek - w przypadkach nietolerancji cyklosporyny lub oporności na cyklosporynę za odpłatnością ryczałtową.

Ponadto, takrolimus uzyskał pozytywną Opinią Rady Przejrzystości (nr 2/2014 z dnia 7 stycznia 2014 r.) w sprawie zasadności dalszego finansowania w zakresie wskazań odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego (art. 40 ustawy o refundacji). Ocenianymi wskazaniami był zespół nerczycowy oraz toczniowe zapalenie nerek.

Zestawienie informacji dotyczących finansowania leków stosowanych w idiopatycznym zespole nerczycowym lub toczniowym zapaleniu nerek, sporządzone na podstawie obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia z dnia 23 grudnia 2013 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 stycznia 2014 r. przedstawiono w tabeli umieszczonej w załączniku 8.2 do niniejszego opracowania.

5.2. Stan finansowania ocenianej technologii ze środków publicznych w innych krajach

W wyniku wyszukiwania informacji o finansowaniu ocenianej technologii medycznej (w tym przeszukaniu wykazów refundacyjnych Australii – PBS i Nowej Zelandii – PHARMAC), nie odnaleziono danych na temat finansowania ze środków publicznych produktów leczniczych zawierających takrolimus w wskazaniach idiopatyczny zespół nerczycowy lub toczniowe zapalenie nerek. Odnalezione, dostępne publicznie dane sugerują finansowanie produktów leczniczych zawierających takrolimus w obrębie zarejestrowanych w danym kraju wskazań.

6. Wskazanie dowodów naukowych

6.1. Analiza kliniczna

6.1.1. Metodologia analizy klinicznej

Ocenę skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa, dokonano przy wykorzystaniu opracowania Agencji (nr AOTM-OT-434-27/2013), które w toku procesu analitycznego zostało zweryfikowane, poprawione i zaktualizowane. W celu aktualizacji opracowania wyszukiwanie z dnia 31.12.2013 r. przeprowadzono ponownie, dla okresu 31.12.2013 - 07.11.2014.

Na potrzeby identyfikacji opracowań wtórnych oraz badań pierwotnych dotyczących oceny skuteczności zastosowania takrolimusu we wskazaniach: idiopatyczny zespół nerczycowy lub toczniowe zapalenie nerek, ze szczególnym uwzględnieniem zastosowania, w przypadkach nietolerancji cyklosporyny lub oporności na cyklosporynę, przeprowadzono wyszukiwanie w następujących bazach informacji:

- PubMed (zastosowana strategia wyszukiwania – patrz załącznik 8.1)
- Cochrane Library (zastosowana strategia wyszukiwania – patrz załącznik 8.1)
- CRD - Centre for Reviews and Dissemination (zastosowano proste kwerendy: *lupus nephritis AND tacrolimus* oraz *nephrotic syndrome AND tacrolimus*).

Przy wyszukiwaniu i selekcji publikacji do włączenia, kierowano się następującymi kryteriami:

Populacja: chorzy (bez ograniczenia wiekowego) z idiopatycznym zespołem nerczycowym lub toczniowym zapaleniem nerek, ze szczególnym uwzględnieniem zastosowania, w przypadkach nietolerancji cyklosporyny lub oporności na cyklosporynę.

Interwencja: takrolimus (w postaci doustnej).

Komparator: nie ograniczono.

Punkty końcowe: nie ograniczono.

Dodatkowe ograniczenia:

Do przeglądu kwalifikowano opracowania opublikowane od 2010 roku, to jest po zakończeniu przeszukiwań baz danych na potrzeby opisanych wcześniej rekomendacji klinicznych.

Przy wyszukiwaniu nie uwzględniono ograniczenia językowego. Jakkolwiek, ze względu na ograniczenie czasowe oraz ograniczone możliwości językowe nie było możliwości przeprowadzenia przeszukiwań we wszystkich źródłach informacji wskazywanych w Wytocznych Oceny Technologii Medycznych Agencji, jak również nie było możliwości włączenia opracowań opublikowanych w języku innym niż angielski i polski.

6.1.2. Wyniki analizy klinicznej

6.1.2.1. Zespół nerczycowy

W wyniku wyszukiwania aktualizacyjnego dla opracowania (nr AOTM-OT-434-27/2013) przeprowadzonego we wskazanych bazach, po eliminacji publikacji na podstawie oceny zgodności tytułu i abstraktu z kryteriami selekcji, do dalszej oceny na podstawie pełnego tekstu zakwalifikowano jeden nowy przegląd Chen 2013 określony jako systematyczny. Łącznie z dwoma przeglądami z raportu (Hodson 2010 i Xie 2012) do analizy włączono trzy badania:

- Chen 2014 - przegląd systematyczny z metaanalizą dotyczący oceny skuteczności i bezpieczeństwa interwencji immunosupresyjnych stosowanych w zespole nerczycowym spowodowanym przez idiopatyczną nefropatię błoniastą (IMN), - **aktualizacja opracowania (nr AOTM-OT-434-27/2013)**.
- Xie 2012 przegląd dotyczący interwencji stosowanych w zespole nerczycowym spowodowanym przez idiopatyczną nefropatię błoniastą (IMN) u dorosłych populacji chińskiej,
- Hodson 2010 – przegląd systematyczny Cochrane Collaboration dotyczący interwencji stosowanych w leczeniu steroidoopornego zespołu nerczycowego u dzieci,

Poniżej przedstawiono podsumowanie kluczowych informacji z trzech ostatecznie włączonych do niniejszego opracowania przeglądów systematycznych oceniających skuteczność i bezpieczeństwo takrolimusu jako interwencji immunosupresyjnej stosowanej w leczeniu zespołu nerczycowego.

Chen 2014 - aktualizacja opracowania (nr AOTM-OT-434-27/2013).

Celem opracowania była ocena skuteczności oraz bezpieczeństwa różnych terapii immunosupresyjnych stosowanych w zespole nerczycowym spowodowanym przez histologicznie zdiagnozowaną idiopatyczną nefropatię błoniastą (IMN) u dorosłych. Ponadto próbowano zidentyfikować najlepszy terapeutyczny sposób postępowania, kiedy zacząć immunosupresję oraz czy terapia ta powinna być podawana pacjentom z wysokim ryzykiem progresji ESRD czy jedynie ograniczona do pacjentów z zaburzeniami funkcji nerek.

Publikacja Chen 2014 była aktualizacją przeglądu systematycznego Schieppati 2004. Do przeglądu włączono badania kliniczne typu RCT zidentyfikowane w specjalistycznym rejestrze Cochrane Renal Group's, w bazach: Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL), MEDLINE, EMBASE, United States National Institutes of Health Clinical Trial Registry (<http://clinicaltrials.gov/>), World Health Organization International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) (<http://apps.who.int/trialsearch/>), oraz chińskich bazach danych tj. Chinese Clinical Trial Registry (ChiCTR) (<http://www.chictr.org/en/>), China Biomedicine Database (CBM) (<http://sinomed.imicams.ac.cn/>), China National Knowledge Infrastructure (CNKI) (<http://www.cnki.net/>), China Wei Pu Database (<http://www.cqvip.com/>), China Wang Fang Database (<http://www.wanfangdata.com.cn/>), The University of Hong Kong (HKU) jak również w piśmiennictwie odnalezionych artykułów, które zostały opublikowane do czerwca 2014 r.

Głównymi punktami końcowymi ocenianymi w przeglądzie Chen 2014 były:

- łączna liczba zgonów lub liczba pacjentów osiągająca schyłkową chorobę nerek (ang. ESRD),
- liczba zgonów,
- liczba pacjentów osiągająca ESRD.
na końcu okresu *follow-up*.

Drugorzędowymi punktami końcowymi ocenianymi w przeglądzie były:

- 50% lub 100% wzrostu stężenia kreatyniny w surowicy (SCr) w stosunku do wartości początkowych w trakcie badania i po zakończeniu okresu *follow-up*,
- SCr lub GFR (zmiany w funkcjonowaniu nerek) w trakcie badania i po zakończeniu okresu *follow-up*;
- liczba całkowitych lub częściowych remisji w trakcie badania i po zakończeniu okresu *follow-up*;
- liczba częściowych remisji z redukcją proteinurii oraz podwyższeniem stężenia albumin w osoczu,
- działania niepożądane,
- proteinuria.

Dwóch autorów niezależnie wyekstrahowało dane i ilościowo je połączyło. Dla dychotomicznych punktów końcowych wyniki wyrażano jako ryzyko względne (RR) z podaniem 95% przedziału ufności (CI), a dla niedychotomicznych punktów końcowych użyto MD lub SMD. Wyniki metaanalizy oszacowano z wykorzystaniem modelu efektów losowych. Badania kliniczne z quasi-randomizacją wykluczono.

Podsumowanie wyników przeglądu

Do przeglądu włączono 39 badań (1825 pacjentów), ostatecznie 36 badań zostało włączonych do metaanalizy, ponieważ nie można było wyekstrahować danych z 2 badań, natomiast jedno badanie zostało wcześniej zakończone. Włączone badania dotyczyły następujących interwencji: kortykosteroidy, czynniki alkilujące (chlorambucil oraz cyklofosfamid), inh. kalcyneuryny (takrolimus, cyklosporyna), syrolimus,

mykofenolan mofetylu, syntetyczny hormon adrenokortykotropowy lub też rzadko opisywane: leflunomid, azatiopryna, mizorebine, MTX, lewamisol itp.

Metaanaliza 15 badań z łączną liczbą 791 pacjentów, wykazała, że ogólnie immunosupresja znacząco redukuje umieralność lub ryzyko ESRD analizowane łącznie RR = 0,58 (95%CI: 0,36 – 0,95, P= 0,03), a także ryzyko ESRD, RR = 0,55 (95%CI: 0,31 – 0,95, P= 0,03). Jednocześnie nie odnotowano istotnie statystycznych wyników zmniejszenia samej umieralności RR = 0,65 (95%CI: 0,29 – 1,44, P = 0,29).

Ponadto zaobserwowano znaczący wzrost całkowitej lub częściowej remisji (16 badań, 864 pacjentów) oraz spadek proteinurii (9 badań, 393 pacjentów), odpowiednio RR = 1,31 (95%CI: 1,01- 1,70, P= 0,04) oraz MD = -0,95 g/24h (95%CI: -1,81 – -0,09, P= 0,03) na końcu okresu *follow-up*, *średnia* – 24 miesiące (zakres 6-120 miesięcy). Odnotowano brak istotności wyników rozpatrując jedynie całkowitą remisję (15 badań, 761 pacjentów) RR = 1,59 (95%CI: 0,87- 2,88, P = 0,13) lub częściową remisję oddzielnie (15 badań, 761 pacjentów) RR = 1,16, (95%CI: 0,86 – 1,57, P= 0,33).

Terapia immunosupresyjna znacząco redukuje ryzyko 100% podwyższenia SCr (8 badań, 409 pacjentów): RR = 0,42 (95%CI: 0,26 – 0,67, P = 0,0003) oraz ryzyko 50% wzrostu SCr (8 badań, 414 pacjentów) RR = 0,52 (95%CI: 0,33 – 0,81, P = 0,004) a także wzrost GFR (8 badań, 287 pacjentów): MD 9,77 mL/min/1,73 m², 95% CI 3,92 – 15,62 (P = 0,001).

Rozpatrując każdą grupę leków oddzielnie, wówczas jedynie dla środków alkilujących tj. chlorambucil i cyklofosfamid (z lub bez kortykosteroidami) wykazano istotną przewagę w zakresie I rzędowych punktów końcowych nad interwencją porównywaną, którą jest (w zależności od badania): brak aktywnego leczenia, ACEi lub kortykosteroidy.

Wyniki dotyczące TAC w zakresie I rzędowych PK (umieralność lub ESRD analizując łącznie a także oddzielnie) są nieistotne statystycznie. Dla niektórych II rzędowych punktów końcowych wykazano istotność dla tego związku, należą do nich:

- całkowita lub częściowa remisja objawów nerkowych TAC versus placebo/brak leczenia w 6 msc RR= 4,29 [1,41, 13,04], w 12 msc RR= 3,31 [1,47, 7,47], w18 msc RR= 2,91 [1,41, 6,00] (wobec środków alkilujących nie wykazano istotności statystycznej);
- redukcja proteinurii (podobnie jak hormon adrenokortykotropowy) takrolimus vs inne leczenie MD= -1,06 g/24h, [-1,66 – -0,47] (P= 0,0004) po zakończeniu okresu follow-up (9-18 msc);

Natomiast dla pozostałych II rzędowych PK tj. 50% wzrost stężenia kreatyniny, zmiany GFR w 12 msc wobec innego leczenia (w tym środków alkilujących) nie wykazano istotności statystycznej.

Jednak badania dotyczące takrolimusu (oraz mykofenolanu mofetylu, mizorebine, azatiopryny, hormonu adrenokortykotropowego) są nadal zbyt rzadkie by dostarczyć ostatecznego wniosku.

Badania o wysokiej jakości włączone do przeglądu były o relatywnie małej liczebności, wiele z nich nie miało odpowiednio długiego okresu *follow-up* (min 6 miesięcy) oraz mocy by ocenić predefiniowane punkty końcowe, co ograniczyło możliwości przeprowadzenia metaanalizy. Cyklosporyna oraz takrolimus rekomendowane są przez KIDGO 2012, obok kortykosteroidów oraz cyklofosfamidu, jako alternatywna terapia u dorosłych z IMN w zespole nerczycowym.

Xie 2012

Celem opracowania była ocena skuteczności oraz bezpieczeństwa różnych terapii immunosupresyjnych stosowanych w zespole nerczycowym spowodowanym przez idiopatyczną nefropatię błoniastą (IMN) u dorosłych populacji chińskiej.

Przegląd systematyczny oparto na badaniach klinicznych typu RCT opublikowanych przed grudniem 2011 roku, zidentyfikowanych w wyniku wyszukiwania w bazach PubMed, EMBASE, Cochrane Library and wanfang, weipu, qinghuatongfang, jak również weryfikacji referencji podanych w podręcznikach nefrologicznych, oraz przeglądach.

Do przeglądu kwalifikowano badania RCT porównujące zastosowanie wszelkich immunosupresyjnych leków u dorosłych chińczyków (w wieku od 16 lat) z idiopatyczną (pierwotną) nefropatią błoniastą z zespołem nerczycowym, potwierdzoną biopsją.

Podsumowanie wyników przeglądu

Do przeglądu włączono ostatecznie 17 badań (696 pacjentów): 6 badań porównywało MMF z lekami alkilującymi (5 - z cyklofosfamidem, 1 - z chlorambucylem), 7 badań porównywało inhibitory kalcyneuryny (CNI) z cyklofosfamidem (CYC), 3 badania porównywały leflunomid z cyklofosfamidem, 1 badanie porównywało leflunomid z takrolimusem (TAC).

Spośród 7 badań porównujących skuteczność i bezpieczeństwo inhibitorów kalcyneuryny z cyklofosfamidem (282 chińskich pacjentów), 5 badań (166 pacjentów) oceniało skuteczność takrolimusu, 2 badania (116 pacjentów) – cyklosporyny. Metaanaliza wyników badań wykazała istotnie statystycznie wyższy odsetek pacjentów osiągających indukcję remisji przy terapii CNI w porównaniu do CYC, odpowiednio RR= 1,61 (95%CI: 1,13 – 2,30, p=0,008) dla remisji całkowitej oraz RR = 1,29 (95%CI: 1,09 – 1,52, p = 0,003) dla remisji całkowitej lub częściowej.

Włączone do przeglądu badania porównujące TAC i CYC różniły się czasem trwania – i trwały od 6 do 24 miesięcy. Takrolimus podawany był w dawce początkowej 0,1 mg/kg/d i dostosowany do stężenia we krwi na poziomie 5 - 10 ng/mL przez pierwszy okres (najczęściej 6 miesięcy), a następnie ograniczany. Metaanaliza wykazała więcej indukcji remisji (całkowitej oraz całkowitej lub częściowej) w przypadku takrolimusu w porównaniu do cyklofosfamidu, odpowiednio RR 1,75, 95% CI 1,12 – 2,72 (P= 0,01) dla remisji całkowitej oraz RR=1,22, 95% CI 1,00 – 1,48 (P= 0,01) - dla remisji całkowitej lub częściowej z obniżeniem proteinurii (WMD 1,12, 95% CI 0,53 -1,71).

Hodson 2010

Celem opracowania była ocena korzyści oraz ryzyka interwencji stosowanych w leczeniu steroidoopornego zespołu nerczycowego (SRNS) u dzieci.

Przegląd systematyczny oparto na badaniach klinicznych typu RCT zidentyfikowanych w specjalistycznym rejestrze Cochrane Renal Group's, w bazach: Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL), MEDLINE, EMBASE oraz piśmiennictwie odnalezionych artykułów.

Do przeglądu kwalifikowano badania kliniczne z grupą kontrolną z randomizacją lub quasi-randomizacją jeśli porównywały zastosowanie różnych immunosupresyjnych lub nieimmunosupresyjnych leków z placebo, prednizonem lub innym lekiem, stosowanymi doustnie lub parenteralnie u dzieci z SRNS.

Głównymi punktami końcowymi ocenianymi w przeglądzie Hodson 2010 były:

- liczba całkowitych remisji w trakcie i po leczeniu;
- liczba częściowych remisji z redukcją proteinurii oraz podwyższeniem stężenia albumin w osoczu,
- liczba osiągająca Schyłkową chorobą nerek (ESRD).

Drugorzędowymi punktami końcowymi ocenianymi w przeglądzie były:

- zmiany w funkcjonowaniu nerek (stężenie kreatyniny w osoczu – SCr; klirens kreatyniny - CrCl),
- działania niepożądane terapii,
- czas trwania remisji lub częściowej remisji,
- redukcja proteinurii.

Dwóch autorów niezależnie przeprowadziło wyszukiwanie literatury, oceniło zgodność opracowań względem kryteriów kwalifikacji do przeglądu, oceniło ich jakość i wyekstrahowało dane. Dla dychotomicznych punktów końcowych wyniki wyrażano jako ryzyko względne (RR) z podaniem 95% przedziału ufności (CI). Wyniki metaanalizy oszacowano z wykorzystaniem modelu efektów losowych.

Podsumowanie wyników przeglądu

Do przeglądu włączono 14 badań RCT (449 dzieci). W odniesieniu do ocenianych w przeglądzie terapii immunosupresyjnych, cyklosporyna w porównaniu do placebo lub braku leczenia istotnie statystycznie zwiększyła liczbę dzieci osiągających całkowitą remisję (3 badania, 49 dzieci: RR 7,66, 95% CI 1,06 – 55,34). Cyklosporyna okazała się również skuteczniejsza w osiąganiu całkowitej lub częściowej remisji w porównaniu do dożylnie stosowanego cyklofosfamidu (1 badanie, 32 dzieci: RR 3,40, 95% CI 1,12 – 10,28). Nie stwierdzono istotnej statystycznie różnicy w liczbie dzieci osiągającej całkowitą remisję w przypadku: doustnie stosowanego CYC z prednizonem w porównaniu do samego prednizolonu (2 badania, 91 dzieci: RR 1,06, 95% CI 0,61 – 1,87), dożylnie stosowanego CYC w porównaniu do CYC stosowanego doustnie (1 badanie, 11 dzieci: RR 3,13, 95% CI 0,81 – 12,06), dożylnie stosowanego CYC w porównaniu do CYC stosowanego doustnie w skojarzeniu z dożylnie podawanym deksametazonem (1 badanie, 49 dzieci: RR

1,13, 95% CI 0,65 - 1,96), takrolimusu w porównaniu do cyklosporyny (1 badanie, 41 dzieci: RR 0,86, 95% CI 0,44 – 1,66), czy azatiopryny z prednizonem w porównaniu do samego prednizonu (1 badanie, 31 dzieci: RR 0,94, 95% CI 0,15 – 5,84). W przeglądzie nie zidentyfikowano badań porównujących zastosowania wysokich dawek GKS i cyklosporyny z monoterapiami, placebo czy brakiem leczenia.

Badania włączone do przeglądu były małe, często niskiej jakości i dotyczyły wielu różnych schematów terapeutycznych, co ograniczyło możliwości przeprowadzenia metaanalizy. Jakość danych dla każdego z punktów końcowych każdego ze schematów została uznana za niską lub bardzo niską ze względu na małą liczbę pacjentów, często w pojedynczych badaniach dla danego porównania.

Tylko jedno z włączonych do przeglądu badań dotyczyło zastosowania takrolimusu w analizowanym w przeglądzie wskazaniu - *Choudhry 2009*. Badanie to przeprowadzone było na grupie 41 dzieci z SRNS, które zostały losowo przydzielone do grupy otrzymującej takrolimus albo cyklosporynę.

Badanie Choudhry było przeprowadzone w jednym ośrodku referencyjnym w Indiach w latach 2005 – 2007. Do badania kwalifikowano dzieci w wieku 1-18 lat z idiopatycznym steroidoopornym zespołem nerczycowym oraz opisem nerek sugerującym chorobę przebiegającą jako zmiana minimalna (MCD), mesangialno rozplamowe kłębuszkowe zapalenie nerek (MesPGN), czy ogniskowe szkliwienie kłębuszków (FSGS). Zespół nerczycowy wtórny do błoniasto-rozplamowego kłębuszkowego zapalenia nerek lub błoniastej nefropatii było jednym z kryteriów wykluczenia z badania.

Grupy w badaniu były porównywalne pod względem cech klinicznych, laboratoryjnych i histologicznych. W sumie 17 pacjentów (10 z TAC i 7 z CsA) było wcześniej leczonych bez powodzenia doustnym lub dożylnym cyklofosfamidem (n=14), dożylnym metylprednizonem lub deksametazonem (n=8), oraz mykofenolanem mofetylu (n=1).

Leczenie TAC rozpoczynano od średniej dziennej dawki 0,12 mg/kg (95% CI, 0,11 – 0,13; zakres 0,1 – 0,16 mg/kg), a leczenie CsA od średniej dziennej dawki 5,02 mg/kg (95% CI, 4,91 – 5,13; zakres 4,7 – 5,5 mg/kg). Odpowiednia dawka na koniec 12 miesięcznego leczenia wynosiła odpowiednio dla TAC: 0,10 mg/kg/d (95% CI, 0,09 – 0,11; zakres od 0,05 do 0,15 mg/kg/d) oraz dla CsA 4,07 mg/kg/d (95% CI, 3,60 – 4,54; zakres 2,5 do 5,5 mg/kg/d).

Średnie najmniejsze skuteczne stężenia (trough levels) dla TAC i CsA po 2 tygodniach od rozpoczęcia leczenia wynosiły odpowiednio 4,6 ng/mL (95% CI, 3,9 – 5,3; zakres, 2,4 do 8,1 ng/mL) oraz 124,8 ng/mL (95% CI, 105,7 – 143,8; zakres, 66 do 231 ng/mL).

W tabeli poniżej zestawiono dane dotyczące skuteczności takrolimusu w porównaniu do cyklosporyny w badaniu Choudhry 2009 na podstawie przeglądu Hodson 2010.

Tabela 14. Skuteczności takrolimusu w porównaniu do cyklosporyny

Punkt końcowy	Okres obserwacji	Takrolimus [N=21]			Cyklosporyna [N=20]			RR [95% CI]
		n	N	%	n	N	%	
Całkowita remisja	6 miesięcy	9	21	42,9	10	20	50	0,86 [0,44, 1,66]
	12 miesięcy	10	21	47,6	11	20	55	0,87 [0,48, 1,58]
Częściowa remisja	6 miesięcy	9	21	42,9	6	20	30	1,43 [0,62, 3,28]
	12 miesięcy	8	21	38,1	4	20	20	1,90 [0,68, 5,35]
Częściowa lub całkowita remisja	6 miesięcy	18	21	85,7	16	20	80	1,07 [0,81, 1,42]
	12 miesięcy	18	21	85,7	15	20	75	1,14 [0,84, 1,55]
Nawrót po częściowej lub całkowitej remisji	Nd	2	18	42,9	8	16	50	0,22 [0,06, 0,90]

Po 6 miesiącach terapii **nie stwierdzono istotnej statystycznie różnicy między takrolimusem i cyklosporyną** w liczbie dzieci osiągających całkowitą remisję (43% vs 50%; RR 0,86, 95% CI 0,44 – 1,66), częściową remisję (43% vs 30%; RR 1,43, 95% CI 0,62 to 3,28) czy całkowitą lub częściową remisję (86% vs 80%; RR 1,07, 95% CI 0,81 to 1,42). Podobnie, nie stwierdzono istotnej statystycznie różnicy w tych wynikach po 12 miesiącach leczenia.

U dzieci leczonych takrolimusem statystycznie istotnie rzadziej w porównaniu do CsA występował nawrót choroby (RR 0,22 95% CI 0,06 - 0,90). Spośród dzieci, u których wystąpił nawrót zespołu nerczycowego odpowiedź na podane GKS występowała częściej w grupie leczonej takrolimusem.

W analizie przeprowadzonej post hoc nie stwierdzono istotnej statystycznie różnicy między TAC i CsA w liczbie dzieci z wczesnym brakiem odpowiedzi (initial non-response) na GKS oraz późnym brakiem odpowiedzi (late non-response) na GKS osiągających całkowitą remisję, czy całkowitą lub częściową remisję.

Jakość dowodów ze względu na małą liczbę pacjentów w badaniu, przeprowadzonym w jednym ośrodku została uznana przez autorów przeglądu za niską.

Dodatkowe źródła – badania pierwotne

W wyniku wyszukiwania dowodów naukowych na potrzeby niniejszej oceny zidentyfikowano dodatkowe wieloośrodkowe badanie kliniczne z randomizacją spełniające określone kryteria kwalifikacji - *Gulati 2012*, opublikowane w 2012 roku - tj. po zakończeniu wyszukiwania na potrzeby włączonych do niniejszego opracowania wytycznych oraz przeglądów systematycznych.

Gulati 2012

Badanie Gulati 2012 porównywało skuteczność takrolimusu z dożylnym cyklofosfamidem w skojarzeniu z prednizolonem w indukowaniu remisji u pacjentów pediatrycznych ze steroidoopornym zespołem nerczycowym. Do badania kwalifikowały się dzieci w wieku 2-16 lat z nowo-zdiagnozowaną wczesną lub późną steroidoopornością zespołu nerczycowego oraz histologicznych cechach sugerujących minimalną zmianę w kłębuszkach nerkowych (MCD), ogniskowe szkliwienie kłębuszków (FSGS) oraz mesangialno-rozplamowe kłębuszkowe zapalenie nerek (MesPGN). Mając na uwadze wskazanie refundacyjne będące przedmiotem rozważań niniejszej oceny – zawężone do przypadków nietolerancji lub oporności na cyklosporynę należy podkreślić, że wcześniejsze stosowanie cyklofosfamidu lub inhibitorów kalcyneuryny było kryterium wykluczenia z badania.

Pacjenci (N= 131) randomizowani byli do grupy otrzymującej przez 12 miesięcy TAC (N=66) lub do grupy otrzymującej 6-miesięcy infuzje CYC i.v. (N= 65). W obu grupach pacjenci dostawali dodatkowo podobny schemat terapii prednizolonem.

Główny punkt końcowy - odsetek całkowitej lub częściowej remisji w 6 miesiącu, był istotnie statystycznie wyższy w grupie dzieci leczonych TAC (82,5%) w porównaniu do CYC i.v. (54,1%) $p < 0,001$. Również odsetek całkowitej remisji był w grupie TAC istotnie wyższy (52,4%) w porównaniu do CYC i.v. (14,8%) $p=0,001$.

Pacjenci otrzymujący TAC wykazywali większe w porównaniu do CYC prawdopodobieństwo osiągnięcia całkowitej lub częściowej remisji (log-rank $P < 0.001$; hazard ratio (HR) 2,64; 95% CI: 1,67–4,19; $P < 0.001$).

Średni czas do osiągnięcia remisji wynosił 3.5 ± 1.7 miesięcy dla TAC i 4.5 ± 1.7 miesięcy dla CYC. Analiza podgrup wykazała, że prawdopodobieństwo remisji było wyższe z minimalną zmianą w kłębuszkach nerkowych (HR 1,74; 95% CI 1,08 – 2,80, $P=0,02$) w porównaniu do FSGS i MesPGN. Inne cechy nie wpływały na wynik. Przewaga takrolimusu w odniesieniu do osiągania remisji została utrzymana po dostosowaniu oszacowań względem typu oporności i typu histopatologicznego (adjusted HR 2,61; 95% CI 1,59–4,26, $P < 0,001$).

Z 80 pacjentów z całkowitą lub częściową remisją w 6 miesiącu leczenia, remisja była podtrzymana u większej liczby pacjentów otrzymujących TAC (73.1%) w porównaniu do CYC (42.9%; $P=0.002$). Wszyscy pacjenci, którzy osiągnęli remisję (TAC n=33; CYC n=9) wykazywali korzystny efekt (podtrzymana remisja lub choroba wrażliwa na terapię GKS) w 12 miesiącu terapii. Z 38 pacjentów z częściową remisją (TAC n=19; CYC n=19), 22 miało niefrotyczną proteinurię, 12 wykazywało korzystny efekt, 3 miało nawrót oporności na GKS, a u jednego nastąpiło obniżenie GFR. Szansa na korzystny efekt w 12 miesiącu terapii była większa u leczonych takrolimusem (OR = 3,33; 95%CI 1,24–8,90, $P=0,016$).

W porównaniu do cyklofosfamidu 3 pacjentów wymagało terapii TAC aby osiągnąć 1 dodatkową remisję. Tym samym w opinii autorów badania takrolimus w skojarzeniu z prednizolonem jest skuteczny, bezpieczny i preferowany względem CYC jako terapia indukująca w przypadku pacjentów ze steroidoopornym zespołem nerczycowym.

6.1.2.2. Toczniowe zapalenie nerek

W wyniku wyszukiwania aktualizacyjnego dla opracowania (nr AOTM-OT-434-27/2013) przeprowadzonego we wskazanych bazach, po eliminacji publikacji na podstawie oceny zgodności tytułu i abstraktu z kryteriami selekcji, do dalszej oceny na podstawie pełnego tekstu zakwalifikowano dwa nowe przeglądy Tian 2014 oraz

Min Yang 2014 określony jako systematyczny. Łącznie z dwoma przeglądami z raportu (Henderson 2012 i Deng 2012) do analizy włączono cztery badania:

- Tian 2014 - przegląd systematyczny z metaanalizą sieciową dotyczący immunosupresyjnej terapii w indukcyjnym leczeniu proliferacyjnego toczniowego zapalenia nerek - **aktualizacja opracowania (nr AOTM-OT-434-27/2013)**,
- Min Yang 2014 - przegląd systematyczny z metaanalizą oceniający inhibitory kalcyneuryny, jako uzasadniona alternatywa dla cyklofosfamidu w indukcyjnym leczeniu aktywnego toczniowego zapalenia nerek - **aktualizacja opracowania (nr AOTM-OT-434-27/2013)**,
- Henderson 2012 - dotyczący oceny korzyści oraz ryzyka terapii immunosupresyjnych (w tym takrolimusu), stosowanych w leczeniu proliferacyjnego toczniowego zapalenia nerek, potwierdzonego w biopsji nerki,
- Deng 2012 – poświęcony metaanalizie badań RCT porównujących takrolimus (podawany doustnie i/lub dożylnie) z dożylnie stosowanym cyklofosfamidem w ramach terapii indukcyjnej toczniowego zapalenia nerek.

Poniżej przedstawiono podsumowanie kluczowych informacji z czterech ostatecznie włączonych do niniejszego opracowania przeglądów systematycznych oceniających skuteczność i bezpieczeństwo takrolimusu jako interwencji immunosupresyjnej stosowanej w toczniowego zapalenia nerek.

Tian 2014 - aktualizacja opracowania (nr AOTM-OT-434-27/2013)

Celem przeglądu była ocena najskuteczniejszej immunosupresyjnej terapii (CYC, AZA, MMF, TAC) w indukcyjnym leczeniu proliferacyjnego toczniowego zapalenia nerek (PLN) w oparciu o remisję objawów nerkowych.

Ocenianym punktem końcowym był odsetek pacjentów z remisją objawów nerkowych w 6 msc, który zdefiniowano i podzielono odpowiednio na:

- I rzędowy – remisja SCr (normalizacja stężenia kreatyniny w surowicy – SCr, lub 15% rozrzut od normy, który wynosi SCr <132 $\mu\text{mol/l}$),
- II rzędowy – remisja proteinurii (prU <0,5 g/dz/1,73 m²).

Na potrzeby przeglądu przeprowadzono wyszukiwanie w Medline (1946 – lipiec 2012) oraz Embase (1947 - połowa 2012 r.).

Do przeglądu kwalifikowano badania RCT porównujące różne terapie immunosupresyjne w leczeniu indukcyjnym potwierdzonym w biopsji PLN (wg *WHO Classification* - III, IV lub II/V, IV/V stadium) w populacji pediatrycznej oraz dorosłej. Przeprowadzono metaanalizę sieciową (Bayesian).

Podsumowanie wyników

Do przeglądu włączono 12 badań RCT w tym 4 oceniające m.in. TAC (Chen 2011, Li 2012, Miyasaka 2009, Ren 2007). Na etapie pojedynczych badań dot. stężenia kreatyniny w surowicy TAC oraz MMF nie wykazano istotności statystycznej w stosunku do CYC. dnośnie do remisji proteinurii również TAC i MMF nie wykazano istotnej statystycznie przewagi nad CYC. Ponadto TAC jest skuteczniejszy od prednizolonu.

W odniesieniu do indukcji remisji SCr w 6 msc dla MMF vs CYC OR= 1,70 (0,51; 6,87), TAC vs CYC OR= 2,16 (0,38; 13,36) oraz dla TAC vs MMF OR= 1,25 (0,13; 10,51) nie osiągnięto istotności statystycznej. Dla remisji proteinurii dla MMF vs CYC OR= 1,46 (0,81; 3,04), dla TAC vs CYC OR= 1,96 (0,80; 5,11), TAC vs MMF OR= 1,34 (0,43; 3,90), TAC vs prednizolon OR= 5,57 (0,58; 53,11), wyniki również były nieistotne statystycznie.

W wyniku przeprowadzonej metaanalizy wynika, że prawdopodobieństwo, z jakim dany związek będzie indukował remisję stężenia kreatyniny w surowicy (SCr) w 6 msc wynosi odpowiednio dla: TAC 56% (19%; 88%), MMF 51% (23%; 79%); CYC 37% (28%; 47%). Można wnioskować, że TAC najprawdopodobniej (59%) jest najskuteczniejszy w indukcji remisji SCr w 6 msc, następnie MMF a później CYC. Można zauważyć, że MMF oraz TAC mają podobne prawdopodobieństwo oraz ich zakres niepewności istotnie się nakłada. Natomiast prawdopodobieństwo z jakim dany związek powoduje remisję proteinurii, II rzędowego PK, wynosi dla: TAC 41% (23%; 63%), MMF 34% (23%; 50%), CYC 26% (20%; 32%), AZA 10% (1%; 55%), prednizolonu 11% (2%; 38%). W wyniku przeprowadzenia analizy wrażliwości nie okazał się przeważający nad pozostałymi.

Jak podkreślili autorzy przeglądu, okazało się, że TAC oraz MMF mogą być skuteczniejsze w stosunku do CYC oraz AZA w leczeniu indukcyjnym PLN dla obu wybranych punktów końcowych, jednak dane nie były wystarczające by dać ostateczny wniosek.

Obecnie brak jest wystarczających dowodów by określić, które z tych interwencji jest najskuteczniejsza. Ogólne prawdopodobieństwo remisji objawów nerkowych wynosi 50% lub mniej w 6 msc.

Autorzy opracowania zwrócili uwagę na szereg ograniczeń przeprowadzonej metaanalizy. Po pierwsze, wszyscy uczestnicy włączonych badań dot. TAC byli Chińczykami lub Japończykami, tym samym skuteczność takrolimusu w leczeniu toczniowego zapalenia nerek u pacjentów innej rasy i niewiadomo czy można otrzymane wyniki uogólnić w stosunku do innych populacji. Po drugie, istnieje ryzyko wystąpienia błędu systematycznego (ang. *bias*) z powodu różnorodności populacji włączonych badań, w odniesieniu do stopnia stanu chorych. Ponadto włączonych do przeglądu badań było niewiele o małej liczebności (wyj. dla MMF oraz CYC). Nie zawsze każde badanie zawierało wyniki dla obu definiowanych punktów końcowych (remisja SCr oraz remisja proteinurii). Po trzecie, chociaż badania były podobne pod względem charakterystyki wyjściowej pacjentów, schematów leczenia, czasu trwania leczenia, stwierdzono kilka niejednorodnych cech klinicznych jak stopień LN, definicje remisji, które mogą zaburzać wyniki metaanalizy. Ostatecznie, większość włączonych badań nie posiadała wystarczająco (6 miesięcy) długich okresów terapii indukcyjnej by zaindukować remisję objawów nerkowych. Nie odnaleziono wystarczających danych z badań klinicznych by ocenić efektywność tych leków w populacji pediatrycznej.

Z tego powodu w chwili obecnej brak jest wystarczających dowodów, które dawałyby pewność nt. ustalenia, która z ocenianych terapii immunosupresyjnych posiada najwyższe prawdopodobieństwo indukowania remisji objawów nerkowych u pacjentów z toczniowym zapaleniem nerek.

Min Yang 2014 - aktualizacja opracowania (nr AOTM-OT-434-27/2013)

Celem opracowania była ocena skuteczności klinicznej inhibitorów kalcyneuryny (cyklosporyna oraz takrolimus) w porównaniu do cyklofosfamidu w leczeniu aktywnego toczniowego zapalenia nerek, potwierdzonego w biopsji nerki, u dorosłych pacjentów.

Na potrzeby przeglądu, kwiecień 2013 roku przeprowadzono wyszukiwanie w PubMed, Cochrane Library oraz Ovid database.

Do przeglądu kwalifikowano badania kliniczne z grupą kontrolną z randomizacją lub prospektywne badanie kohortowe lub też badanie kliniczne kontrolne porównujące takrolimus lub cyklosporynę z cyklofosfamidem w leczeniu indukcyjnym potwierdzonym w biopsji toczniowym zapaleniu nerek z klasą III, IV, V toczniowego zapalenia nerek.

Głównymi punktami końcowymi ocenianymi w przeglądzie Min Yang 2014 były:

- liczba pacjentów doświadczających całkowitej remisji w 6 msc lub po zakończeniu leczenia indukcyjnego;
- liczba pacjentów doświadczających częściowej remisji w 6 msc lub po zakończeniu leczenia indukcyjnego;
- liczba pacjentów osiągających „totalną” remisję, definiowaną, jako wystąpienie całkowitej lub częściowej remisji objawów nerkowych.

Drugorzędowym punktem końcowym było ryzyko wystąpienia działań niepożądanych opisane RR (w tym infekcje, objawy żołądkowe, przejściowy wzrost SCr, zaburzenia stężenia glukozy, nieregularne miesiączkowanie, leukopenia, zaburzenia wątroby).

Dwóch autorów niezależnie przeprowadziło selekcję literatury, oceniło zgodność opracowań względem kryteriów kwalifikacji do przeglądu, oceniło ich jakość i wyekstrahowało dane. Dla dychotomicznych punktów końcowych wyniki wyrażano jako ryzyko względne (RR) z podaniem 95% przedziału ufności (CI). Wyniki metaanalizy oszacowano z wykorzystaniem modelu efektów stałych (Mantel-Haenszel).

Podsumowanie wyników

Do przeglądu włączono 6 badań kontrolnych obejmujących w sumie 265 uczestników. Z tego 4 badania dotyczące takrolimusu (Chen 2011, Wang 2012, Li 2012, Szeto 2008), a 2 badania cyklosporyny.

Podsumowując, inhibitory kalcyneuryny są skuteczniejsze w porównaniu do cyklofosfamidu powodując wyższą całkowitą remisję (RR= 1,56, 95% CI: 1,14 - 2,15, P= 0,006) oraz wyższą całkowitą odpowiedź (ang. *total remission*) (RR= 1,23 95% CI: 1,07 - 1,42; P= 0,004). Stąd można wnioskować że inh. kalcyneuryny mogą być uzasadnioną alternatywą dla cyklofosfamidu w leczeniu indukcyjnym aktywnego

toczniowego zapalenia nerek. Jednakże, dla częściowej remisji nie uzyskano istotnej różnicy między inh. kalcyneuryny a cyklofosfamidem. Jednocześnie wykazano, że takrolimus wykazywał korzystniejsze wyniki w stosunku do cyklosporyny.

Kiedy rozpatrywano wyniki jedynie dla takrolimusu okazało się, że wykazuje on lepszą odpowiedź, wyższy współczynnik indukcji remisji oraz niższe ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych w stosunku do CYC niż rozpatrując wyniki łącznie dla obu inh. kalcyneuryny. Nie wykazano wyższości CsA nad CYC.

Jakość włączonych badań RCT w skali Jadad mieściła się w zakresie 2 - 4, tylko jedno badanie było wysokiej jakości (Chen 2011 - 4/5 pkt), a dla badań bez randomizacji wynosił od 5 do 8 gwiazdek w skali NOS. Wyniki badań należy interpretować z ostrożnością z powodu małej liczby włączonych badań eksperymentalnych, w tym małej liczby badań RCT (n= 4).

Henderson 2012

Opracowanie Henderson 2012 stanowi aktualizację wcześniejszej wersji przeglądu systematycznego. Celem opracowania była ocena korzyści oraz ryzyka terapii immunosupresyjnych stosowanych w leczeniu proliferacyjnego toczniowego zapalenia nerek, potwierdzonego w biopsji nerki.

Na potrzeby aktualizacji przeglądu, 15 maja 2012 roku przeprowadzono wyszukiwanie w specjalistycznym rejestrze Cochrane Renal Group.

Do przeglądu kwalifikowano badania kliniczne z grupą kontrolną z randomizacją lub quasi-randomizacją porównujące wszelkie immunosupresyjne terapie stosowane w potwierdzonym w biopsji toczniowym zapaleniu nerek zarówno u dorosłych jak i dzieci z klasą III, IV, V +III and V + IV toczniowego zapalenia nerek.

Dwóch autorów niezależnie przeprowadziło selekcję literatury, oceniło zgodność opracowań względem kryteriów kwalifikacji do przeglądu, oceniło ich jakość i wyekstrahowało dane. Dla dychotomicznych punktów końcowych wyniki wyrażano jako ryzyko względne (RR) z podaniem 95% przedziału ufności (CI). Wyniki metaanalizy oszacowano z wykorzystaniem modelu efektów losowych.

Podsumowanie wyników

W sumie do przeglądu włączono 50 badań RCT obejmujących w sumie 2846 uczestników. Z tego 45 badań (2559 pacjentów) badało indukcję remisji, a 6 badań (514 uczestników) – podtrzymanie remisji.

W porównaniu z dożylnym cyklofosfamidem, MMF był równie skuteczny w osiągnięciu stabilnej funkcji nerek (5 badań, 523 uczestników: RR=1.05, 95% CI 0.94 - 1.18) oraz całkowitej remisji proteinurii (6 badań, 686 uczestników: RR=1.16, 95% CI 0.85 - 1.58). Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w śmiertelności (7 badań, 710 pacjentów: RR=1.02, 95% CI 0.52 - 1.98), czy infekcjach (6 badań, 683 uczestników: RR=1.11, 95% CI 0.74 - 1.68). W grupie MMF obserwowano istotną statystycznie redukcję w niewydolności jajników (2 badania, 498 uczestników: RR=0.15, 95% CI 0.03 - 0.80) i alopecji (2 badań, 522 uczestników: RR 0.22, 95% CI 0.06 - 0.86). W terapii podtrzymującej, ryzyko nawrotu choroby (3 badania, 371 uczestników: RR 1.83, 95% CI 1.24 - 2.71) było istotnie większe w przypadku terapii azatiopryną niż MMF. W przeglądzie porównywano również wiele innych interwencji (w tym takrolimus), ale niewiele było dostępnych wyników. Jakość włączonych do przeglądu badań była zróżnicowana. Walidacja wewnętrzna projektu, przeprowadzenia i analizy danych badań włączonych do przeglądu była utrudniona w przypadku niektórych badań ze względu na pominięcie w ich opisie ważnych szczegółów dotyczących metodologii. Żadne z badań nie przedstawiło w sposób właściwy wszystkich domen oceny ryzyka błędu systematycznego, tym samym elementy błędu mogą być obecne.

Jak podkreślili autorzy przeglądu, podobnie jak w przypadku rytuksymabu i cyklosporyny, skuteczność i bezpieczeństwo takrolimusu oceniane były w małych badaniach z niespójnym raportowaniem wyników, tym samym uniemożliwiając ich włączenie do syntezy danych. Kliniczna rola tych terapii pozostaje niejasna i uzasadnia zachowanie ostrożności.

Wśród porównań wielu interwencji, 3 porównania dotyczyły oceny takrolimusu. Porównania te obejmowały porównanie:

- Terapii skojarzonej MMF z takrolimusem i GKS względem cyklofosfamidu w skojarzeniu z GKS (1 badanie; 40 uczestników - Bao 2008),
- MMF w skojarzeniu z GKS względem takrolimusu w skojarzeniu z GKS (2 badania, 149 uczestników; Li 2009b; Mok 2009),
- cyklofosfamidu w skojarzeniu z GKS takrolimusu w skojarzeniu z GKS (3 badania, 138 uczestników; Chen 2011; Hong 2007; Li 2009b).

Porównanie MMF + takrolimus + GKS vs dożylny cyklofosfamid + GKS

W porównaniu z dożylnie podawanym cyklofosfamidem, przy terapii MMF w skojarzeniu z takrolimusem odnotowywano istotnie statystyczny wzrost w następujących punktach końcowych:

- liczbie pacjentów osiągających stabilną funkcję nerek (1 badanie, 40 uczestników): RR = 1,73, 95% CI: 1,15 – 2,60);
- całkowitej remisji (1 badanie, 40 uczestników): RR = 4,33, 95%CI: 1,45 – 12,91;
- całkowitej remisji proteinurii (1 badanie, 40 uczestników): RR = 4,33, 95% CI: 1,45 – 12,91.

Dobowa proteinuria była istotnie statystycznie niższa wśród pacjentów leczonych MMF+TAC (1 badanie, 40 uczestników) w porównaniu do CYC i.v.: MD = - 5,89, 95%CI -7,01 – -4,77.

Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic między terapią skojarzoną MMF + TAC w porównaniu do dożylnego CYC w odniesieniu do częściowej remisji objawów nerkowych (ang. *renal remission*), czy częściowej remisji proteinurii.

Porównanie MMF + GKS vs takrolimus + GKS

W żadnym z ocenianych punktów końcowych skuteczności nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic dla porównania mykofenolanu mofetylu z takrolimusem stosowanych w skojarzeniach z glikokortykosteroidami, w tym:

- całkowitej remisji objawów nerkowych (2 badania, 109 uczestników);
- całkowitej lub częściowej remisji objawów nerkowych (2 badania, 130 uczestników);
- całkowitej remisji proteinurii (1 badanie, 40 uczestników);
- nawrotu choroby (1 badanie, 90 uczestników);
- stabilnej funkcji nerek (1 badanie, 40 uczestników);
- dobowej proteinurii (1 badanie, 40 uczestników);
- schyłkowej niewydolności nerek (1 badanie, 90 uczestników);

Zaobserwowano różnice między badaniami w oszacowaniach efektu całkowitej remisji objawów nerkowych. Z podanych w badaniach danych dotyczących demografii i interwencji, potencjalny powód heterogeniczności nie jest jasny.

Porównanie cyklofosfamid vs takrolimus

Porównując cyklofosfamid do takrolimusu nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w śmiertelności; stabilnej funkcji nerek; ciężkich infekcjach; niewydolności jajników; alopecji; zaburzeniach żołądkowo-jelitowych; leukopenii, całkowitej remisji objawów nerkowych, częściowej remisji objawów nerkowych; całkowitej remisji proteinurii, czy dobowej proteinurii.

Deng 2012

Celem opracowania było przeprowadzenie metaanalizy badań RCT w celu oceny skuteczności i bezpieczeństwa takrolimusu (podawanego doustnie i/lub dożylnie) oraz dożylnie stosowanego cyklofosfamidu w terapii indukcyjnej toczniowego zapalenia nerek.

Przegląd systematyczny oparto na badaniach klinicznych typu RCT opublikowanych do listopada 2011 roku, zidentyfikowanych w wyniku wyszukiwania w bazach PubMed, EMBASE, Cochrane Central Register of Controlled Trials, China Biology Medicine Database, China National Knowledge Infrastructure Database, jak również weryfikacji referencji odnalezionych publikacji.

Do przeglądu kwalifikowano badania RCT porównujące takrolimus (niezależnie od drogi podania) i dożylny cyklofosfamid w populacji chorych na tocznię rumieniowatą z potwierdzoną w biopsji klasą III, IV, V, V +III lub V +IV toczniowego zapalenia nerek.

Dwóch autorów niezależnie przeprowadziło selekcję literatury, oceniło zgodność opracowań względem kryteriów kwalifikacji do przeglądu, oceniło ich jakość i wyekstrahowało dane.

W wyniku wyszukiwania w elektronicznych bazach danych zidentyfikowano 424 publikacje (341 w języku angielski oraz 83 w języku chińskim). 414 opracowań, w tym zduplikowane referencje, przeglądy, opisy przypadków, nie randomizowane badania kliniczne oraz metaanalizy zostało odrzuconych na podstawie weryfikacji zgodności tytułów i abstraktów w kryteriach kwalifikacji do przeglądu. Na podstawie pełnych

tekstów pozostałych 10 publikacji odrzucono 5 publikacji: 2 badania porównujące takrolimus do placebo (Miyasaka et al. 2009) lub MMF (Mok 2010) oraz 3 badania porównujące takrolimus w skojarzeniu z MMF do dożylnego cyklofosfamidu (Bao 2007, Bao 2008, Bao 2009). Ostatecznie do przeglądu włączono 5 badań (Zhang 2006a, Zhang 2006b, Xu 2007, Chen 2011, Li 2011), w tym 2 opublikowane w języku angielski i 3 opublikowane w języku chińskim.

Podsumowanie wyników przeglądu

Metaanaliza wyników 5 badań wykazała, istotnie wyższy odsetek zarówno całkowitej remisji, jak i odpowiedzi na leczenie (rozumianej jako całkowita lub częściowa remisja) przy terapii toczniowego zapalenia nerek takrolimusem w porównaniu do dożylnego cyklofosfamidu. Wartości ryzyk względnych dla wspomnianych punktów końcowych wyniosły odpowiednio RR=1,61, 95%CI 1,17-2,23 (p=0,004) dla całkowitej remisji oraz RR=1,25, 95%CI: 1,09-1,44 (p=0,001) dla odpowiedzi na leczenie. W odniesieniu do odsetka częściowej remisji nie stwierdzono istotnej statystycznie różnicy między porównywanymi grupami (RR= 0,95; 95%CI: 0,68-1,33; p=0,78). Nie stwierdzono istotnej statystycznie heterogeniczności między badaniami dla wyżej wspomnianych punktów końcowych.

Metaanaliza wyników z 4 badań wykazała, że w porównaniu do i.v. CYC, takrolimus istotnie statystycznie:

- obniżał stężenie białka w moczu (SMD= -0,52, 95% CI: -0,83 do -0,22; p=0,0008) z minimalną heterogenicznością (p=0,75; I²= 0%),
- podwyższał stężenie albumin w osoczu (SMD= 1,11, 95% CI: 0,17 do 2,06; p = 0,02); ze względu na istotną heterogeniczność między badaniami dla tego punktu końcowego, metaanalizę wykonano z wykorzystaniem modelu efektów losowych.
- obniżał SLE-DAI – tj. indeks aktywności choroby dla tocznia rumieniowatego (SMD= -0,59, 95% CI: -1,00 do -0,19; p=0,004) z minimalną heterogenicznością (p=0,75; I²= 0%).

Autorzy opracowania zwrócili uwagę na szereg ograniczeń przeprowadzonej metaanalizy. Po pierwsze, włączone do przeglądu badania były małej próby i w większości niskiej jakości. Żadne badanie nie było przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby. Tylko jedno badanie włączone było wieloośrodkowym RCT i tłumaczyło metodykę randomizacji oraz zaślepienia alokacji. Po drugie, wszyscy uczestnicy włączonych badań byli Chińczykami, tym samym skuteczność i bezpieczeństwo takrolimusu w leczeniu toczniowego zapalenia nerek u pacjentów innej rasy wymaga potwierdzenia w dalszych badaniach. Po trzecie, chociaż badania były podobne pod względem charakterystyki wyjściowej pacjentów, schematów leczenia, czasu trwania leczenia, stwierdzono kilka niejednorodnych cech klinicznych jak typ patologiczny LN, dawki leków, definicje remisji, które mogą zaburzać wyniki metaanalizy. Ostatecznie, wszystkie włączone badania podawały krótkotrwałe (6 miesięcy) wyniki terapii indukcyjnej.

Mając na uwadze powyższe ograniczenia przeprowadzonej metaanalizy, jej wyniki należy interpretować z ostrożnością.

Dodatkowe źródła – badania pierwotne

W wyniku wyszukiwania dowodów naukowych na potrzeby niniejszej oceny, zidentyfikowano 3 dodatkowe badania kliniczne z randomizacją oceniające skuteczność takrolimusu w leczeniu toczniowego zapalenia nerek (z 2012 rok), które z względu na przyjęte kryteria włączenia lub późniejszą datę publikacji nie zostały uwzględnione we włączonych do niniejszego opracowania wytycznych i przeglądach systematycznych:

Yap 2012

Metodyka

24-miesięczne pilotażowe, prospektywne, wieloośrodkowe, otwarte, badanie kliniczne z randomizacją, porównujące skuteczność i bezpieczeństwo mykofenolanu mofetylu i takrolimusu w błoniastym kłębuszkowym toczniowym zapaleniu nerek („czysta” klasa V LN) z zespołem nerczycowym, przeprowadzone na populacji 17 chińskich pacjentów w wieku 18-65 lat z potwierdzoną w biopsji klasą V MLN (7 zrandomizowanych do MMF i 9 do TAC); należy zaznaczyć, że wcześniejsza terapia CYC, MMF, TAC lub CsA w ciągu 6 miesięcy przed badaniem była jednym z kryterium wykluczenia z badań. Do badania Yap 2012 włączono 16 pacjentów, z których 7 zostało zrandomizowanych do grupy MMF a 9 do grupy TAC. Charakterystyka wyjściowa pacjentów obu grup była podobna. Średnia osiągnięta dawka dla MMF wyniosła 1,5 g na dobę w pierwszych 6 miesiącach i 1 g na dobę w drugim roku. Średnie najmniejsze aktywna stężenie TAC we krwi wyniosło 5,3–6,0 mg/L w pierwszych 6 miesiącach i 4,0–4,5 mg/L w drugim roku.

Wyniki

Do 24 miesiąca leczenia, odpowiedź odnotowano u ponad połowy pacjentów w każdej z grup. Obie grupy nie różniły się w częstości występowania ogólnej odpowiedzi, czy częściowej odpowiedzi, podczas gdy całkowita odpowiedź była częstsza w grupie MMF w porównaniu do TAC (odpowiednio 57,1% vs 11,1%, $P = 0,049$). W odniesieniu do pacjentów, którzy odpowiedzieli na terapię obie grupy wykazały podobny długotrwały profil proteinurii, oraz stężeń albumin oraz kreatyniny w surowicy krwi. Po 3 miesiącach leczenia 5 pacjentów (55,6%) grupy TAC i 3 pacjentów (42,9%) grupy MMF miało proteinurię zmniejszoną o >50% ($P=0,614$).

Czas do całkowitej remisji wyniósł odpowiednio 15.3 ± 2.6 miesięcy dla MMF i 21.7 ± 2.1 miesięcy TAC ($P = 0.049$). Czas do częściowej remisji wyniósł odpowiednio 5.4 ± 0.8 miesięcy dla MMF i 6.4 ± 0.2 miesięcy dla TAC, ($P = 0,232$).

Po dwóch latach leczenia u 5 z 7 pacjentów MMF (71,4%) oraz u 4 z 9 pacjentów TAC (44,4%), proteinuria zmniejszyła się do poziomu poniżej 1 g/dzień. W żadnej z grup podczas obserwacji nie odnotowano nawrotu choroby.

Ze względu na małą wielkość próby badania należy zachować ostrożność w interpretacji wyników.

Li 2012

Metodyka

24-tygodniowe prospektywne, otwarte, badanie kliniczne z randomizacją, porównujące skuteczność i bezpieczeństwo mykofenolanu mofetylu, takrolimusu oraz dożylnego cyklofosfamidu (stosowanych w skojarzeniu z GKS) w indukcji remisji u chorych z toczniem rumieniowatym wg kryteriów ACR i potwierdzoną w biopsji aktywną postacią toczniowego zapalenia nerek (klasy III, IV, V oraz ich kombinacja), przeprowadzone na populacji 60 pacjentów w wieku 18-65 lat (zrandomizowanych po 20 pacjentów do każdej z grup); należy zaznaczyć, że wcześniejsza terapia CYC, MMF, TAC lub CsA w ciągu 6 miesięcy przed badaniem była jednym z kryterium wykluczenia z badań. Do badania Li 2012 włączono 60 pacjentów, z których po 20 pacjentów zostało zrandomizowanych do jednej z trzech grup otrzymujących przez 6 miesięcy odpowiednio MMF, TAC, CYC (wszystkie w skojarzeniu z prednizolonem). Charakterystyka wyjściowa pacjentów między grupami była podobna.

Wyniki

W analizie ITT, całkowitą remisję w 24 tygodniu leczenia osiągnęło odpowiednio 9/20 (45%) pacjentów MMF, 9/20 (45%) pacjentów TAC oraz 6/20 (30%) pacjentów CYC ($P=0,655$). Częściową remisję osiągnęło po 6 pacjentów w każdej z grup (30%, $p=1,000$). Uwzględniając oba wyniki całkowitą lub częściową remisję uzyskało odpowiednio 15/20 (75%) pacjentów MMF, 15/20 (75%) pacjentów TAC i 12/20 (60%) pacjentów CYC ($p=0,445$).

Po 4 tygodniach leczenia poziom proteinurii zmniejszył się istotnie statystycznie względem wartości wyjściowych w przypadku terapii TAC ($p=0,0051$), podczas gdy dla pozostałych grup nie uległ znaczącej zmianie aż do 8 tygodnia leczenia. Po 8 tygodniach, stężenie albumin w surowicy krwi podwyższyło się istotnie statystycznie względem wartości wyjściowych w przypadku terapii TAC ($p=0,0048$); podczas gdy dla pozostałych grup nie uległo znaczącej zmianie do 12 tygodnia leczenia.

Jednym z punktów końcowych odcinnych w badaniu Li 2012 była zmiana indeksu aktywności choroby dla tocznia rumieniowatego (SLE-DAI). Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w obniżeniu SLE-DAI dla żadnej z badanych terapii indukcyjnych.

Chen 2012

Metodyka

Prospektywne, wieloośrodkowe otwarte, badanie kliniczne z randomizacją typu non-inferiority, porównujące skuteczność i bezpieczeństwo takrolimusu w terapii podtrzymującej w potwierdzonej w biopsji aktywnej postaci toczniowego zapalenia nerek (klasy III, IV, V oraz ich kombinacja) w porównaniu do azatiopryny (stosowanych w skojarzeniu z prednizolonem), przeprowadzone na populacji 70 pacjentów w wieku 14-65 lat (zrandomizowanych odpowiednio 34 do TAC i 36 do AZA); badanie stanowiło przedłużenie badania Chen 2011 dotyczącego indukcji remisji; do badania Chen 2012 włączono wszystkich pacjentów, którzy osiągnęli remisję lub częściową remisję w poprzednim badaniu dotyczącym indukcji remisji. Do badania Chen 2012 włączono 70 pacjentów, którzy osiągnęli remisję lub częściową remisję w poprzednim badaniu dotyczącym indukcji remisji (Chen 2011). Pacjenci zostali losowo przydzieleni do jednej z dwóch terapii podtrzymujących

remisję: takrolimusu (N=34) lub azatiopryny (N=36). Stężenie TAC we krwi podtrzymywano na poziomie 4-6ng/ml. Dawka AZA wynosiła 2 mg/kg/d.

Głównym punktem końcowym ocenianym w badaniu było występowanie nawrotu choroby podczas badania. Drugorzędowymi punktami było utrzymanie odpowiedzi (tj. całkowitej lub częściowej remisji), zmiany w parametrach klinicznych (m.in. proteinuria, stężenie albumin we krwi, stężenie kreatyniny we krwi).

Badanie Chen 2012 było zaprojektowane jako badanie typu non-inferiority w celu wykazania, że TAC jest co najmniej tak samo skuteczny jak AZA w terapii potrzymującej w leczeniu toczniowego zapalenia nerek.

Charakterystyka wyjściowa pacjentów między grupami była podobna.

Wyniki

W odniesieniu do głównego punktu końcowego badania, w fazie podtrzymania u żadnego z pacjentów otrzymujących takrolimus (22 pacjentów po indukcji remisji TAC, 12 pacjentów po CYC i.v.) nie nastąpiło zaostrzenie choroby, podczas gdy u 2 pacjentów w grupie AZA (1 po indukcji remisji TAC i 1 po CYC i.v.) nastąpił nawrót choroby (OR=1,06; 95%CI: 0,98, 1,15; p=0,49) odpowiednio po 2 i 6 miesiącach leczenia.

Średnie najniższe skuteczne stężenie TAC we krwi oraz dawka wyniosły odpowiednio $5,3 \pm 1,3$ ng/l oraz $0,04 \pm 0,02$ mg/kg/dobę, a średnia dawka AZA – 100 mg/dobę.

Na koniec badania 34 pacjentów z grupy TAC (100%) i 34 pacjentów z grupy AZA (94,4%) utrzymało całkowitą lub częściową remisję (p>0.99).

Odnotowano istotnie statystycznie niższe stężenie białych krwinek oraz neutrofilii w grupie AZA w porównaniu do TAC (p<0,001).

Pod koniec badania proteinuria w grupie TAC uległa istotnej statystycznie poprawie względem wartości początkowych (p=0,04), choć różnice między badaniami była stosunkowo mała.

Ze względu na małe wielkości grup, nie przeprowadzono dalszej analizy w podgrupach dla różnych schematów indukcji i remisji (TAC-TAC, TAC-AZA, CYC-AZA, CYC-TAC).

6.1.3. Bezpieczeństwo – informacje uzupełniające

Ustalenie profilu działań niepożądanych związanych ze stosowaniem leków immunosupresyjnych jest często trudne ze względu na chorobę zasadniczą i równoczesne stosowanie wielu produktów leczniczych.

Do najczęściej występujących działań niepożądanych (>1/10 pacjentów) należą: ból głowy, drżenie, biegunka, nudności; zaburzenie czynności nerek, stany hiperglikemiczne, cukrzyca, hiperkaliemia, nadciśnienie, bezsenność.

Podobnie jak w przypadku innych silnie działających leków immunosupresyjnych, u pacjentów otrzymujących takrolimus często zwiększa się ryzyko wystąpienia zakażenia (wirusowego, bakteryjnego, grzybiczego, pierwotniakowego). Istniejące już zakażenia mogą ulec nasileniu. Mogą wystąpić zarówno zakażenia uogólnione, jak i miejscowe.

U pacjentów leczonych lekami immunosupresyjnymi, w tym takrolimusem, zgłaszano przypadki występowania nefropatii związanej z zakażeniem wirusem BK, jak również przypadki postępującej wieloogniskowej leukoencefalopatii (PML) związane z zakażeniem wirusem JC.

U pacjentów, u których prowadzone jest leczenie immunosupresyjne, ryzyko wystąpienia nowotworów złośliwych jest zwiększone. W związku ze stosowaniem takrolimusu zgłaszano występowanie nowotworów łagodnych oraz złośliwych, w tym zaburzeń limfoproliferacyjnych związanych z zakażeniem wirusem EBV oraz nowotworów złośliwych skóry.

Mając na uwadze dostępność na rynku wielu produktów leczniczych zawierających takrolimus w różnych postaciach farmaceutycznych, podkreśla się konieczność zachowania ostrożności, gdyż nieumyślna, niezamierzona lub nienadzorowana przez lekarza zamiana produktu leczniczego zawierającego takrolimus o szybkim lub przedłużonym uwalnianiu na jakikolwiek inny produkt leczniczy zawierający takrolimus jest niebezpieczna. Może ona prowadzić do odrzucania przeszczepionego narządu lub zwiększenia częstości reakcji niepożądanych, w tym niewystarczającej lub nadmiernej immunosupresji, w wyniku klinicznie znaczących różnic w ogólnoustrojowej ekspozycji na takrolimus. Pacjent powinien otrzymywać jeden produkt z takrolimusem, zgodnie z odpowiadającym mu dobowym schematem dawkowania; zmiana produktu zawierającego takrolimus lub zmiana schematu dawkowania powinny odbywać się wyłącznie pod wnikliwym

nadzorem specjalisty. Podczas zamiany na jakikolwiek inny produkt zawierający takrolimus konieczne jest monitorowanie stężenia leku we krwi i dostosowanie dawki, aby mieć pewność, że ogólnoustrojowa ekspozycja na takrolimus pozostała niezmienna.

Źródło: URPL - ChPL leków zawierających takrolimus

6.1.3.1. Zespół nerczycowy

Poniżej przedstawiono podsumowanie kluczowych informacji dotyczących bezpieczeństwa stosowania takrolimusu w porównaniu z innymi terapiami immunosupresyjnymi na podstawie odnalezionych opracowań wtórnych.

Chen 2014 - aktualizacja opracowania (nr AOTM-OT-434-27/2013)

Terapia immunosupresyjna powoduje większe ryzyko ciężkich zdarzeń niepożądanych (16 badań, 880 pacjentów) RR= 5,35, (95% CI: 2,19 - 13,02; P = 0,0002) po zakończeniu okresu *follow-up*. Jednak brak jest istotnych różnic dot. czasowej dyskontynuacji leczenia lub hospitalizacji spowodowanych AEs, RR= 1,74 (95% CI: 0,47 - 6,45) w przypadku takrolimusu (64 pacjentów) vs inne leczenie (57 pacjentów).

Hodson 2010

W tabeli poniżej zestawiono dane dotyczące bezpieczeństwa takrolimusu w porównaniu do cyklosporyny w badaniu *Choudhry 2009* włączonym do przeglądu systematycznego *Hodson 2010*.

Tabela 15. Bezpieczeństwa takrolimusu w porównaniu do cyklosporyny

Punkt końcowy	Takrolimus [N=21]			Cyklosporyna [N=20]			RD [95% CI]
	n	N	%	n	N	%	
Trwała nefrotoksyczność	1	21	4,8	2	20	10	-0.05 [-0.21, 0.11]
Odwracalna nefrotoksyczność	7	21	33,3	10	20	50	-0.17 [-0.46, 0.13]
Pogorszenie się nadciśnienia	2	21	9,5	2	20	10	0.00 [-0.19, 0.18]
Bóle głowy	1	21	4,8	0	20	0	0.05 [-0.08, 0.17]
Zaburzenia czucia	1	21	4,8	0	20	0	0.05 [-0.08, 0.17]
Hipertrichoza	0	21	0	19	20	95	-0.95 [-1.08, -0.82]
Hipertrofia dziąseł	1	21	4,8	12	20	60	-0.55 [-0.79, -0.32]
Trądzik lub infekcje skóry	2	21	9,5	5	20	25	-0.15 [-0.38, 0.07]
Biegunka	6	21	28,6	1	20	5	0.24 [0.02, 0.45]
Sepsa/ zapalenie płuc	1	21	4,8	1	20	5	0.00 [-0.13, 0.13]

W badaniu *Choudhry 2009* nie stwierdzono istotnej statystycznie różnicy między terapią TAC i CsA w odniesieniu do zmiany GFR podczas leczenia. W przypadku obu terapii GFR obniżył się o ok. 12 mL/min/1.73 m² w trakcie 1 roku.

W grupie leczonych takrolimusem istotnie statystycznie rzadziej w porównaniu do cyklosporyny występowała hipertrichoza (RD -0,95, 95% CI -1,08 do -0,82) czy hipertrofia dziąseł: RD -0,55, 95%CI -0,79 to -0,32).

W porównaniu do cyklosporyny, u leczonych takrolimusem istotnie statystycznie częściej występowała natomiast biegunka: RD 0,24, 95% CI 0,02 to 0,45).

Pozostałe działania niepożądane terapii, w tym trwała lub odwracalna nefrotoksyczność oraz pogorszenie się nadciśnienia nie różniły się istotnie statystycznie między porównywanymi grupami. Nie odnotowano nowych przypadków nadciśnienia.

Dodatkowe źródła – badania pierwotne

W badaniu RCT Gulati 2012, częstość występowania niepowodzenia terapii była istotnie niższa w grupie TAC (17.4%) w porównaniu z CYC i.v. 54.1%; P=0.001). Odpowiednio, 10 z 11 niepowodzeń terapii TAC i 23 z 33 niepowodzeń po CYC wynikało z braku odpowiedzi na leczenie w 6 miesiąca. Z powodu obniżenia GFR konieczne było wycofanie terapii odpowiednio u jednego pacjenta leczonego TAC i 2 pacjentów leczonych CYC. Z powodu nawracających ciężkich infekcji, 8 pacjentów pacjentów wycofało się z terapii CYC (1 pacjent po 2 pulsach, 3 pacjentów po 3 i 4 pulsach, a jeden pacjent po 5 pulsach).

U 10 pacjentów otrzymujących cyklofosfamid wystąpiły działania niepożądane, które doprowadziły do wycofania terapii. Utrzymująca się nefrotoksyczność wymagająca przerwania terapii takrolimusem

odnotowana została w 2 przypadkach, a odwracalna toksyczność u 7. Ciężkie infekcje występowały częściej w grupie leczonej cyklofosfamidem (16 przypadków u 8 pacjentów, w tym 1 przypadek zgonu) w porównaniu do takrolimusu (4 epizody u 4 pacjentów). U żadnego z pacjentów nie odnotowano przypadku hiperglikemii neutropenii czy alopecji.

6.1.3.2. Toczniowe zapalenie nerek

Poniżej zestawiono dane dotyczące bezpieczeństwa takrolimusu w porównaniu do innych terapii immunosupresyjnych na podstawie odnalezionych przeglądów systematycznych.

Min Yang 2014 - aktualizacja opracowania (nr AOTM-OT-434-27/2013)

Inhibitory kalcyneuryny vs CYC powodują mniej zdarzeń niepożądanych, w tym znacząco mniej:

- zaburzeń menstruacji (RR= 4,33, 95% CI: 1,52 - 12,31);
- zaburzeń żołądkowych (RR= 2,52, 95% CI: 1,09 - 5,82);
- leukopenii (RR= 2,89, 95% CI: 1,20 - 6,95).

Jednak z drugiej strony pacjenci przyjmujący inh. kalcyneuryny wykazywali przejściowy wzrost SCr (RR= 0,42 95% CI: 0,14 - 1,21), zaburzeń glukozy (RR= 0,75 95% CI: 0,37 - 1,51), bez osiągnięcia istotności statystycznej wyników.

Henderson 2012

Porównanie MMF + GKS vs takrolimus + GKS

W żadnym z ocenianych punktów końcowych bezpieczeństwa nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic dla porównania mykofenolanu mofetylu z takrolimusem stosowanych w skojarzeniach z glikokortykosteroidami, w tym dla:

- ryzyka zgonu (2 badania, 130 uczestników);
- pogorszenia czynności nerek (1 badanie, 90 uczestników);
- ciężkich infekcji (2 badania, 130 uczestników);
- leukopenii (1 badanie, 40 uczestników),
- klirensu kreatyniny (1 badanie, 90 uczestników).

Porównanie cyklofosfamid vs takrolimus

Porównując cyklofosfamid do takrolimusu nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w śmiertelności; ciężkich infekcjach; niewydolności jajników; alopecji; zaburzeniach żołądkowo-jelitowych; leukopenii.

Deng 2012

Przeprowadzona przez Deng i wsp. metaanaliza wyników włączonych do przeglądu badań wykazała, że w porównaniu do dożylnego cyklofosfamidu, takrolimus rzadziej powodował objawy żołądkowo-jelitowe, czy nieregularną menstruację (czy brak miesiączki).

Częstość występowania takich działań niepożądanych jak leukopenia, infekcje, alopecja, zaburzenia funkcji wątroby, podwyższenie stężenia kreatyniny w surowicy krwi, nadciśnienie, czy hiperglikemia były zbliżone między grupami.

Zestawienie oszacowań metaanalizy Deng 2012 dla wyników badań dotyczących działań niepożądanych, przytoczono w tabeli poniżej.

Tabela 16. Zestawienie oszacowań metaanalizy Deng 2012 dla wyników badań dotyczących działań niepożądanych.

Działanie niepożądane	Liczba badań	TAC n/N	CYC i.v. n/N	Heterogeniczność (P, I ²)	RR (M-H Fixed, 95%CI)	P
leukopenia	5	3/114	9/109	0,82, 0%	0,40 (0,13; 1,21)	0,10
infekcje	5	18/114	26/109	0,53, 0%	0,67 (0,39; 1,16)	0,15
objawy żołądkowo-jelitowe	4	9/94	19/89	0,70, 0%	0,46 (0,22; 0,93)	0,03
nieregularna menstruacja (czy brak miesiączki)	4	1/94	16/89	1,00, 0%	0,14 (0,04; 0,50)	0,003
alopecja	3	5/74	8/69	0,33, 11%	0,63 (0,23; 1,71)	0,36

zaburzenia funkcji wątroby	5	9/114	17/109	0,99, 0%	0,51 (0,24; 1,09)	0,08
podwyższenie stężenia kreatyniny w surowicy krwi	5	8/114	5/109	0,75, 0%	1,49 (0,52; 4,26)	0,46
nadciśnienie	3	7/55	2/55	0,52, 0%	3,00 (0,75; 12,04)	0,12
hiperglikemia	5	18/114	9/109	0,63, 0%	1,74 (0,87; 3,48)	0,11

Dodatkowe źródła – badania pierwotne

Yap 2012

Trzynastu z 16 chorych włączonych do badania Yap 2012 ukończyło badanie.

Podczas dwuletniego okresu obserwacji, jeden pacjent z grupy MMF przerwał leczenie dobrowolnie wycofując się z badania, podczas gdy 2 pacjentów z grupy TAC zostało wycofanych odpowiednio z powodu infekcji grzybiczej oraz trudności w osiągnięciu docelowego stężenia leku we krwi.

Ciężkie infekcje wydawały się występować częściej w grupie otrzymującej takrolimus w porównaniu do grupy MMF, jednak zaobserwowane różnice nie osiągnęły istotności statystycznej (44% TAC vs 14% MMF, P = 0.197).

U jednego pacjenta leczonego MMF wystąpiła leukopenia, która ustąpiła po redukcji dawki leku.

Żaden z pacjentów nie miał nietolerancji ze strony układu pokarmowego.

U jednego pacjenta w każdej z grup stwierdzono pogorszenie się nadciśnienia.

U jednego pacjenta leczonego takrolimusem z prednizolonem stwierdzono początek cukrzycy.

Przemijającą ostrą nefrotoksyczność takrolimusu, związaną z nadmierną ilością krwi odnotowano u 2 pacjentów.

Li 2012

Podczas okresu obserwacji w badaniu Li 212, 4 z 20 pacjentów z grupy MMF opuściło badanie, jeden wycofał się po 8 tygodniach z powodu infekcji CMV, dwóch wycofało się po 12 tygodniach odpowiednio z powodu zapalenia p oraz zapalenia płuc, jeden zmarł z powodu zapalenia płuc. W grupie leczonej takrolimusem badanie opuściło 3 pacjentów, 1 pacjent wycofał się po 8 tygodniach z powodu podwojenia stężenia kreatyniny w surowicy krwi, jeden pacjent wycofał się po 16 tygodniach z powodu ciężkiej leukopenii, a jeden zmarł z powodu zapalenia płuc. W grupie dożylnego CYC jeden pacjent wycofał się a dwóch zmarło z powodu zapalenia płuc.

Infekcje (w tym ciężkie infekcje, które rozwinęły się u 15 pacjentów, wymagające antybiotykoterapii w warunkach leczenia szpitalnego) odnotowywano częściej w grupie CYC (8/20) oraz MMF (8/20) w porównaniu do TAC (3/20); hiperglikemia występowała częściej w grupie TAC (5/20) w porównaniu do pozostałych dwóch grup (2 lub 3 na 20 pacjentów). Jednak różnice między grupami nie były istotne statystycznie.

Wszystkie odnotowane w badaniu zgony związane były z zapaleniem płuc (1 w grupie MMF, 1 w grupie TAC i 2 w grupie CYC, p=0765)

W tabeli 17. poniżej przytoczono wyniki analizy bezpieczeństwa z badania Li 2012.

Tabela 17.

Działanie niepożądane	MMF n (%)	TAC n (%)	CYC i.v. n (%)	p
Leukopenia	1 (5,0)	1 (5,0)	1 (5,0)	1,000
Zaburzenia czynności wątroby	1 (5,0)	1 (5,0)	3 (15,0)	0,418
Infekcje (ogółem)	8 (40,0)	3 (15,0)	8 (40,0)	0,146
Ciężkie infekcje	6 (30,0)	2 (10,0)	7 (35,0)	0,129
Zaburzenia menstruacji	1 (5,0)	0 (0,0)	4 (20,0)	0,059
Hiperglikemia	2 (10,0)	5 (25,0)	3 (15,0)	0,432
podwyższenie stęż. kreatyniny w surowicy krwi	0 (0,0)	1 (5,0)	1 (5,0)	0,596

Chen 2012

Podczas 6 miesięcy obserwacji w badaniu Chen 2012, 4 pacjentów z grupy leczonej azatiopryną przerwało badanie ze względu na działania niepożądane (tj. supresję szpiku kostnego u wszystkich 4 pacjentów), podczas gdy w grupie TAC żaden pacjent nie przerwał badań.

Dwóch pacjentów w grupie AZA i jeden w grupie TAC odmówili przyjęcia przydzielonej terapii.

Leukopenia była istotnie statystycznie częściej odnotowywana w grupie AZA (17/36) w porównaniu do TAC (3/34) $p < 0,001$. Wspomniane wcześniej 4 przypadki przerwania terapii w grupie AZA spowodowane były ciężką leukopenią, podczas gdy żaden pacjent leczony TAC nie zrezygnował z badania z podobnych powodów.

Hiperglikemię zaobserwowano u jednego pacjenta w każdej z grup.

Zaburzenia czynności wątroby zaobserwowano u 6 pacjentów AZA i 3 pacjentów TAC ($p = 0,32$).

Częstość powikłań infekcyjnych była podobna w porównywanych grupach i wynosiła 3 epizody u 3 pacjentów w grupie TAC i 4 epizody u 3 pacjentów w grupie AZA.

W żadnej z grup nie stwierdzono nowych przypadków nadciśnienia, czy odwracalnej lun utrzymującej się neurotoksyczności.

7. Podsumowanie

7.1. Kluczowe informacje i wnioski z raportu

Problem decyzyjny

Pismem z dnia 31.10.2014 r. znak MZ-PLA-4610-276/ISU/14 Minister Zdrowia przekazał AOTM zlecenie dotyczące przygotowania przez Radę Przejrzystości opinii w sprawie wydania z urzędu decyzji o objęciu refundacją leku przy danych klinicznych, w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego, w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2001 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz. U. z 2008 roku, Nr 45, poz. 271, z późn. zm.) w zakresie leków wymienionych w załączniku do ww. pisma, dla których wydano decyzje o objęciu refundacją na podstawie art. 40 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych. Jednocześnie Minister Zdrowia zlecił Prezesowi AOTM przygotowanie materiałów analitycznych w przedmiotowym zakresie zgodnych z wytycznymi HTA. Zlecenie przekazano w trybie art. 31n pkt 5 ustawy z dnia 24 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r. Nr 164, poz. 1027 z późn. zm.).

Niniejsze opracowanie dotyczy jednej z substancji czynnych wymienionych w załączniku do ww. pisma: takrolimus, we wskazaniu idiopatyczny zespół nerczycowy lub toczniowe zapalenie nerek - w przypadkach nietolerancji cyklosporyny lub oporności na cyklosporynę. Ze względu na ograniczenia czasowe oraz kadrowe Wydziału Oceny Technologii Medycznych, niniejsze opracowanie zostało ograniczone do analizy skuteczności oraz bezpieczeństwa z wykorzystaniem ogólnodostępnych informacji dotyczących rejestracji produktu leczniczego, ewentualnych informacji dotyczących badań pierwotnych, przeglądu dostępnych rekomendacji klinicznych i refundacyjnych na świecie oraz opinii ekspertów klinicznych. Z tego powodu opracowanie to nie spełnia też warunków formalnych przeglądu systematycznego.

Ocenę skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa, dokonano przy wykorzystaniu przygotowanego w styczniu 2014 r. opracowania Agencji (nr AOTM-OT-434-27/2013) dotyczącego oceny tej samej substancji czynnej w tym samym wskazaniu. W toku procesu analitycznego opracowanie zostało zweryfikowane, poprawione i zaktualizowane.

Problem zdrowotny

Opracowanie dotyczy zastosowania produktów leczniczych zawierających takrolimus w idiopatycznym zespole nerczycowym lub toczniowym zapaleniu nerek w przypadkach nietolerancji cyklosporyny lub oporności na cyklosporynę.

Zespół nerczycowy to grupa objawów klinicznych oraz nieprawidłowości w badaniach laboratoryjnych, będących powikłaniem chorób nerek, w których dochodzi do dużej utraty białka z moczem (białkomocz).

Toczniove zapalenie nerek (*lupus nephritis* – LN) należy do częstych powikłań tocznia rumieniowatego układowego. Toczniove zapalenie nerek (LN) jest jedną z najcięższych manifestacji klinicznych tocznia rumieniowatego układowego (SLE).

Oceniana technologia medyczna

Takrolimus należy do inhibitorów kalcyneuryny, podobnie jak cyklosporyna A i jest silnie działającym środkiem immunosupresyjnym.

Dopuszczenie do obrotu na terenie Rzeczypospolitej Polskiej ww. produktów leczniczych zawierających substancję czynną takrolimus dotyczy następujących wskazań:

- profilaktyka odrzucania przeszczepu u biorców allogenicznych przeszczepów wątroby, nerki lub serca (wyjątek Advagraf – tylko wątroby i nerki)
- leczenie w przypadkach odrzucenia przeszczepu alogenicznego opornego na terapię innymi immunosupresyjnymi produktami leczniczymi.

W niektórych krajach świata np. Japonia, takrolimus zarejestrowany jest we wskazaniach innych niż związane z transplantologią, jak np. toczniowe zapalenie nerek.

Alternatywne technologie medyczne

Zarówno dostępne dla terapii idiopatycznego zespołu nerczycowego zalecenia postępowania terapeutycznego, jak również zalecenia dotyczące postępowania w toczniowym zapaleniu nerek traktują cyklosporynę i takrolimus – należące do inhibitorów kalcyneuryny jako terapię równorzędnego wyboru w przypadku obu tych wskazań.

Wśród innych leków dostępnych i stosowanych w ocenianym wskazaniach – idiopatycznym zespole nerczycowym lub toczniowym zapaleniu nerek, zgodnie z opiniami ekspertów klinicznych oraz informacji z odnalezionych zaleceń i wytycznych praktyki klinicznej znajdują się: cyklofosfamid, azatiopryna, mykofenolan mofetylu oraz rytuksymab.

Rekomendacje kliniczne

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania wytycznych zaleceń klinicznych nie zidentyfikowano Polskich wytycznych postępowania w zespole nerczycowym. Ostatecznie do na potrzeby oceny włączono:

- 3 opracowania dotyczące zaleceń terapeutycznych dla idiopatycznego zespołu nerczycowego (międzynarodowe zalecenia KDIGO 2012, amerykańskie zalecenia Gipson 2009, indyjskie zalecenia ISPN 2009),
- 6 opracowań dotyczących zaleceń terapeutycznych dla toczniowego zapalenia nerek (Kur-Zalewska 2012, KDIGO 2012, EULAR/EDTA 2012, ACR 2012, Ruiz-Irastorza 2012, Tellingen 2012).

Wszystkie odnalezione wytyczne zalecają stosowanie takrolimusu wskazując na podstawie dostępnych dowodów populacje (zarówno dorosłych jak i dzieci), które mogą odnieść największej korzyści z tej terapii.

Mając jednak na uwadze, wskazanie refundacyjne będące przedmiotem oceny ograniczone do przypadków nietolerancji cyklosporyny lub oporności na cyklosporynę, należy zaznaczyć że zalecenia postępowania terapeutycznego w zespole nerczycowym, jak również zalecenia dotyczące postępowania w toczniowym zapaleniu nerek traktują cyklosporynę i takrolimus – należące do inhibitorów kalcyneuryny jako terapię równorzędnego wyboru w przypadku obu tych wskazań.

Wobec braku konsensusu w kwestii najwłaściwszej terapii, często wybór wstępnej terapii uzależnia się od preferencji lekarza i pacjenta jak również od kosztów leku.

W wytycznych KDIGO 2012 dla często nawracającego steroidowrażliwego zespołu nerczycowego, czy steroidozależnego wrażliwego terapię steroidami zespołu nerczycowego u dzieci, w których to wskazaniach zalecane jest zastosowanie immunosupresji m.in. inhibitorami kalcyneuryny, sugerowane jest by takrolimus - w stosowany był zamiast CsA w przypadku jeśli kosmetyczne działania niepożądane leku (hipertrofia dziąseł, hipertrichoza) będą nieakceptowalne dla pacjenta.

Zgodnie z wytycznymi w przypadku terapii nefropatii toczniowej inhibitory kalcyneuryny są zazwyczaj opcją drugiego rzutu, w przypadku zespołu nerczycowego opornego na glikokortykosteroidy terapią pierwszego rzutu.

W większości wytycznych dotyczących leczenia toczniowego zapalenia nerek takrolimus, stosowany w skojarzeniu z kortykosteroidami wskazany jest obok rytuksymabu oraz cyklofosfamidu jako alternatywne terapie w przypadku opornej postaci toczniowego zapalenia nerek.

Niektóre z zaleceń sugerują zastosowanie inhibitorów kalcyneuryny (cyklosporyna, takrolimus) w indukcji remisji u chorych z klasą V zapalenia nerek z proteinurią o zakresie nerczycowym.

Wyniki analizy klinicznej

W wyniku wyszukiwania aktualizacyjnego dla opracowania (nr AOTM-OT-434-27/2013) przeprowadzonego w grudniu 2013 r. we wskazanych bazach zakwalifikowano jeden nowy przegląd systematyczny Chen 2013. Łącznie z dwoma wcześniej włączonymi przeglądami (Hodson 2010 i Xie 2012) włączono trzy badania:

- Chen 2014 - przegląd systematyczny z metaanalizą dotyczący oceny skuteczności i bezpieczeństwa interwencji immunosupresyjnych stosowanych w zespole nerczycowym spowodowanym przez idiopatyczną nefropatię błoniastą (IMN), - **aktualizacja opracowania (nr AOTM-OT-434-27/2013)**.
- Xie 2012 przegląd dotyczący interwencji stosowanych w zespole nerczycowym spowodowanym przez idiopatyczną nefropatię błoniastą (IMN) u dorosłych, populacja chińska,
- Hodson 2010 – przegląd systematyczny Cochrane Collaboration dotyczący interwencji stosowanych w leczeniu steroidoopornego zespołu nerczycowego u dzieci.

Zespół nerczycowy

Do metaanalizy **Chen 2014** ostatecznie zostało włączonych 36 badań. Wyniki dotyczące TAC w zakresie I rzędowych PK (umieralność lub ESRD analizując łącznie a także oddzielnie) są nieistotne statystycznie. Dla niektórych II rzędowych punktów końcowych wykazano istotność dla tego związku, należą do nich:

- całkowita lub częściowa remisja objawów nerkowych TAC versus placebo/brak leczenia w 6 msc RR= 4,29 [1,41, 13,04], w 12 msc RR= 3,31 [1,47, 7,47], w 18 msc RR= 2,91 [1,41, 6,00] (wobec środków alkilujących nie wykazano istotności statystycznej);
- redukują proteinurii (podobnie jak hormon adrenokortykotropowy) takrolimus vs inne leczenie MD= -1,06 g/24h, [-1,66 – -0,47] (P= 0,0004) po zakończeniu okresu follow-up (9-18 msc);

Natomiast dla pozostałych II rzędowych PK tj. 50% wzrost stężenia kreatyniny, zmiany GFR w 12 msc wobec innego leczenia (w tym środków alkilujących) nie wykazano istotności statystycznej. Jednak badania dotyczące takrolimusu są nadal zbyt rzadkie by dostarczyć ostatecznego wniosku.

Tylko jedno z włączonych do przeglądu **Hodson 2010** badań dotyczyło zastosowania takrolimusu w analizowanym w przeglądzie wskazaniu - Choudhry 2009. Badanie to przeprowadzone było na grupie 41 dzieci z SRNS, które zostały losowo przydzielone do grupy otrzymującej takrolimus albo cyklosporynę. Po 6 miesiącach terapii w badaniu Choudhry 2009 nie stwierdzono istotnej statystycznie różnicy między takrolimusem i cyklosporyną w liczbie dzieci osiągających całkowitą remisję (43% vs 50%; RR 0,86, 95% CI 0,44 – 1,66), częściową remisję 43% vs 30%; RR 1,43, 95% CI 0,62 to 3,28) czy całkowitą lub częściową remisję (86% vs 80%; RR 1,07, 95% CI 0,81 to 1,42). Podobnie, nie stwierdzono istotnej statystycznie różnicy w tych wynikach po 12 miesiącach leczenia.

Do przeglądu systematycznego **Xie 2012** włączono 17 badań (696 pacjentów), w tym 3 oceniała skuteczność takrolimusu, a 2 badania cyklosporyny. Przeprowadzona w ramach przeglądu Xie 2012 metaanaliza badań porównujących takrolimus i cyklofosfamid w leczeniu zespołu nerczycowego spowodowanego przez idiopatyczną nefropatię błoniastą (IMN) u dorosłych populacji chińskiej, wykazała więcej indukcji remisji w przypadku takrolimusu w porównaniu do CYC, odpowiednio RR 1,75, 95% CI 1,12 – 2,72 (P= 0,01) dla remisji całkowitej oraz RR = 1,22, 95% CI 1,00 – 1,48 (P = 0,01) - dla remisji całkowitej lub częściowej.

Dodatkowe źródła – badania pierwotne

W wyniku wyszukiwania dowodów naukowych na potrzeby niniejszej oceny zidentyfikowano dodatkowe opublikowane w 2012 roku wielośrodkowe badanie kliniczne z randomizacją **Gulati i wsp.** porównujące skuteczność takrolimusu z dożylnym cyklofosfamidem w skojarzeniu z prednizolonem w indukowaniu remisji u 131 pacjentów pediatrycznych ze steroidoopornym zespołem nerczycowym. Główny punkt końcowy - odsetek całkowitej lub częściowej remisji w 6 miesiącu, był istotnie statystycznie wyższy w grupie dzieci leczonych TAC (82,5%) w porównaniu do CYC i.v. (54,1%) p < 0,001. Również odsetek całkowitej remisji był w grupie TAC istotnie wyższy (52,4%) w porównaniu do CYC i.v. (14,8%) p = 0,001. Pacjenci otrzymujący TAC wykazywali większe w porównaniu do CYC prawdopodobieństwo osiągnięcia całkowitej lub częściowej remisji (log-rank P < 0,001; hazard ratio (HR) 2,64; 95% CI: 1,67–4,19; P < 0,001).

Toczniove zapalenie nerek

W wyniku wyszukiwania aktualizacyjnego dla opracowania (nr AOTM-OT-434-27/2013) przeprowadzonego w grudniu 2013 r. zakwalifikowano dwa nowe przeglądy systematyczne Tian 2014 oraz Min Yang 2014. Łącznie z dwoma wcześniej włączonymi przeglądami (Henderson 2012 i Deng 2012) włączono cztery badania:

- Tian 2014 - przegląd systematyczny z metaanalizą sieciową dotyczący immunosupresyjnej terapii w indukcyjnym leczeniu proliferacyjnego toczniowego zapalenia nerek - **aktualizacja opracowania (nr AOTM-OT-434-27/2013)**,
- Min Yang 2014 - przegląd systematyczny z metaanalizą oceniający inhibitory kalcyneuryny, jako uzasadniona alternatywa dla cyklofosfamidu w indukcyjnym leczeniu aktywnego toczniowego zapalenia nerek - **aktualizacja opracowania (nr AOTM-OT-434-27/2013)**,
- Henderson 2012 - dotyczący oceny korzyści oraz ryzyka terapii immunosupresyjnych (w tym takrolimusu), stosowanych w leczeniu proliferacyjnego toczniowego zapalenia nerek, potwierdzonego w biopsji nerki,
- Deng 2012 – poświęcony metaanalizie badań RCT porównujących takrolimus (podawany doustnie i/lub dożylnie) z dożylnie stosowanym cyklofosfamidem w ramach terapii indukcyjnej toczniowego zapalenia nerek.

Do przeglądu **Tian 2014** włączono 12 badań RCT w tym 4 oceniające m.in. TAC. Na etapie pojedynczych badań dot. stężenia kreatyniny w surowicy TAC oraz MMF nie wykazano istotności statystycznej w stosunku do CYC. Odnośnie do remisji proteinurii również TAC i MMF nie wykazano istotnej statystycznie przewagi nad CYC. Ponadto TAC jest skuteczniejszy od prednizolonu. W odniesieniu do indukcji remisji SCr w 6 msc dla TAC vs CYC OR= 2,16 (0,38; 13,36) oraz dla TAC vs MMF OR= 1,25 (0,13; 10,51) nie osiągnięto istotności statystycznej. Podobnie dla remisji proteinurii TAC vs CYC OR= 1,96 (0,80; 5,11) oraz TAC vs MMF OR= 1,34 (0,43; 3,90) i TAC vs prednizolon OR= 5,57 (0,58; 53,11), wyniki również były nieistotne statystycznie. W wyniku przeprowadzonej metaanalizy wynika, że prawdopodobieństwo, z jakim dany związek będzie indukował remisję stężenia kreatyniny w surowicy (SCr) w 6 msc wynosi odpowiednio dla: TAC 56% (19%; 88%), MMF 51% (23%; 79%); CYC 37% (28%; 47%). Można wnioskować, że TAC najprawdopodobniej (59%) jest najskuteczniejszy w indukcji remisji SCr w 6 msc, następnie MMF a później CYC. Można zauważyć, że MMF oraz TAC mają podobne prawdopodobieństwo oraz ich zakres niepewności istotnie się nakłada. Natomiast prawdopodobieństwo z jakim dany związek powoduje remisję proteinurii, II rzędowego PK, wynosi dla: TAC 41% (23%; 63%), MMF 34% (23%; 50%), CYC 26% (20%; 32%), AZA 10% (1%; 55%), prednizolonu 11% (2%; 38%). W wyniku przeprowadzenia analizy wrażliwości nie okazał się przeważający nad pozostałymi.

Jak podkreślili autorzy przeglądu, okazało się, że TAC oraz MMF mogą być skuteczniejsze w stosunku do CYC oraz AZA w leczeniu indukcyjnym PLN dla obu wybranych punktów końcowych, jednak dane nie były wystarczające by dać ostateczny wniosek.

Do przeglądu **Min Yang 2014** włączono 6 badań kontrolnych (265 uczestników), w tym 4 badania dotyczące takrolimusu. Podsumowując, inhibitory kalcyneuryny są skuteczniejsze w porównaniu do cyklofosfamidu powodując wyższą całkowitą remisję (RR= 1,56, 95% CI: 1,14 - 2,15, P= 0,006) oraz wyższą całkowitą odpowiedź (ang. *total remission*) (RR= 1,23 95% CI: 1,07 - 1,42; P= 0,004). Stąd można wnioskować że inh. kalcyneuryny mogą być uzasadniona alternatywą dla cyklofosfamidu w leczeniu indukcyjnym aktywnego toczniowego zapalenia nerek. Jednocześnie wykazano, że takrolimus wykazywał korzystniejsze wyniki w stosunku do cyklosporyny.

Kiedy rozpatrywano wyniki jedynie dla takrolimusu okazało się, że wykazuje on lepszą odpowiedź, wyższy współczynnik indukcji remisji oraz niższe ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych w stosunku do CYC niż rozpatrując wyniki łącznie dla obu inh. kalcyneuryny.

Wśród porównań wielu interwencji w przeglądzie **Henderson 2012**, 3 porównania dotyczyły oceny takrolimusu. Porównania te obejmowały porównanie:

- Terapii skojarzonej MMF z takrolimusem i GKS względem cyklofosfamidu w skojarzeniu z GKS (1 badanie; 40 uczestników - Bao 2008),
- MMF w skojarzeniu z GKS względem takrolimusu w skojarzeniu z GKS (2 badania, 149 uczestników; Li 2009b; Mok 2009),

- cyklofosfamidu w skojarzeniu z GKS takrolimusu w skojarzeniu z GKS (3 badania, 138 uczestników; Chen 2011; Hong 2007; Li 2009b).

W porównaniu z dożylnie podawanym cyklofosfamidem, przy terapii MMF w skojarzeniu z takrolimusem odnotowywano istotnie statystyczny wzrost w następujących punktach końcowych:

- liczbie pacjentów osiągających stabilną funkcję nerek : RR=1,73, 95% CI: 1,15 – 2,60;
- całkowitej remisji (1 badanie, 40 uczestników): RR = 4.33, 95%CI: 1.45 - 12.91;
- całkowitej remisji proteinurii (1 badanie, 40 uczestników): RR = 4.33, 95% CI: 1.45 - 12.91.

Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic między terapią skojarzoną MMF+TAC w porównaniu do dożylnego CYC w odniesieniu do częściowej remisji objawów nerkowych (*renal remission*), czy częściowej remisji proteinurii.

W żadnym z ocenianych punktów końcowych skuteczności nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic dla porównania mykofenolanu mofetylu z takrolimusem stosowanych w skojarzeniach z glikokortykosteroidami.

Porównując cyklofosfamid do takrolimusu nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w śmiertelności; stabilnej funkcji nerek; ciężkich infekcjach; niewydolności jajników; alopecji; zaburzeniach żołądkowo-jelitowych; leukopenii, całkowitej remisji objawów nerkowych, częściowej remisji objawów nerkowych; całkowitej remisji proteinurii, czy dobowej proteinurii.

Metaanaliza **Deng 2012** wyników 5 badań przeprowadzonych na populacji chińskiej wykazała, istotnie wyższy odsetek zarówno całkowitej remisji, jak i odpowiedzi na leczenie (rozumianej jako całkowita lub częściowa remisja) przy terapii toczniowego zapalenia nerek takrolimusem w porównaniu do dożylnego cyklofosfamidu. Wartości ryzyk względnych dla wspomnianych punktów końcowych wyniosły odpowiednio RR=1,61, 95%CI 1,17-2,23 (p=0,004) dla całkowitej remisji oraz RR=1,25, 95%CI: 1,09-1,44 (p=0,001) dla odpowiedzi na leczenie. W odniesieniu do odsetka częściowej remisji nie stwierdzono istotnej statystycznie różnicy między porównywanymi grupami (RR= 0,95; 95%CI: 0,68-1,33; p=0,78). Nie stwierdzono istotnej statystycznie heterogeniczności między badaniami dla wyżej wspomnianych punktów końcowych.

Dodatkowe źródła – badania pierwotne

Yap 2012 - 24-miesięczne badanie RCT, porównujące mykofenolan mofetylu i takrolimus w błoniastym kłębuszkowym toczniowym zapaleniu nerek („czysta” klasa V LN) z zespołem nerczycowym, przeprowadzone na populacji 17 chińskich pacjentów. Do 24 miesiąca leczenia, odpowiedź odnotowano u ponad połowy pacjentów w każdej z grup. Obie grupy nie różniły się w częstości występowania ogólnej odpowiedzi, czy częściowej odpowiedzi, podczas gdy całkowita odpowiedź była częstsza w grupie MMF w porównaniu do TAC (odpowiednio 57,1% vs 11,1%, P = 0,049). W odniesieniu do pacjentów, którzy odpowiedzieli na terapię obie grupy wykazały podobny długotrwały profil proteinurii, oraz stężeń albumin oraz kreatyniny w surowicy krwi. Po 3 miesiącach leczenia 5 pacjentów (55,6%) grupy TAC i 3 pacjentów (42,9%) grupy MMF miało proteinurię zmniejszoną o > 50% (P=0,614).

Li 2012 - 24-tygodniowe badanie kliniczne z randomizacją, porównujące mykofenolan mofetylu, takrolimus oraz dożylny cyklofosfamid (stosowanych w skojarzeniu z GKS) w indukcji remisji u chorych z toczniem rumieniowatym wg kryteriów ACR i potwierdzoną w biopsji aktywną postacią toczniowego zapalenia nerek (klasy III, IV, V oraz ich kombinacja), przeprowadzone na populacji 60 pacjentów. W analizie ITT, całkowitą remisję w 24 tygodniu leczenia osiągnęło odpowiednio 9/20 (45%) pacjentów MMF, 9/20 (45%) pacjentów TAC oraz 6/20 (30%) pacjentów CYC (P=0,655). Częściową remisję osiągnęło po 6 pacjentów w każdej z grup (30%, p=1,000). Uwzględniając oba wyniki całkowitą lub częściową remisję uzyskało odpowiednio 15/20 (75%) pacjentów MMF, 15/20 (75%) pacjentów TAC i 12/20 (60%) pacjentów CYC (p=0,445).

Chen 2012 - badanie kliniczne z randomizacją typu *non-inferiority*, porównujące takrolimus w terapii podtrzymującej w potwierdzonej w biopsji aktywnej postaci toczniowego zapalenia nerek (klasy III, IV, V oraz ich kombinacja) z azatiopryną (stosowaną w skojarzeniu z prednizonem), przeprowadzone na populacji 70 pacjentów. W odniesieniu do głównego punktu końcowego badania, w fazie podtrzymania u żadnego z pacjentów otrzymujących takrolimus (22 pacjentów po indukcji remisji TAC, 12 pacjentów po CYC i.v.) nie nastąpiło zaostrzenie choroby, podczas gdy u 2 pacjentów w grupie AZA (1 po indukcji remisji TAC i 1 po CYC i.v.) nastąpił nawrót choroby (OR=1,06; 95%CI: 0,98, 1,15; p=0,49) odpowiednio po 2 i 6 miesiącach leczenia. Na koniec badania 34 pacjentów z grupy TAC (100%) i 34 pacjentów z grupy AZA (94,4%) utrzymało całkowitą lub częściową remisję (p > 0,99).

Do najczęściej występujących działań niepożądanych (> 1/10 pacjentów) należą: ból głowy, drżenie, biegunka, nudności; zaburzenie czynności nerek, stany hiperglikemiczne, cukrzyca, hiperkaliemia, nadciśnienie, bezsenność.

W badaniu **Choudhry 2009** W grupie dzieci z SSNS leczonych takrolimusem istotnie statystycznie rzadziej w porównaniu do cyklosporyny występowała hipertrichoza czy hipertrofia dziąseł.

W porównaniu do cyklosporyny, u leczonych takrolimusem istotnie statystycznie częściej występowała natomiast biegunka).

Pozostałe działania niepożądane terapii, w tym trwała lub odwracalna nefrotoksyczność oraz pogorszenie się nadciśnienia nie różniły się istotnie statystycznie między porównywanymi grupami TAC vs CsA.

7.2. Przesłanki finansowania podane w stanowiskach eksperckich (opinie ekspertów wyrażone w przygotowanym w styczniu 2014 r. opracowaniu Agencji nr AOTM-OT-434-27/2013)

- Wszyscy eksperci opowiedzieli się za utrzymaniem finansowania takrolimusu ze środków publicznych we wskazaniach: idiopatyczny zespół nerczycowy lub toczniowe zapalenie nerek - w przypadkach nietolerancji cyklosporyny lub oporności na cyklosporynę.
- W zaleceniach KDIGO 2012 i KDOQI 2013, ACR 2012, EULAR-EDTA 2012 leczenie inhibitorami kalcyneuryny - cyklosporyną lub takrolimusem - traktowane jest łącznie jako alternatywna metoda leczenia nefropatii toczniowej i steroidoopornego zespołu nerczycowego. W zaleceniach ekspertów takrolimus nie jest terapią kolejnego rzutu po cyklosporynie, ale równorzędną.
- Zalecenia uznają jednocześnie leczenie takrolimusem za właściwe, uzasadnione postępowanie terapeutyczne w przypadkach nietolerancji cyklosporyny lub oporności idiopatycznego zespołu nerczycowego i toczniowego zapalenia nerek na nią.
- Europejskie (EULAR) rekomendacje leczenia LN z 2012 roku wymieniają lek jako opcję leczenia LN przy nietolerancji lub oporności na cyklosporynę. KDIGO wskazuje takrolimus jako właściwą alternatywę terapeutyczną, gdy występują przy zastosowaniu cyklosporyny niemożliwe do zaakceptowania kosmetyczne objawy niepożądane (hirsutyzm, przerost dziąseł).
- Wskazanie refundacyjne: „idiopatyczny zespół nerczycowy lub toczniowe zapalenie nerek - w przypadkach nietolerancji cyklosporyny lub oporności na cyklosporynę” ma charakter zawężający w stosunku do międzynarodowych stanowisk eksperckich, ograniczając wydatki refundacyjne do najbardziej wymagających podania takrolimusu sytuacji klinicznych.
- Zgodnie z wytycznymi w przypadku terapii nefropatii toczniowej inhibitory kalcyneuryny są zazwyczaj opcją drugiego rzutu, w przypadku zespołu nerczycowego opornego na glikokortykosteroidy terapią pierwszego rzutu.
- Ze względu na odmienny profil działań niepożądanych takrolimus może być stosowany w przypadku nietolerancji cyklosporyny.
- Odpowiedź na inhibitory kalcyneuryny jest indywidualna, dlatego można podjąć próbę leczenia zespołu nerczycowego lub nefropatii toczniowej takrolimusem w przypadku oporności na cyklosporynę. I
- Inhibitory kalcyneuryny są alternatywną metodą leczenia zespołu nerczycowego i nefropatii toczniowej i mają udokumentowane dowody literaturowe uzasadniające finansowanie takrolimusu w wyżej wymienionych wskazaniach bez ograniczeń wiekowych.
- Część ekspertów sugeruje konieczność doprecyzowania wskazań poprzez dodanie zapisu „u osób poniżej 18 roku życia i chorych dorosłych”.
- Coraz więcej jest publikacji wskazujących na skuteczność takrolimusu w idiopatycznym zespole nerczycowym i toczniowym zapaleniu nerek opornym na standardową terapię.
- Takrolimus jest opcją leczenia toczniowego zapalenia nerek przy oporności na cyklosporyną lub przy nietolerancji cyklosporyny; szczególnie przydatny jest w leczeniu III i IV klasy zmian toczniowych.
- Rekomendacje EULAR dopuszczają również stosowanie leku w ciężkich postaciach toczniowego zapalenia nerek w ciąży.

8. Piśmiennictwo

Problem zdrowotny, opis ocenianej technologii	
Bertsias 2012	Bertsias GK, Tektonidou M, Amoura Z, Aringer M, Bajema I, Berden JH, Boletis J, Cervera R, Dörner T, Doria A, Ferrario F, Floege J, Houssiau FA, Ioannidis JP, Isenberg DA, Kallenberg CG, Lightstone L, Marks SD, Martini A, Moroni G, Neumann I, Praga M, Schneider M, Starra A, Tesar V, Vasconcelos C, van Vollenhoven RF, Zakharaova H, Haubitz M, Gordon C, Jayne D, Boumpas DT; European League Against Rheumatism and European Renal Association-European Dialysis and Transplant Association. Joint European League Against Rheumatism and European Renal Association-European Dialysis and Transplant Association (EULAR/ERA-EDTA) recommendations for the management of adult and paediatric lupus nephritis. <i>Ann Rheum Dis.</i> 2012 Nov;71(11):1771-82. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-201940. Epub 2012 Jul 31.
D'Cruz 2007	D'Cruz DP, Khamashta MA, Hughes G. Systemic lupus erythematosus. <i>Lancet</i> 2007; 369: 587–96
Gipson 2009	Gipson DS, Massengill SF, Yao L, Nagaraj S, Smoyer WE, Mahan JD, Wigfall D, Miles P, Powell L, Lin JJ, Trachtman H, Greenbaum LA. "Management of childhood onset nephrotic syndrome." <i>Pediatrics.</i> 2009 Aug;124(2):747-57. doi: 10.1542/peds.2008-1559. Epub 2009 Jul 27.
Hahn 2012	Hahn BH, McMahon MA, Wilkinson A, Wallace WD, Daikh DI, Fitzgerald JD, Karpouzas GA, Merrill JT, Wallace DJ, Yazdany J, Ramsey-Goldman R, Singh K, Khalighi M, Choi SI, Gogia M, Kafaja S, Kamgar M, Lau C, Martin WJ, Parikh S, Peng J, Rastogi A, Chen W, Grossman JM. American College of Rheumatology guidelines for screening, treatment, and management of lupus nephritis. <i>Arthritis Care Res (Hoboken).</i> 2012 Jun;64(6):797-808
Hałoń 2011	Hałoń A. Zmiany w nerkach w toczniu rumieniowatym układowym i innych chorobach autoimmunologicznych <i>Pol J Pathol</i> 2011; 1 (Suplement 1): s57-s71
Kur-Zalewska 2012	Kur-Zalewska J, Tlustochowicz W. Zalecenia postępowania diagnostycznego i terapeutycznego Leczenie tocznia rumieniowatego układowego. Część I. Zalecenia leczenia tocznia rumieniowatego układowego <i>Reumatologia</i> 2012; 50, 5: 383–389 http://www.termedia.pl/Zalecenia-postepowania-diagnostycznego-i-terapeutycznego-Leczenie-tocznia-rumieniowatego-ukladowego-Czesc-I-Zalecenia-leczenia-tocznia-rumieniowatego-ukladowego,18,19622,1,0.html
Medyńska 2012	Medyńska A., Kiliś-Pstrusińska K.: Toczniowe zapalenie nerek u dzieci i młodzieży. <i>Int. Rev. Allergol. Clin. Immunol. Family Med.</i> , 2012; Vol. 18, No. 4
Miyasaka 2009	Miyasaka N, Kawai S, Hashimoto H. Efficacy and safety of tacrolimus for lupus nephritis: a placebo-controlled doubleblind multicenter study. <i>Modern Rheumatology</i> 2009;19(6): 606–15. [MEDLINE: 19688181]
Pietrzyk 2010	Pietrzyk JA. Postępowanie w zespole nerczycowym. <i>Medycyna Praktyczna Pediatria</i> 2010/02 http://www.mp.pl/artykuly/50177
Sieniawska 1999	Sieniawska M. Zespół nerczycowy. <i>Medycyna Praktyczna Pediatria</i> 1999/02 http://www.mp.pl/artykuly/10399
Sobieszczańska-Drożdźiel 2013	Sobieszczańska-Drożdźiel A, Małgorzata Zajączkowska M, Drożdźiel P. Sytuacja demograficzno-społeczna oraz warunkowania środowiskowe dzieci z zespołem nerczycowym <i>Medycyna Ogólna i Nauki o Zdrowiu</i> , 2013, Tom 19, Nr 1
Szczeklik 2012	Interna Szczeklika 2012. Podręcznik chorób wewnętrznych. Andrzej Szczeklik (red.), 2012, <i>Medycyna Praktyczna</i>
Takahashi 2011	Takahashi S, Hiromura K, Sakurai N et al. Efficacy and safety of tacrolimus for induction therapy in patients with active lupus nephritis. <i>Mod. Rheumatol.</i> 2011; 21: 282–9.
Zdrojewski 2011	Zbigniew Zdrojewski Nowoczesne Metody Diagnostyczne I Terapeutyczne Nefropatii Toczniowej <i>Annales Academiae Medicae Stetinensis Roczniki Pomorskiej Akademii I Medycznej W Szczecinie</i> 2011, 57, 3, 39–48
Rekomendacje kliniczne	
Bertsias 2012	Bertsias GK, Tektonidou M, Amoura Z, Aringer M, Bajema I, Berden JH, Boletis J, Cervera R, Dörner T, Doria A, Ferrario F, Floege J, Houssiau FA, Ioannidis JP, Isenberg DA, Kallenberg CG, Lightstone L, Marks SD, Martini A, Moroni G, Neumann I, Praga M, Schneider M, Starra A, Tesar V, Vasconcelos C, van Vollenhoven RF, Zakharaova H, Haubitz M, Gordon C, Jayne D, Boumpas DT; European League Against Rheumatism and European Renal Association-European Dialysis and Transplant Association. Joint European League Against Rheumatism and European Renal Association-European Dialysis and Transplant Association (EULAR/ERA-EDTA) recommendations for the management of adult and paediatric lupus nephritis. <i>Ann Rheum Dis.</i> 2012 Nov;71(11):1771-82. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-201940. Epub 2012 Jul 31.
Gipson 2009	Gipson DS, Massengill SF, Yao L, Nagaraj S, Smoyer WE, Mahan JD, Wigfall D, Miles P, Powell

	L, Lin JJ, Trachtman H, Greenbaum LA. " Management of childhood onset nephrotic syndrome." <i>Pediatrics</i> . 2009 Aug;124(2):747-57. doi: 10.1542/peds.2008-1559. Epub 2009 Jul 27.
Hahn 2012	Hahn BH, McMahon MA, Wilkinson A, Wallace WD, Daikh DI, Fitzgerald JD, Karpouzas GA, Merrill JT, Wallace DJ, Yazdany J, Ramsey-Goldman R, Singh K, Khalighi M, Choi SI, Gogia M, Kafaja S, Kamgar M, Lau C, Martin WJ, Parikh S, Peng J, Rastogi A, Chen W, Grossman JM. American College of Rheumatology guidelines for screening, treatment, and management of lupus nephritis. <i>Arthritis Care Res (Hoboken)</i> . 2012 Jun;64(6):797-808
ISPN 2009	Indian Society of Pediatric Nephrology, Gulati A, Bagga A, Gulati S, Mehta KP, Vijayakumar M. Management of steroid resistant nephrotic syndrome. <i>Indian Pediatr</i> . 2009 Jan;46(1):35-47. PubMed PMID: 19179716.
KDIGO 2012	Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Glomerulonephritis Work Group. KDIGO clinical practice guideline for glomerulonephritis. <i>Kidney Int Suppl</i> . 2012 Jun;2(2):139-274.
Kur-Zalewska 2012	Kur-Zalewska J, Tlustochowicz W. Zalecenia postępowania diagnostycznego i terapeutycznego Leczenie tocznia rumieniowatego układowego. Część I. Zalecenia leczenia tocznia rumieniowatego układowego <i>Reumatologia</i> 2012; 50, 5: 383–389 http://www.termedia.pl/Zalecenia-postepowania-diagnostycznego-i-terapeutycznego-Leczenie-tocznia-rumieniowatego-ukladowego-Czesc-I-Zalecenia-leczenia-tocznia-rumieniowatego-ukladowego,18,19622,1,0.html
Ruiz Irastorza 2012	Ruiz Irastorza G, Espinosa G, Frutos MA, Jiménez Alonso J, Praga M, Pallarés L, Rivera F, Robles Marhuenda A, Segarra A, Quereda C; Spanish Society of Internal Medicine (SEMI); Spanish Society of Nephrology (SEN). Diagnosis and treatment of lupus nephritis. Consensus document from the systemic auto-immune disease group (GEAS) of the Spanish Society of Internal Medicine (SEMI) and Spanish Society of Nephrology (S.E.N.) <i>Nefrologia</i> . 2012;32 Suppl 1:1-35. doi: 10.3265/Nefrologia.pre2011.Dec.11298.
Tellingen 2012	van Tellingen A, Voskuyl AE, Vervloet MG, Bijl M, de Sévaux RG, Berger SP, Derksen RH, Berden JH; Dutch Working Party on Systemic Lupus Erythematosus. Dutch guidelines for diagnosis and therapy of proliferative lupus nephritis. <i>Neth J Med</i> . 2012 May;70(4):199-207.
Analiza kliniczna	
Bao 2008	Bao H, Liu ZH, Xie HL, Hu WX, Zhang HT, Li LS. Successful treatment of class V_IV lupus nephritis with multitarget therapy. <i>J Am Soc Nephrol</i> . 2008;19(10):2001-2010.
Chen 2011	Chen W, Tang X, Liu Q, Chen W, Fu P, Liu F, Liao Y, Yang Z, Zhang J, Chen J, Lou T, Fu J, Kong Y, Liu Z, Fan A, Rao S, Li Z, Yu X. Short-term outcomes of induction therapy with tacrolimus versus cyclophosphamide for active lupus nephritis: A multicenter randomized clinical trial. <i>Am J Kidney Dis</i> . 2011 Feb;57(2):235-44. doi: 10.1053/j.ajkd.2010.08.036. Epub 2010 Dec 21. Erratum in: <i>Am J Kidney Dis</i> . 2011 Aug;58(2):330-3. PubMed PMID: 21177013
Chen 2012	Chen W, Liu Q, Chen W, Tang X, Fu P, Liu F, Liao Y, Yang Z, Zhang J, Chen J, Lou T, Fu J, Kong Y, Liu Z, Li Z, Yu X. Outcomes of maintenance therapy with tacrolimus versus azathioprine for active lupus nephritis: a multicenter randomized clinical trial. <i>Lupus</i> . 2012 Aug;21(9):944-52.
Chen 2013	Chen Y, Schieppati A, Cai G, Chen X, Zamora J, Giuliano GA, Braun N, Perna A. Immunosuppression for membranous nephropathy: a systematic review and meta-analysis of 36 clinical trials. <i>Clin J Am Soc Nephrol</i> . 2013 May;8(5):787-96. doi: 10.2215/CJN.07570712. Epub 2013 Feb 28. Review. PubMed PMID: 23449768 – publikacja pełnotekstowa niedostępna w bazach
Chen 2014	Chen Y, Schieppati A, Chen X, Cai G, Zamora J, Giuliano GA, Braun N, Perna A. Immunosuppressive treatment for idiopathic membranous nephropathy in adults with nephrotic syndrome (Review). 2014 <i>The Cochrane Collaboration</i> . Published by JohnWiley & Sons, Ltd.
Choudry 2009	Choudhry S, Bagga A, Hari P, Sharma S, Kalaivani M, Dinda A. Efficacy and safety of tacrolimus versus cyclosporine in children with steroid-resistant nephrotic syndrome: a randomized controlled trial. <i>American Journal of Kidney Diseases</i> 2009;53(5):760–9.
Deng 2012	Deng J, Huo D, Wu Q, Yang Z, Liao Y. A meta-analysis of randomized controlled trials comparing tacrolimus with intravenous cyclophosphamide in the induction treatment for lupus nephritis. <i>Tohoku J Exp Med</i> . 2012;227(4):281-8. PubMed PMID: 22820853. https://www.jstage.jst.go.jp/article/tjem/227/4/227_281/article
Gulati 2012	Gulati A, Sinha A, Gupta A, Kanitkar M, Sreenivas V, Sharma J, Mantan M, Agarwal I, Dinda AK, Hari P, Bagga A. Treatment with tacrolimus and prednisolone is preferable to intravenous cyclophosphamide as the initial therapy for children with steroid-resistant nephrotic syndrome. <i>Kidney Int</i> . 2012 Nov;82(10):1130-5. doi: 10.1038/ki.2012.238. Epub 2012 Jul 4. PubMed PMID: 22763815. http://www.nature.com/ki/journal/v82/n10/full/ki2012238a.html
Henderson 2012	Henderson L, Masson P, Craig JC, Flanc RS, Roberts MA, Strippoli GF, Webster AC. Treatment for lupus nephritis. <i>Cochrane Database Syst Rev</i> . 2012 Dec 12;12:CD002922. doi: 10.1002/14651858. CD002922.pub3.
Hodson 2010	Hodson Elisabeth M, Willis Narelle S, Craig Jonathan C. Interventions for idiopathic steroid-resistant nephrotic syndrome in children. <i>Cochrane Database of Systematic Reviews: Reviews</i>

	2010; Issue 11
Hong 2007	Hong R, Haijin Y, Xianglin W, Cuilan H, Nan C. A preliminary study of tacrolimus versus cyclophosphamide in patients with diffuse proliferative lupus nephritis [abstract]. <i>Nephrology Dialysis Transplantation</i> 2007; 22 (Suppl 6): vi276.
Li 2009b	Li X, Ren H, Zhang W, Xu Y, Shen P, Zhang Q, et al. Induction therapies for proliferative lupus nephritis: mycophenolate mofetil, tacrolimus and intravenous cyclophosphamide [abstract]. <i>Journal of the American Society of Nephrology</i> 2009; 20 :391A.
Li 2012	Li X, Ren H, Zhang Q, Zhang W, Wu X, Xu Y, Shen P, Chen N. Mycophenolate mofetil or tacrolimus compared with intravenous cyclophosphamide in the induction treatment for active lupus nephritis. <i>Nephrol Dial Transplant</i> . 2012 Apr; 27 (4):1467-72. doi: 10.1093/ndt/gfr484. Epub 2011 Sep 13. PubMed PMID: http://ndt.oxfordjournals.org/content/27/4/1467.full.pdf+html
Min Yang 2014	MIN YANG, MIN LI, WEI HE, BIN WANG and YONG GU. Calcineurin inhibitors may be a reasonable alternative to cyclophosphamide in the induction treatment of active lupus nephritis: A systematic review and meta-analysis. <i>EXPERIMENTAL AND THERAPEUTIC MEDICINE</i> 7: 1663-1670, 2014.
Mok 2009	Mok CC, Ying SK, Tong KH, et al. Mycophenolate mofetil versus tacrolimus for active lupus nephritis: an extended observation of a randomized controlled trial. <i>Ann Rheum Dis</i> . 2009; 68 (suppl 3):246.
Pravitsitthikul 2013	Pravitsitthikul N, Willis NS, Hodson EM, Craig JC. Non-corticosteroid immunosuppressive medications for steroidsensitive nephrotic syndrome in children. <i>Cochrane Database of Systematic Reviews</i> 2013, Issue 10. Art. No.: CD002290. DOI: 10.1002/14651858.CD002290.pub4
Tian 2014	Simon Yu Tian, Brian M. Feldman, Joseph Beyene, Patrick E. Brown, Elizabeth M. Uleryk, and Earl D. Silverman. Immunosuppressive Therapies for the Induction Treatment of Proliferative Lupus Nephritis: A Systematic Review and Network Metaanalysis. <i>J Rheumatol</i> 2014; 41 (10);1998-2007, http://www.jrheum.org/content/41/10/1998
Xie 2011	Xie G, Xu J, Ye C, Chen D, Xu C, Yang L, Ma Y, Hu X, Li L, Sun L, Zhao X, Mao Z, Mei C. Immunosuppressive treatment for nephrotic idiopathic membranous nephropathy: a meta-analysis based on Chinese adults. <i>PLoS One</i> . 2012; 7 (9):e44330. http://www.plosone.org/article/info%3Adoi%2F10.1371%2Fjournal.pone.0044330
Yap 2012	Yap DY, Yu X, Chen XM, Lu F, Chen N, Li XW, Tang CS, Chan TM. Pilot 24 month study to compare mycophenolate mofetil and tacrolimus in the treatment of membranous lupus nephritis with nephrotic syndrome. <i>Nephrology (Carlton)</i> . 2012 May; 17 (4):352-7. doi: 10.1111/j.1440-1797.2012.01574.x. PubMed PMID: 22295934.

9. Załączniki

9.1. Strategia wyszukiwania publikacji

9.1.1. Idiopatyczny zespół nerczycowy

PubMed (data ostatniego przeszukiwania: 07/11/2014)

#1	"Nephrotic syndrome, idiopathic, steroid-resistant" [Supplementary Concept]	68
#2	"Nephrotic Syndrome"[Mesh]	13764
#3	nephrotic syndrome[Text Word]	19058
#4	(#2 OR #3)	19058
#5	idiopathic	93031
#6	(#4 AND #5)	1791
#7	(#1 OR #6)	1791
#10	"Tacrolimus"[Mesh]	12707
#11	tacrolimus[Text Word]	18708
#12	calcineurin inh bitor*	4891
#13	(#10 OR #11 OR #12)	21598
#14	(#7 AND #13)	77

Cochrane Library (data ostatniego przeszukiwania: 07/11/2014)

#1	nephrotic syndrome	712
#2	nephropathy	4043
#3	glomerulopathy	62
#4	glomerulonephropathy	4
#5	glomerulonephritis	963
#6	#1 or #2 or #3 or #4 or #5	5139
#7	idiopathic	4768
#8	#6 AND #7	239
#9	tacrolimus*	2415
#10	calcineurin inhibitor*	684
#11	#9 OR #10	2720
#12	#8 AND #11	22
#13	#12 in Cochrane Reviews (Reviews and Protocols)	8
#14	#12 in Other Reviews	1
#15	#12 in Trials	7
#16	#12 in Technology Assessments	0
#17	#12 in Economic Evaluations	0
#18	#12 in Methods Studies	0
#19	#12 in Cochrane Groups	1

9.1.2. Toczniowe zapalenie nerek

PubMed (data ostatniego przeszukiwania: 07/11/2014)

#1	"Lupus Nephritis"[Mesh]	4636
#2	Glomerulonephritis	46928
#3	Glomerulonephritides	46928
#4	Nephritides	70383
#5	Nephritis	70383
#6	(#2 OR #3 OR #4 OR #5)	75823
#7	lupus[Text Word]	70929
#8	(#6 AND #7)	10432
#9	(#1 OR #8)	10432
#10	"Tacrolimus"[Mesh]	12707
#11	tacrolimus[Text Word]	18708
#12	calcineurin inhibitor*	4891
#13	(#12 OR #11 OR #10)	21598
#16	(#9 AND #13)	123

Takrolimus

we wskazaniach: idiopatyczny zespół nerczycowy lub toczniowe zapalenie nerek - w przypadkach nietolerancji cyklosporyny lub oporności na cyklosporynę

AOTM-OT-434-19/2014

Cochrane Library (data ostatniego przeszukiwania: 07/11/2014)

#1	lupus nephritis	406
#2	tacrolimus*	2415
#3	calcineurin inhibitor*	684
#4	#2 or #3	2720
#5	#1 AND #4	33
#6	#5 in Cochrane Reviews (Reviews and Protocols)	6
#7	#5 in Other Reviews	3
#8	#5 in Trials	15
#9	#5 in Technology Assessments	0
#10	#5 in Economic Evaluations	0
#11	#5 in Methods Studies	0
#12	#5 in Cochrane Groups	1

9.2. Zestawienie informacji dotyczących finansowania w Polsce wybranych interwencji stosowanych w młodzieńczym zapaleniu stawów

Tabela 18. Zestawienie informacji dotyczących finansowania w Polsce interwencji wskazanych przez ekspertów jako stosowane w ocenianym wskazaniu, na podstawie zał. 1A do OBWIESZCZENIE MINISTRA ZDROWIA z dnia 22 października 2014 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 listopada 2014 r. - Leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym.

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku,	Opak ow.	Kod EAN	Urzędo wa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detalicz.	Wysokość limitu finansow.	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestacyjnych objętych refundacją	Poziom odpłat.	Dopłata pacjent
139.0, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - leki immunosupresyjne - inhibitory kalcyneuryny - takrolimus											
Tacrolimusum	Advagraf, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 0,5 mg	30 kaps.	5909990051052	74,41	78,13	90,31	84,85	Stan po przeszczepie narządu unaczynionego bądź szpiku	- Stan po przeszczepie kończyny, rogówki, tkanek lub komórek; - Miastenia; - Idiopatyczny zespół nerczycowy lub toczniowe zapalenie nerek - w przypadkach nietolerancji cyklosporyny lub oporności na cyklosporynę; - Choroby autoimmunizacyjne u osób z niedoborami odporności.	ryczałt	8,66
Tacrolimusum	Advagraf, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 1 mg	30 kaps.	5909990051076	146,2	153,51	169,69	169,69	Stan po przeszczepie narządu unaczynionego bądź szpiku	- Stan po przeszczepie kończyny, rogówki, tkanek lub komórek; - Miastenia; - Idiopatyczny zespół nerczycowy lub toczniowe zapalenie nerek - w przypadkach nietolerancji cyklosporyny lub oporności na cyklosporynę; - Choroby autoimmunizacyjne u osób z niedoborami odporności.	ryczałt	3,2
Tacrolimusum	Advagraf, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 5 mg	30 kaps.	5909990051137	743,64	780,82	812,51	812,51	Stan po przeszczepie narządu unaczynionego bądź szpiku	- Stan po przeszczepie kończyny, rogówki, tkanek lub komórek; - Miastenia; - Idiopatyczny zespół nerczycowy lub toczniowe zapalenie nerek - w przypadkach nietolerancji cyklosporyny lub oporności na cyklosporynę; - Choroby autoimmunizacyjne u osób z niedoborami odporności.	ryczałt	3,2
Tacrolimusum	Advagraf, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 3 mg	30 kaps.	5909990699957	438,6	460,53	484,54	484,54	Stan po przeszczepie narządu unaczynionego bądź szpiku	- Stan po przeszczepie kończyny, rogówki, tkanek lub komórek; - Miastenia; - Idiopatyczny zespół nerczycowy lub toczniowe zapalenie nerek - w przypadkach nietolerancji cyklosporyny lub oporności na cyklosporynę; - Choroby autoimmunizacyjne u osób z niedoborami odporności.	ryczałt	3,2
Tacrolimusum	Cidimus, kaps. twarde, 0,5 mg	30 kaps.	5909990783489	74,41	78,13	90,31	84,85	Stan po przeszczepie narządu unaczynionego bądź szpiku	- Stan po przeszczepie kończyny, rogówki, tkanek lub komórek; - Miastenia; - Idiopatyczny zespół nerczycowy lub toczniowe zapalenie nerek - w przypadkach nietolerancji cyklosporyny lub oporności na cyklosporynę; - Choroby autoimmunizacyjne u osób z niedoborami odporności.	ryczałt	8,66

Takrolimus

we wskazaniach: idiopatyczny zespół nerczycowy lub toczniowe zapalenie nerek - w przypadkach nietolerancji cyklosporyny lub oporności na cyklosporynę

AOTM-OT-434-19/2014

Tacrolimusum	Cidimus, kaps. twarde, 5 mg	30 kaps.	5909990783533	729	765,45	797,14	797,14	Stan po przeszczepie narządu unaczynionego bądź szpiku	- Stan po przeszczepie kończyny, rogówki, tkanek lub komórek; - Miastenia; - Idiopatyczny zespół nerczycowy lub toczniowe zapalenie nerek - w przypadkach nietolerancji cyklosporyny lub oporności na cyklosporynę; - Choroby autoimmunizacyjne u osób z niedoborami odporności.	ryczałt	3,2
Tacrolimusum	Cidimus, kaps. twarde, 1 mg	30 kaps.	5909990783571	140,4	147,42	163,6	163,6	Stan po przeszczepie narządu unaczynionego bądź szpiku	- Stan po przeszczepie kończyny, rogówki, tkanek lub komórek; - Miastenia; - Idiopatyczny zespół nerczycowy lub toczniowe zapalenie nerek - w przypadkach nietolerancji cyklosporyny lub oporności na cyklosporynę; - Choroby autoimmunizacyjne u osób z niedoborami odporności.	ryczałt	3,2
Tacrolimusum (podstawa limitu)	Prograf, kaps. twarde, 1 mg	30 kaps. (3 blist.p o 10 szt.)	5909990447213	146,2	153,51	169,69	169,69	Stan po przeszczepie narządu unaczynionego bądź szpiku	- Stan po przeszczepie kończyny, rogówki, tkanek lub komórek; - Miastenia; - Idiopatyczny zespół nerczycowy lub toczniowe zapalenie nerek - w przypadkach nietolerancji cyklosporyny lub oporności na cyklosporynę; - Choroby autoimmunizacyjne u osób z niedoborami odporności.	ryczałt	3,2
Tacrolimusum	Prograf, kaps. twarde, 5 mg	30 kaps. (3 blist.p o 10 szt.)	5909990447312	743,64	780,82	812,51	812,51	Stan po przeszczepie narządu unaczynionego bądź szpiku	- Stan po przeszczepie kończyny, rogówki, tkanek lub komórek; - Miastenia; - Idiopatyczny zespół nerczycowy lub toczniowe zapalenie nerek - w przypadkach nietolerancji cyklosporyny lub oporności na cyklosporynę; - Choroby autoimmunizacyjne u osób z niedoborami odporności.	ryczałt	3,2
Tacrolimusum	Prograf, kaps. twarde, 0,5 mg	30 kaps. (3 blist.p o 10 szt.)	5909991148713	74,41	78,13	90,31	84,85	Stan po przeszczepie narządu unaczynionego bądź szpiku	- Stan po przeszczepie kończyny, rogówki, tkanek lub komórek; - Miastenia; - Idiopatyczny zespół nerczycowy lub toczniowe zapalenie nerek - w przypadkach nietolerancji cyklosporyny lub oporności na cyklosporynę; - Choroby autoimmunizacyjne u osób z niedoborami odporności.	ryczałt	8,66
Tacrolimusum	Tacni, kaps. twarde, 0,5 mg	30 kaps.	5909990821006	66,96	70,31	82,49	82,49	Stan po przeszczepie narządu unaczynionego bądź szpiku	- Stan po przeszczepie kończyny, rogówki, tkanek lub komórek; - Miastenia; - Idiopatyczny zespół nerczycowy lub toczniowe zapalenie nerek - w przypadkach nietolerancji cyklosporyny lub oporności na cyklosporynę; - Choroby autoimmunizacyjne u osób z niedoborami odporności.	ryczałt	3,2

Takrolimus

we wskazaniach: idiopatyczny zespół nerczycowy lub toczniowe zapalenie nerek - w przypadkach nietolerancji cyklosporyny lub oporności na cyklosporynę

AOTM-OT-434-19/2014

Tacrolimusum	Tacni, kaps. twarde, 1 mg	30 kaps.	5909990821228	133,92	140,62	156,8	156,8	Stan po przeszczepie narządu unaczynionego bądź szpiku	- Stan po przeszczepie kończyny, rogówki, tkanek lub komórek; - Miastenia; - Idiopatyczny zespół nerczycowy lub toczniowe zapalenie nerek - w przypadkach nietolerancji cyklosporyny lub oporności na cyklosporynę; - Choroby autoimmunizacyjne u osób z niedoborami odporności.	ryczałt	3,2
Tacrolimusum	Tacni, kaps. twarde, 5 mg	30 kaps.	5909990821280	669,6	703,08	734,77	734,77	Stan po przeszczepie narządu unaczynionego bądź szpiku	- Stan po przeszczepie kończyny, rogówki, tkanek lub komórek; - Miastenia; - Idiopatyczny zespół nerczycowy lub toczniowe zapalenie nerek - w przypadkach nietolerancji cyklosporyny lub oporności na cyklosporynę; - Choroby autoimmunizacyjne u osób z niedoborami odporności.	ryczałt	3,2
Tacrolimusum	Tacrolimus Intas, kaps., 0,5 mg	30 kaps.	5909990881352	68,85	72,29	84,48	84,48	x	Idiopatyczny zespół nerczycowy lub toczniowe zapalenie nerek - w przypadkach nietolerancji cyklosporyny lub oporności na cyklosporynę; Choroby autoimmunizacyjne u osób z niedoborami odporności.	ryczałt	3,2
Tacrolimusum	Tacrolimus Intas, kaps., 1 mg	30 kaps.	5909990881406	140,4	147,42	163,6	163,6	x	Idiopatyczny zespół nerczycowy lub toczniowe zapalenie nerek - w przypadkach nietolerancji cyklosporyny lub oporności na cyklosporynę; Choroby autoimmunizacyjne u osób z niedoborami odporności.	ryczałt	3,2
Tacrolimusum	Tacrolimus Intas, kaps., 1 mg	90 kaps.	5909990881475	421,2	442,26	466,27	466,27	x	Idiopatyczny zespół nerczycowy lub toczniowe zapalenie nerek - w przypadkach nietolerancji cyklosporyny lub oporności na cyklosporynę; Choroby autoimmunizacyjne u osób z niedoborami odporności.	ryczałt	3,2
Tacrolimusum	Taliximun, kaps. twarde, 0,5 mg	30 kaps. (3 blist.p o 10 szt.)	5909990836857	58,86	61,8	73,98	73,98	Stan po przeszczepie narządu unaczynionego bądź szpiku	- Stan po przeszczepie kończyny, rogówki, tkanek lub komórek; - Miastenia; - Idiopatyczny zespół nerczycowy lub toczniowe zapalenie nerek - w przypadkach nietolerancji cyklosporyny lub oporności na cyklosporynę; - Choroby autoimmunizacyjne u osób z niedoborami odporności.	ryczałt	3,2
Tacrolimusum	Taliximun, kaps. twarde, 1 mg	30 kaps. (3 blist.p o 10 szt.)	5909990836888	111,78	117,37	133,55	133,55	Stan po przeszczepie narządu unaczynionego bądź szpiku	- Stan po przeszczepie kończyny, rogówki, tkanek lub komórek; - Miastenia; - Idiopatyczny zespół nerczycowy lub toczniowe zapalenie nerek - w przypadkach nietolerancji cyklosporyny lub oporności na cyklosporynę; - Choroby autoimmunizacyjne u osób z niedoborami odporności.	ryczałt	3,2

Takrolimus

we wskazaniach: idiopatyczny zespół nerczycowy lub toczniowe zapalenie nerek - w przypadkach nietolerancji cyklosporyny lub oporności na cyklosporynę

AOTM-OT-434-19/2014

Tacrolimusum	Taliximun, kaps. twarde, 5 mg	30 kaps. (3 blist.p o 10 szt.)	5909990836949	538,92	565,87	597,56	597,56	Stan po przeszczepie narządu unaczynionego bądź szpiku	- Stan po przeszczepie kończyny, rogówki, tkanek lub komórek; - Miastenia; - Idiopatyczny zespół nerczycowy lub toczniowe zapalenie nerek - w przypadkach nietolerancji cyklosporyny lub oporności na cyklosporynę; - Choroby autoimmunizacyjne u osób z niedoborami odporności.	ryczałt	3,2
117.1, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - leki alkilujące - cyklofosfamid											
Cyclophosphamidum	Endoxan, drażetki, 50 mg	50 draż.	5909990240814	72,36	75,98	88,08	88,08	Nowotwory złośliwe		bezpłatny	0
Cyclophosphamidum	Endoxan, drażetki, 50 mg	50 draż.	5909990240814	72,36	75,98	88,08	88,08	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	- Choroby autoimmunizacyjne; - amyloidoza; - zespół hemofagocytowy; - zespół POEMS; - małopłytkowość oporna na leczenie kortykosteroidami; - anemia hemolityczna oporna na leczenie kortykosteroidami; - Sarkoidoza; Śródmiąższowe zapalenia płuc - w przypadkach innych niż wymienione w CHPL; - Złaziakowe choroby płuc - w przypadkach innych niż wymienione w CHPL	ryczałt	3,2
134.0, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - leki immunosupresyjne - kwas mykofenolowy i jego pochodne											
Acidum mycophenolicum	Myfortic, tabl. dojel., 360 mg	120 tabl.	5909990219209	710,73	746,27	776,12	741,36	Stan po przeszczepie narządu unaczynionego bądź szpiku	Stan po przeszczepie kończyny, rogówki, tkanek lub komórek.	ryczałt	37,96
Acidum mycophenolicum	Myfortic, tabl. dojel., 180 mg	120 tabl.	5909990219797	352,5	370,13	391,31	370,68	Stan po przeszczepie narządu unaczynionego bądź szpiku	Stan po przeszczepie kończyny, rogówki, tkanek lub komórek.	ryczałt	23,83
Mycophenolas mofetil (podstawa limitu)	CellCept, tabl., 500 mg	50 tabl.	5909990707515	275,4	289,17	308,9	308,9	Stan po przeszczepie narządu unaczynionego bądź szpiku	Steroidozależny zespół nerczycowy; steroidooporny zespół nerczycowy; cyklosporynozależny zespół nerczycowy; nefropatia toczniowa; zapalenie naczyń; nefropatia IgA; toczeń rumieniowaty układowy; twardzina układowa; stan po przeszczepie kończyny, rogówki, kanek lub komórek; neuropatia zapalna; miopatia zapalna; Choroby autoimmunizacyjne u osób z niedoborami odporności; Cytopenie w przebiegu autoimmunizacyjnego zespołu limfoproliferacyjnego (ALPS).	ryczałt	3,2
Mycophenolas mofetil	CellCept, kaps. twarde, 250 mg	100 kaps.	5909990707614	275,4	289,17	308,9	308,9	Stan po przeszczepie narządu unaczynionego bądź szpiku	Steroidozależny zespół nerczycowy; steroidooporny zespół nerczycowy; cyklosporynozależny zespół nerczycowy; nefropatia toczniowa; zapalenie naczyń; nefropatia IgA; toczeń rumieniowaty układowy; twardzina układowa; stan po przeszczepie kończyny, rogówki, kanek lub komórek; neuropatia zapalna; miopatia zapalna; Choroby autoimmunizacyjne u osób z niedoborami odporności; Cytopenie w przebiegu autoimmunizacyjnego zespołu limfoproliferacyjnego (ALPS).	ryczałt	3,2

Takrolimus

we wskazaniach: idiopatyczny zespół nerczycowy lub toczniowe zapalenie nerek - w przypadkach nietolerancji cyklosporyny lub oporności na cyklosporynę

AOTM-OT-434-19/2014

Mycophenolas mofetil	CellCept, proszek do sporządzania zawiesiny doustnej, 1 g/5 ml	110 g (175 ml)	5909990980918	385,5	404,78	427,4	427,4	Stan po przeszczepie narządu unaczynionego bądź szpiku	Steroidozależny zespół nerczycowy; steroidooporny zespół nerczycowy; cyklosporynozależny zespół nerczycowy; nefropatia toczniowa; zapalenie naczyń; nefropatia IgA; toczeń rumieniowaty układowy; twardzina układowa; stan po przeszczepie kończyny, rogówki, kanek lub komórek; neuropatia zapalna; miopatia zapalna; Choroby autoimmunizacyjne u osób z niedoborami odporności; Cytopenie w przebiegu autoimmunizacyjnego zespołu limfoproliferacyjnego (ALPS).	ryczałt	3,2
Mycophenolas mofetil	Limfocept, kaps. twarde, 250 mg	100 kaps. (10 blist.p o 10 szt.)	5909990752003	115,16	120,92	140,65	140,65	x	Choroby autoimmunizacyjne u osób z niedoborami odporności; Cytopenie w przebiegu autoimmunizacyjnego zespołu limfoproliferacyjnego (ALPS).	ryczałt	3,2
Mycophenolas mofetil	Limfocept, kaps. twarde, 250 mg	300 kaps. (30 blist.p o 10 szt.)	5909990752034	259,33	272,3	306,49	306,49	x	Choroby autoimmunizacyjne u osób z niedoborami odporności; Cytopenie w przebiegu autoimmunizacyjnego zespołu limfoproliferacyjnego (ALPS).	ryczałt	4
Mycophenolas mofetil	Limfocept, tabl. powł., 500 mg	50 tabl. (5 blist.p o 10 szt.)	5909990752355	178,2	187,11	206,84	206,84	x	Choroby autoimmunizacyjne u osób z niedoborami odporności; Cytopenie w przebiegu autoimmunizacyjnego zespołu limfoproliferacyjnego (ALPS).	ryczałt	3,2
Mycophenolas mofetil	Limfocept, tabl. powł., 500 mg	150 tabl. (15 blist.p o 10 szt.)	5909990752362	534,6	561,33	595,52	595,52	x	Choroby autoimmunizacyjne u osób z niedoborami odporności; Cytopenie w przebiegu autoimmunizacyjnego zespołu limfoproliferacyjnego (ALPS).	ryczałt	4
Mycophenolas mofetil	Mycophenolate Mofetil Accord, tabl. powł., 500 mg	50 szt.	5909990750993	109,08	114,53	134,26	134,26	Stan po przeszczepie narządu unaczynionego bądź szpiku	Steroidozależny zespół nerczycowy; steroidooporny zespół nerczycowy; cyklosporynozależny zespół nerczycowy; nefropatia toczniowa; zapalenie naczyń; nefropatia IgA; toczeń rumieniowaty układowy; twardzina układowa; stan po przeszczepie kończyny, rogówki, kanek lub komórek; neuropatia zapalna; miopatia zapalna.	ryczałt	3,2
Mycophenolas mofetil	Mycophenolate Mofetil Accord, kaps. twarde, 250 mg	100 szt.	5909990754472	109,08	114,53	134,26	134,26	Stan po przeszczepie narządu unaczynionego bądź szpiku	Steroidozależny zespół nerczycowy; steroidooporny zespół nerczycowy; cyklosporynozależny zespół nerczycowy; nefropatia toczniowa; zapalenie naczyń; nefropatia IgA; toczeń rumieniowaty układowy; twardzina układowa; stan po przeszczepie kończyny, rogówki, kanek lub komórek; neuropatia zapalna; miopatia zapalna.	ryczałt	3,2

Takrolimus

we wskazaniach: idiopatyczny zespół nerczycowy lub toczniowe zapalenie nerek - w przypadkach nietolerancji cyklosporyny lub oporności na cyklosporynę

AOTM-OT-434-19/2014

Mycophenolas mofetil	Mycophenolate mofetil Apotex, kaps., 250 mg	100 kaps.	5909990718375	275,4	289,17	308,9	308,9	Stan po przeszczepie narządu unaczynionego bądź szpiku	Steroidozależny zespół nerczycowy; steroidooporny zespół nerczycowy; cyklosporynozależny zespół nerczycowy; nefropatia toczniowa; zapalenie naczyń; nefropatia IgA; toczeń rumieniowaty układowy; twardzina układowa; stan po przeszczepie kończyny, rogówki, kanek lub komórek; neuropatia zapalna; miopatia zapalna; Choroby autoimmunizacyjne u osób z niedoborami odporności; Cytopenie w przebiegu autoimmunizacyjnego zespołu limfoproliferacyjnego (ALPS).	ryczałt	3,2
Mycophenolas mofetil	Mycophenolate mofetil Apotex, tabl. powł., 500 mg	50 tabl. (5 blist.p o 10 szt.)	5909990718405	275,4	289,17	308,9	308,9	Stan po przeszczepie narządu unaczynionego bądź szpiku	Steroidozależny zespół nerczycowy; steroidooporny zespół nerczycowy; cyklosporynozależny zespół nerczycowy; nefropatia toczniowa; zapalenie naczyń; nefropatia IgA; toczeń rumieniowaty układowy; twardzina układowa; stan po przeszczepie kończyny, rogówki, kanek lub komórek; neuropatia zapalna; miopatia zapalna; Choroby autoimmunizacyjne u osób z niedoborami odporności; Cytopenie w przebiegu autoimmunizacyjnego zespołu limfoproliferacyjnego (ALPS).	ryczałt	3,2
Mycophenolas mofetil	Mycophenolate mofetil Sandoz 500, tabl. powł., 500 mg	50 tabl. (5 blist.p o 10 szt.)	5909990715268	140,4	147,42	167,15	167,15	Stan po przeszczepie narządu unaczynionego bądź szpiku	Steroidozależny zespół nerczycowy; steroidooporny zespół nerczycowy; cyklosporynozależny zespół nerczycowy; nefropatia toczniowa; zapalenie naczyń; nefropatia IgA; toczeń rumieniowaty układowy; twardzina układowa; stan po przeszczepie kończyny, rogówki, kanek lub komórek; neuropatia zapalna; miopatia zapalna; Choroby autoimmunizacyjne u osób z niedoborami odporności; Cytopenie w przebiegu autoimmunizacyjnego zespołu limfoproliferacyjnego (ALPS).	ryczałt	3,2
Mycophenolas mofetil	Mycophenolate mofetil Stada, kaps., 250 mg	100 kaps.	5909990807703	137,16	144,02	163,75	163,75	Stan po przeszczepie narządu unaczynionego bądź szpiku	Steroidozależny zespół nerczycowy; steroidooporny zespół nerczycowy; cyklosporynozależny zespół nerczycowy; nefropatia toczniowa; zapalenie naczyń; nefropatia IgA; toczeń rumieniowaty układowy; twardzina układowa; stan po przeszczepie kończyny, rogówki, kanek lub komórek; neuropatia zapalna; miopatia zapalna; Choroby autoimmunizacyjne u osób z niedoborami odporności; Cytopenie w przebiegu autoimmunizacyjnego zespołu limfoproliferacyjnego (ALPS).	ryczałt	3,2
Mycophenolas mofetil	Mycophenolate mofetil Stada, tabl. powł., 500 mg	50 tabl.	5909990807741	137,16	144,02	163,75	163,75	Stan po przeszczepie narządu unaczynionego bądź szpiku	Steroidozależny zespół nerczycowy; steroidooporny zespół nerczycowy; cyklosporynozależny zespół nerczycowy; nefropatia toczniowa; zapalenie naczyń; nefropatia IgA; toczeń rumieniowaty układowy; twardzina układowa; stan po przeszczepie kończyny, rogówki, kanek lub komórek; neuropatia zapalna; miopatia zapalna; Choroby autoimmunizacyjne u osób z niedoborami odporności; Cytopenie w przebiegu autoimmunizacyjnego zespołu limfoproliferacyjnego (ALPS).	ryczałt	3,2

Takrolimus

we wskazaniach: idiopatyczny zespół nerczycowy lub toczniowe zapalenie nerek - w przypadkach nietolerancji cyklosporyny lub oporności na cyklosporynę

AOTM-OT-434-19/2014

Mycophenolas mofetil	Myfenax, kaps. twarde, 250 mg	100 kaps.	5909990638185	275,4	289,17	308,9	308,9	Stan po przeszczepie narządu unaczynionego bądź szpiku	Steroidozależny zespół nerczycowy; steroidooporny zespół nerczycowy; cyklosporynozależny zespół nerczycowy; nefropatia toczniowa; zapalenie naczyń; nefropatia IgA; toczeń rumieniowaty układowy; twardzina układowa; stan po przeszczepie kończyny, rogówki, kanek lub komórek; neuropatia zapalna; miopatia zapalna; Choroby autoimmunizacyjne u osób z niedoborami odporności; Cytopenie w przebiegu autoimmunizacyjnego zespołu limfoproliferacyjnego (ALPS).	ryczałt	3,2
Mycophenolas mofetil	Myfenax, tabl. powł., 500 mg	50 tabl.	5909990638208	275,4	289,17	308,9	308,9	Stan po przeszczepie narządu unaczynionego bądź szpiku	Steroidozależny zespół nerczycowy; steroidooporny zespół nerczycowy; cyklosporynozależny zespół nerczycowy; nefropatia toczniowa; zapalenie naczyń; nefropatia IgA; toczeń rumieniowaty układowy; twardzina układowa; stan po przeszczepie kończyny, rogówki, kanek lub komórek; neuropatia zapalna; miopatia zapalna; Choroby autoimmunizacyjne u osób z niedoborami odporności; Cytopenie w przebiegu autoimmunizacyjnego zespołu limfoproliferacyjnego (ALPS).	ryczałt	3,2
Mycophenolas mofetil	Nolfemic, tabl. powł., 250 mg	100 tabl.	5909990885091	297	311,85	331,58	308,9	x	Choroby autoimmunizacyjne u osób z niedoborami odporności; Cytopenie w przebiegu autoimmunizacyjnego zespołu limfoproliferacyjnego (ALPS)	ryczałt	25,88
Mycophenolas mofetil	Nolfemic, tabl. powł., 500 mg	50 tabl.	5909990885107	297	311,85	331,58	308,9	x	Choroby autoimmunizacyjne u osób z niedoborami odporności; Cytopenie w przebiegu autoimmunizacyjnego zespołu limfoproliferacyjnego (ALPS)	ryczałt	25,88
137.1. Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - leki immunosupresyjne - inhibitory kalcineuryny - cyklosporyna do stosowania doustnego - stałe postacie farmaceutyczne											
Ciclosporinum	Cyclaid, kaps. miękkie, 25 mg	50 kaps.	5909990787289	54	56,7	67,18	67,06	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL; zespół Alporta z białkomoczem u dzieci do 18 roku życia; anemia aplastyczna u dzieci do 18 roku życia; nieswoiste zapalenie jelit u dzieci do 18 roku życia; aplazja lub hipoplazja szpiku kostnego; białaczka z dużych granulanych limfocytów T; wybiórcza aplazja układu czerwokrwinkowego; zespół aktywacji makrofagów; zespół hemofagocytowy; małopłytkowość oporna na leczenie; zespół mielodysplastyczny - leczenie paliatywne; stan po przeszczepie kończyny, rogówki, tkanek lub komórek	ryczałt	3,32
Ciclosporinum (podstawa limitu)	Cyclaid, kaps. miękkie, 50 mg	50 kaps.	5909990787357	113,94	119,64	134,12	134,12	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL; zespół Alporta z białkomoczem u dzieci do 18 roku życia; anemia aplastyczna u dzieci do 18 roku życia; nieswoiste zapalenie jelit u dzieci do 18 roku życia; aplazja lub hipoplazja szpiku kostnego; białaczka z dużych granulanych limfocytów T; wybiórcza aplazja układu czerwokrwinkowego; zespół aktywacji makrofagów; zespół hemofagocytowy; małopłytkowość oporna na leczenie; zespół mielodysplastyczny - leczenie paliatywne; stan po przeszczepie kończyny, rogówki, tkanek lub komórek	ryczałt	3,2

Takrolimus

we wskazaniach: idiopatyczny zespół nerczycowy lub toczniowe zapalenie nerek - w przypadkach nietolerancji cyklosporyny lub oporności na cyklosporynę

AOTM-OT-434-19/2014

Ciclosporinum	Cyclaid, kaps. miękkie, 100 mg	50 kaps.	5909990787463	238,68	250,61	269,09	268,24	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL; zespół Alporta z białkomoczem u dzieci do 18 roku życia; anemia aplastyczna u dzieci do 18 roku życia; nieswoiste zapalenie jelit u dzieci do 18 roku życia; aplazja lub hipoplazja szpiku kostnego; białaczka z dużych granulanych limfocytów T; wybiórcza aplazja układu czerwokrwinkowego; zespół aktywacji makrofagów; zespół hemofagocytowy; małopłytkowość oporna na leczenie; zespół mielodysplastyczny - leczenie paliatywne; stan po przeszczepie kośćczyny, rogówki, tkanek lub komórek	ryczałt	4,05
Ciclosporinum	Equoral, kaps. elastyczne, 25 mg	50 kaps. (5 blist.p o 10 szt.)	5909990946426	54	56,7	67,18	67,06	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL; zespół Alporta z białkomoczem u dzieci do 18 roku życia; anemia aplastyczna u dzieci do 18 roku życia; nieswoiste zapalenie jelit u dzieci do 18 roku życia; aplazja lub hipoplazja szpiku kostnego; białaczka z dużych granulanych limfocytów T; wybiórcza aplazja układu czerwokrwinkowego; zespół aktywacji makrofagów; zespół hemofagocytowy; małopłytkowość oporna na leczenie; zespół mielodysplastyczny - leczenie paliatywne; stan po przeszczepie kośćczyny, rogówki, tkanek lub komórek	ryczałt	3,32
Ciclosporinum	Equoral, kaps. elastyczne, 50 mg	50 kaps. (5 blist.p o 10 szt.)	5909990946525	113,94	119,64	134,12	134,12	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL; zespół Alporta z białkomoczem u dzieci do 18 roku życia; anemia aplastyczna u dzieci do 18 roku życia; nieswoiste zapalenie jelit u dzieci do 18 roku życia; aplazja lub hipoplazja szpiku kostnego; białaczka z dużych granulanych limfocytów T; wybiórcza aplazja układu czerwokrwinkowego; zespół aktywacji makrofagów; zespół hemofagocytowy; małopłytkowość oporna na leczenie; zespół mielodysplastyczny - leczenie paliatywne; stan po przeszczepie kośćczyny, rogówki, tkanek lub komórek	ryczałt	3,2
Ciclosporinum	Equoral, kaps. elastyczne, 100 mg	50 kaps. (5 blist.p o 10 szt.)	5909990946624	238,68	250,61	269,09	268,24	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL; zespół Alporta z białkomoczem u dzieci do 18 roku życia; anemia aplastyczna u dzieci do 18 roku życia; nieswoiste zapalenie jelit u dzieci do 18 roku życia; aplazja lub hipoplazja szpiku kostnego; białaczka z dużych granulanych limfocytów T; wybiórcza aplazja układu czerwokrwinkowego; zespół aktywacji makrofagów; zespół hemofagocytowy; małopłytkowość oporna na leczenie; zespół mielodysplastyczny - leczenie paliatywne; stan po przeszczepie kośćczyny, rogówki, tkanek lub komórek	ryczałt	4,05

Takrolimus

we wskazaniach: idiopatyczny zespół nerczycowy lub toczniowe zapalenie nerek - w przypadkach nietolerancji cyklosporyny lub oporności na cyklosporynę

AOTM-OT-434-19/2014

Ciclosporinum	Sandimmun Neoral, kaps. elastyczne, 25 mg	50 kaps.	5909990336616	101,12	106,18	116,65	67,06	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL; zespół Alporta z białkomoczem u dzieci do 18 roku życia; anemia aplastyczna u dzieci do 18 roku życia; nieswoiste zapalenie jelit u dzieci do 18 roku życia; aplazja lub hipoplazja szpiku kostnego; białaczka z dużych granulanych limfocytów T; wybiórcza aplazja układu czerwokrwińkowego; zespół aktywacji makrofagów; zespół hemofagocytowy; małopłytkowość oporna na leczenie; zespół mielodysplastyczny - leczenie paliatywne; stan po przeszczepie kośćczyny, rogówki, tkanek lub komórek	ryczałt	52,79
Ciclosporinum	Sandimmun Neoral, kaps. elastyczne, 50 mg	50 kaps.	5909990336715	171,43	180	194,48	134,12	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL; zespół Alporta z białkomoczem u dzieci do 18 roku życia; anemia aplastyczna u dzieci do 18 roku życia; nieswoiste zapalenie jelit u dzieci do 18 roku życia; aplazja lub hipoplazja szpiku kostnego; białaczka z dużych granulanych limfocytów T; wybiórcza aplazja układu czerwokrwińkowego; zespół aktywacji makrofagów; zespół hemofagocytowy; małopłytkowość oporna na leczenie; zespół mielodysplastyczny - leczenie paliatywne; stan po przeszczepie kośćczyny, rogówki, tkanek lub komórek	ryczałt	63,56
Ciclosporinum	Sandimmun Neoral, kaps. elastyczne, 100 mg	50 kaps.	5909990336814	343,44	360,61	379,09	268,24	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL; zespół Alporta z białkomoczem u dzieci do 18 roku życia; anemia aplastyczna u dzieci do 18 roku życia; nieswoiste zapalenie jelit u dzieci do 18 roku życia; aplazja lub hipoplazja szpiku kostnego; białaczka z dużych granulanych limfocytów T; wybiórcza aplazja układu czerwokrwińkowego; zespół aktywacji makrofagów; zespół hemofagocytowy; małopłytkowość oporna na leczenie; zespół mielodysplastyczny - leczenie paliatywne; stan po przeszczepie kośćczyny, rogówki, tkanek lub komórek	ryczałt	114,05
Ciclosporinum	Sandimmun Neoral, kaps. elastyczne, 10 mg	60 kaps.	5909990406111	46,72	49,06	55,87	32,19	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL; zespół Alporta z białkomoczem u dzieci do 18 roku życia; anemia aplastyczna u dzieci do 18 roku życia; nieswoiste zapalenie jelit u dzieci do 18 roku życia; aplazja lub hipoplazja szpiku kostnego; białaczka z dużych granulanych limfocytów T; wybiórcza aplazja układu czerwokrwińkowego; zespół aktywacji makrofagów; zespół hemofagocytowy; małopłytkowość oporna na leczenie; zespół mielodysplastyczny - leczenie paliatywne; stan po przeszczepie kośćczyny, rogówki, tkanek lub komórek	ryczałt	26,88

138.2, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - leki immunosupresyjne - inhibitory kalcyneuryny - cyklosporyna do stosowania doustnego - płynne postacie farmaceutyczne

Takrolimus

we wskazaniach: idiopatyczny zespół nerczycowy lub toczniowe zapalenie nerek - w przypadkach nietolerancji cyklosporyny lub oporności na cyklosporynę

AOTM-OT-434-19/2014

Ciclosporinum (podstawa limitu)	Equoral, roztwór doustny, 100 mg/ml	50 ml	5909990946716	277,61	291,49	311,28	311,28	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL; zespół Alporta z białkomoczem u dzieci do 18 roku życia; anemia aplastyczna u dzieci do 18 roku życia; nieswoiste zapalenie jelit u dzieci do 18 roku życia; aplazja lub hipoplazja szpiku kostnego; białaczka z dużych granulanych limfocytów T; wybiórcza aplazja układu czerwokrwinkowego; zespół aktywacji makrofagów; zespół hemofagocytowy; małopłytkowość oporna na leczenie; zespół mielodysplastyczny - leczenie paliatywne; stan po przeszczepie kończyny, rogówki, tkanek lub komórek	ryczałt	3,2
Ciclosporinum	Sandimmun Neoral, roztwór doustny, 100 mg/ml	50 ml	5909990336913	362,66	380,79	400,58	311,28	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL; zespół Alporta z białkomoczem u dzieci do 18 roku życia; anemia aplastyczna u dzieci do 18 roku życia; nieswoiste zapalenie jelit u dzieci do 18 roku życia; aplazja lub hipoplazja szpiku kostnego; białaczka z dużych granulanych limfocytów T; wybiórcza aplazja układu czerwokrwinkowego; zespół aktywacji makrofagów; zespół hemofagocytowy; małopłytkowość oporna na leczenie; zespół mielodysplastyczny - leczenie paliatywne; stan po przeszczepie kończyny, rogówki, tkanek lub komórek	ryczałt	92,5
140.0, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - leki immunosupresyjne - azatiopryna											
Azathioprinum (podstawa limitu)	Azathioprine VIS, tabl., 50 mg	50 tabl.	5909990232819	22,46	23,58	29,62	29,62	Nowotwory złośliwe		bezpłatny	0
Azathioprinum (podstawa limitu)	Azathioprine VIS, tabl., 50 mg	50 tabl.	5909990232819	22,46	23,58	29,62	29,62	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	nieswoiste zapalenie jelit inne niż o podłożu autoimmunizacyjnym - u dzieci do 18 roku życia; nefropatia IgA inna niż o podłożu autoimmunizacyjnym - u dzieci do 18 roku życia; zapalenie naczyń inne niż o podłożu autoimmunizacyjnym - u dzieci do 18 roku życia; choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL; stan po przeszczepie kończyny, rogówki, tkanek lub komórek; Sarkoidoza; Śródmiąższowe zapalenia płuc - w przypadkach innych niż wymienione w CHPL; Złazniakowe choroby płuc - w przypadkach innych niż wymienione w CHPL	ryczałt	3,2
Aza hioprinum	Azathioprine VIS, tabl., 50 mg	30 tabl.	5909990232826	15,12	15,88	20,21	17,77	Nowotwory złośliwe		bezpłatny	2,44
Aza hioprinum	Azathioprine VIS, tabl., 50 mg	30 tabl.	5909990232826	15,12	15,88	20,21	17,77	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	nieswoiste zapalenie jelit inne niż o podłożu autoimmunizacyjnym - u dzieci do 18 roku życia; nefropatia IgA inna niż o podłożu autoimmunizacyjnym - u dzieci do 18 roku życia; zapalenie naczyń inne niż o podłożu autoimmunizacyjnym - u dzieci do 18 roku życia; choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL; stan po przeszczepie kończyny, rogówki, tkanek lub komórek; Sarkoidoza; Śródmiąższowe zapalenia płuc - w przypadkach innych niż wymienione w CHPL; Złazniakowe choroby płuc - w przypadkach innych niż wymienione w CHPL	ryczałt	5,64

Takrolimus

we wskazaniach: idiopatyczny zespół nerczycowy lub toczniowe zapalenie nerek - w przypadkach nietolerancji cyklosporyny lub oporności na cyklosporynę

AOTM-OT-434-19/2014

Aza hioprinum	Imuran, tabl. powł., 25 mg	100 tabl. (4 blist.p o 25 szt.)	5909990144211	31,1	32,66	38,7	29,62	Nowotwory złośliwe		bezpłatny	9,08
Aza hioprinum	Imuran, tabl. powł., 25 mg	100 tabl. (4 blist.p o 25 szt.)	5909990144211	31,1	32,66	38,7	29,62	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	nieswoiste zapalenie jelit inne niż o podłożu autoimmunizacyjnym - u dzieci do 18 roku życia; nefropatia IgA inna niż o podłożu autoimmunizacyjnym - u dzieci do 18 roku życia; zapalenie naczyń inne niż o podłożu autoimmunizacyjnym - u dzieci do 18 roku życia; choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL; stan po przeszczepie kończyny, rogówki, tkanek lub komórek; Sarkoidoza; Śródmiąższowe zapalenia płuc - w przypadkach innych niż wymienione w CHPL; Ziarniniakowe choroby płuc - w przypadkach innych niż wymienione w CHPL	ryczałt	12,28
Aza hioprinum	Imuran, tabl. powł., 50 mg	100 tabl. (4 blist.p o 25 szt.)	5909990277810	50,11	52,62	61,84	59,24	Nowotwory złośliwe		bezpłatny	2,6
Aza hioprinum	Imuran, tabl. powł., 50 mg	100 tabl. (4 blist.p o 25 szt.)	5909990277810	50,11	52,62	61,84	59,24	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	nieswoiste zapalenie jelit inne niż o podłożu autoimmunizacyjnym - u dzieci do 18 roku życia; nefropatia IgA inna niż o podłożu autoimmunizacyjnym - u dzieci do 18 roku życia; zapalenie naczyń inne niż o podłożu autoimmunizacyjnym - u dzieci do 18 roku życia; choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL; stan po przeszczepie kończyny, rogówki, tkanek lub komórek; Sarkoidoza; Śródmiąższowe zapalenia płuc - w przypadkach innych niż wymienione w CHPL; Ziarniniakowe choroby płuc - w przypadkach innych niż wymienione w CHPL	ryczałt	6,16
82.1, Kortykosteroidy do stosowania pozajelitowego - glikokortykoidy - metyloprednisolon											
Metyloprednisolonu (podstawa limitu)	Meprelon, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań/infuzji, 1000 mg	1 fiol. z prosz. i 1 amp. z rozp.	5909990939220	52,57	55,2	65,22	65,22	Zaostrzenie w przebiegu stwardnienia rozsianego		ryczałt	3,2

Takrolimus

we wskazaniach: idiopatyczny zespół nerczycowy lub toczniowe zapalenie nerek - w przypadkach nietolerancji cyklosporyny lub oporności na cyklosporynę

AOTM-OT-434-19/2014

Methylprednisolonum	Solu-Medrol, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 500 mg	1 fiolka z proszkiem, 1 fiolka z rozpuszczalnikiem	5909990236718	35,05	36,8	43,44	32,61	Zaostrzenie w przebiegu stwardnienia rozsianego	ryczałt	14,03
Methylprednisolonum	Solu-Medrol, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 1000 mg	1 fiolka z proszkiem, 1 fiolka z rozpuszczalnikiem	5909990236817	84,49	88,71	98,73	65,22	Zaostrzenie w przebiegu stwardnienia rozsianego	ryczałt	36,71
82.2, Kortykosteroidy do stosowania pozajelitowego - glikokortykoidy - metyloprednisolon - postaci o przedłużonym uwalnianiu										
Methylprednisolonum (podstawa limitu)	Depo-Medrol, zawiesina do wstrzykiwań, 40 mg/ml	1 fiol.a 1 ml	5909990154814	10,53	11,06	14,77	14,77	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	50%	7,39
Methylprednisolonum + Lidocainum	Depo-Medrol z Lidokainą, zawiesina do wstrzykiwań, 40+10 mg/ml	1 fiol.a 1 ml	5909990236312	10,85	11,39	15,1	14,77	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	50%	7,72
82.3, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glikokortykoidy do podawania doustnego - metyloprednisolon										
Methylprednisolonum	Medrol, tabl., 4 mg	30 tabl. (blist.)	5909990683123	6,5	6,83	9,26	8,03	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ryczałt	4,43
Methylprednisolonum	Medrol, tabl., 16 mg	50 tabl. (blist.)	5909990683215	33,48	35,15	43,94	43,94	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ryczałt	11,38

Takrolimus

we wskazaniach: idiopatyczny zespół nerczycowy lub toczniowe zapalenie nerek - w przypadkach nietolerancji cyklosporyny lub oporności na cyklosporynę

AOTM-OT-434-19/2014

Methylprednisolonum	Meprelon, tabl., 8 mg	30 szt.	5909990834464	11,02	11,57	15,64	15,64	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ryczałt	3,41
Methylprednisolonum	Meprelon, tabl., 4 mg	30 tabl.	5909990834501	5,51	5,79	8,22	8,03	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ryczałt	3,39
Methylprednisolonum	Meprelon, tabl., 16 mg	30 tabl.	5909990835539	22,03	23,13	29,49	29,49	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ryczałt	6,83
Methylprednisolonum	Metypred, tabl., 4 mg	30 tabl.	5909990316519	6,46	6,78	9,21	8,03	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ryczałt	4,38
Methylprednisolonum	Metypred, tabl., 16 mg	30 tabl.	5909990316618	24,51	25,74	32,1	32,1	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ryczałt	6,83

Takrolimus

we wskazaniach: idiopatyczny zespół nerczycowy lub toczniowe zapalenie nerek - w przypadkach nietolerancji cyklosporyny lub oporności na cyklosporynę

AOTM-OT-434-27/2013
