



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

## **Wydział Oceny Technologii Medycznych**

# **Takrolimus** **we wskazaniach: idiopatyczny zespół nerczycowy** **w przypadku nietolerancji cyklosporyny lub** **oporności na cyklosporynę oraz toczniowe zapalenie** **nerek - w przypadku nietolerancji cyklosporyny lub** **oporności na cyklosporynę**

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

Raport nr: OT.434.51.2016

Data ukończenia: 10 listopada 2016 r.

**KARTA NIEJAWNOŚCI**

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

**Zakres wyłączenia jawności:** dane osobowe.

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. Nr 112, poz. 1198 z późn. zm.) w zw. z art. 1 ust. 1 oraz art. 23 ust.1 ustawy z dnia 29 sierpnia 1997 r. o ochronie danych osobowych (Dz. U. z 2002 r., Nr 101, poz. 926 z późn. zm.).

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

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

**Wykaz skrótów**

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

<b>INS</b>	Idiopatyczny zespół nerczycowy (ang. <i>idiopathic nephrotic syndrome</i> )
<b>ISN</b>	International Society of Nephrology
<b>IZN</b>	Idiopatyczny zespół nerczycowy
<b>KCE</b>	Belgian Health Care Knowledge Centre
<b>KDIGO</b>	Kidney Disease Improving Global Outcomes
<b>KDOQ</b>	The National Kidney Foundation Kidney Disease Outcomes Quality Initiative
<b>Lek</b>	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz. U. z 2001 r. Nr 126, poz. 1381, z późn. zm.)
<b>LN</b>	Toczeniowe zapalenie nerek (ang. <i>lupus nephritis</i> )
<b>m.c.</b>	Masa ciała
<b>MCD</b>	Zmiana minimalna (ang. <i>minimal change disease</i> )
<b>MesPGN</b>	Mesangialno rozplemowe kłębuszkowe zapalenie nerek (ang. <i>mesangial proliferative glomerulonephritis</i> )
<b>MMF</b>	Mykofenolan mofetylu
<b>MZ</b>	Ministerstwo Zdrowia
<b>NFZ</b>	Narodowy Fundusz Zdrowia
<b>NHL</b>	Chłoniaki nieziarnicze
<b>NHMRC</b>	National Health and Medical Research Council
<b>NICE</b>	National Institute for Health and Care Excellence
<b>NIH</b>	Narodowy Instytut Zdrowia (ang. <i>National Institute of Health</i> )
<b>NT</b>	Nefropatia toczniowa
<b>NZGG</b>	New Zealand Guidelines Group
<b>p.o.</b>	Podanie doustne ( <i>fac. per os</i> )
<b>PBAC</b>	Pharmaceutical Benefits Advisory Committee
<b>PLN</b>	Proliferacyjne toczniowe zapalenie nerek (ang. <i>proliferative lupus nephritis</i> )
<b>PML</b>	Postępująca wieloogniskowa leukoencefalopatia
<b>PO</b>	Poziom odpłatności
<b>RR</b>	Ryzyko względne (ang. <i>relative risk</i> )
<b>SCr</b>	Stężenie kreatyny we krwi
<b>SDNS</b>	Steroidozależny zespół nerczycowy (ang. <i>steroid dependent nephrotic syndrome</i> )
<b>SEMI</b>	Spanish Society of Internal Medicine
<b>SEN</b>	Spanish Society of Nephrology
<b>SIGN</b>	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
<b>SLE</b>	Toczeń rumieniowaty układowy (ang. <i>systemic lupus erythematosus</i> )
<b>SRNS</b>	Steroidooporny zespół nerczycowy (ang. <i>steroid resistant nephrotic syndrome</i> )
<b>TAC</b>	Takrolimus
<b>Technologia</b>	technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42a ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
<b>TZN</b>	Toczeniowe zapalenie nerek

---

<b>UCZ</b>	Urzędowa cena zbytu
<b>URPL</b>	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
<b>Ustawa o refundacji</b>	ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2015 r., poz. 345.)
<b>Ustawa o świadczeniach opieki zdrowotnej</b>	„Wytyczne oceny technologii medycznych” wprowadzone Zarządzeniem Prezesa Agencji nr 1/2010 z dnia 4 stycznia 2010 r., stanowiące podsumowanie uznawanych przez społeczność międzynarodową wymagań dotyczących przeprowadzania oceny świadczeń opieki zdrowotnej
<b>WDŚ</b>	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
<b>WLF</b>	Wysokość limitu finansowania

## Spis treści

<b>1. Podstawowe informacje o zleceniu .....</b>	<b>7</b>
<b>2. Problem decyzyjny .....</b>	<b>9</b>
2.1. Problem zdrowotny.....	11
2.1.1. Zespół nerczycowy.....	11
2.1.2. Toczniove zapalenie nerek.....	11
<b>3. Interwencja oceniana i alternatywne technologie medyczne .....</b>	<b>14</b>
3.1. Interwencja oceniana .....	14
3.1.1. Zagadnienia rejestracyjne .....	14
3.1.2. Dotychczasowe postępowanie administracyjne w Polsce z technologią ocenianą .....	16
3.2. Alternatywne technologie medyczne.....	17
3.2.1. Komparatory w opinii ekspertów .....	18
3.2.2. Liczebność populacji .....	22
<b>4. Opinie ekspertów.....</b>	<b>25</b>
<b>5. Rekomendacje i wytyczne kliniczne.....</b>	<b>28</b>
<b>6. Wskazanie dowodów naukowych.....</b>	<b>30</b>
6.1. Skuteczność praktyczna i kliniczna.....	30
6.1.1. Zespół nerczycowy.....	30
6.1.2. Zespół nerczycowy – podsumowanie analizy skuteczności na podstawie opracowania nr AOTM-OT-434-19/2014 .....	33
6.1.3. Toczniove zapalenie nerek.....	33
6.1.4. Toczniove zapalenie nerek – podsumowanie analizy skuteczności na podstawie opracowania nr AOTM-OT-434-19/2014.....	36
6.2. Bezpieczeństwo stosowania .....	37
6.2.1. Zespół nerczycowy.....	38
6.2.2. Toczniove zapalenie nerek.....	38
6.3. Specjalne środki ostrożności i środki ostrożności dotyczące stosowania .....	39
<b>7. Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych .....</b>	<b>40</b>
<b>8. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców .....</b>	<b>41</b>
8.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce .....	41
8.2. Wydatki na finansowanie ocenianej technologii ze środków publicznych w Polsce .....	42
<b>9. Podsumowanie .....</b>	<b>43</b>
<b>10. Załączniki .....</b>	<b>46</b>
10.1. Wcześniejsze opracowania Agencji .....	46
10.2. Strategie wyszukiwania publikacji .....	46
<b>11. Piśmiennictwo .....</b>	<b>48</b>

## 1. Podstawowe informacje o zleceniu

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

2016-04-01  
PLA.4600.207.2016.1.ISU

Pełna nazwa świadczenia opieki zdrowotnej:

**Tacrolimumum** we wskazaniach pozarejestacyjnych: idiopatyczny zespół nerczycowy- w przypadku nietolerancji cyklosporyny lub oporności na cyklosporynę oraz toczniowe zapalenie nerek - w przypadku nietolerancji cyklosporyny lub oporności na cyklosporynę.

Typ zlecenia: art. 31n pkt 5 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej (Dz. U. z 2015 r., poz. 581 z późn. zm.)

- 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 *tacrolimumum*, 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. z 2015 r. poz. 345, z późn. zm.), zestawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 1. Zestawienie ocenianych produktów leczniczych we wskazaniach: idiopatyczny zespół nerczycowy – w przypadku nietolerancji cyklosporyny lub oporności na cyklosporynę oraz toczniowe zapalenie nerek – w przypadku nietolerancji cyklosporyny lub oporności na cyklosporynę.**

Nazwa, postać i dawka leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego albo wyrobu medycznego	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Producent/podmiot odpowiedzialny dla ocenianej technologii
<b>Tacrolimumum</b>			
Advagraf, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 0,5 mg	30 szt.	5909990051052	Astellas Pharma Europe B.V. Sylviusweg 62 2333 BE Leiden Holandia
Advagraf, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 1 mg	30 szt.	5909990051076	
Advagraf, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 5 mg	30 szt.	5909990051137	
Advagraf, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 3 mg	30 szt.	5909990699957	
Cidimus, kaps. twarde, 0,5 mg	30 szt.	5909990783489	Sandoz GmbH Biochemiestrasse 10, 6250 Kundl, Austria
Cidimus, kaps. twarde, 5 mg	30 szt.	5909990783533	
Cidimus, kaps. twarde, 1 mg	30 szt.	5909990783571	
Envarsus, tabl. o przedł. Uwalnianiu, 0,75 mg*	30 szt.	5909991192709	Chiesi Farmaceutici S.p.A. Via Palermo, 26/A 43122 Parma Włochy
Envarsus, tabl. o przedł. uwalnianiu, 1 mg*	30 szt.	5909991192730	
Envarsus, tabl. o przedł. uwalnianiu, 1 mg*	90 szt.	5909991192754	
Envarsus, tabl. o przedł. uwalnianiu, 4 mg*	30 szt.	5909991192761	

Nazwa, postać i dawka leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego albo wyrobu medycznego	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Producent/podmiot odpowiedzialny dla ocenianej technologii
Prograf, kaps. twarde, 1 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909990447213	Astellas Pharma Sp. z o.o. ul. Osmańska 14 02-823 Warszawa
Prograf, kaps. twarde, 5 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909990447312	
Prograf, kaps. twarde, 0,5 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909991148713	
Tacni, kaps. twarde, 0,5 mg	30 szt.	5909990821006	Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o. ul. Emilii Plater 53 00-113 Warszawa
Tacni, kaps. twarde, 1 mg	30 szt.	5909990821228	
Tacni, kaps. twarde, 5 mg	30 szt.	5909990821280	
Taliximun, kaps. twarde, 0,5 mg	30 szt.	5909990836857	ICN Polfa Rzeszów S.A. ul. Przemysłowa 2 35-959 Rzeszów
Taliximun, kaps. twarde, 1 mg	30 szt.	5909990836888	
Taliximun, kaps. twarde, 5 mg	30 szt.	5909990836949	

\*Zgodnie z Obwieszczeniem MZ z dnia 25 października 2016 produkt leczniczy Envarsus nie jest refundowany w ocenianym wskazaniu pozarejestacyjnym. Produkt ten został uwzględniony w raporcie na podstawie załącznika do pisma nr PLA.4600.570.2016.1.ISU z dnia 7 listopada 2016

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

- Idiopatyczny zespół nerczycowy – w przypadkach nietolerancji cyklosporyny lub oporności na cyklosporynę,
- Toczeniowe zapalenie nerek – w przypadkach nietolerancji cyklosporyny lub oporności na cyklosporynę.



## 2. Problem decyzyjny

Na podstawie art. 31n pkt 5 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2015 r. poz. 581, z późn. zm.), dnia 11.04.2016 r. pismem znak PLA.4600.207.2016.1.ISU Minister Zdrowia przekazał AOTMiT zlecenie dotyczące przygotowania materiałów analitycznych pozwalających ocenić zasadność dalszego finansowania ze środków publicznych leków dostępnych w aptece na receptę, stosowanych we wskazaniach innych niż ujęte w Charakterystyce Produktu Leczniczego, dla których wydano decyzje o objęciu refundacją.

Minister Zdrowia zlecił przygotowanie ww. materiałów do 10 dnia każdego miesiąca poprzedzającego miesiąc, w którym będzie upływał termin obowiązywania decyzji o objęciu refundacją leków we wskazaniach pozarejestrowanych w ramach wykazu *A1 Leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym*.

Jednocześnie Minister Zdrowia poinformował, że zgodnie z dotychczasową praktyką, zlecenia na podstawie art. 40 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2015 r., poz. 345, z późn. zm.) dotyczące przygotowania przez Radę Przejrzystości opinii w sprawie wydania z urzędu decyzji o objęciu refundacją leków przy danych klinicznych, w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż w Charakterystyce Produktu Leczniczego w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2001 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz. U. z 2008 r., Nr 45, poz. 271, z późn. zm.) na kolejne okresy dla poszczególnych leków (określonych kodami EAN) będą wysyłane do Agencji w miesiącu poprzedzającym miesiąc, w którym będzie upływał termin obowiązywania decyzji o objęciu refundacją leków we wskazaniach pozarejestrowanych w ramach wykazu A.1. *Leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym*. Zlecenie z art. 40 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2015 r., poz. 345, z późn. zm.) zostało przekazane do AOTMiT 7 listopada 2016 r. pismem znak PLA.4600.570.2016.1.ISU.

W związku z powyższym niniejsze opracowanie dotyczy leków zawierających substancję czynną *tacrolimusum* (wymienionych w Tabela 1) we wskazaniach innych niż wymienione w Charakterystyce Produktu Leczniczego, tj. idiopatyczny zespół nerczycowy – w przypadku nietolerancji cyklosporyny lub oporności na cyklosporynę oraz toczniowe zapalenie nerek – w przypadku nietolerancji cyklosporyny lub oporności na cyklosporynę, z uwzględnieniem:

- skuteczności klinicznej i praktycznej;
- bezpieczeństwa stosowania;
- relacji korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania;
- wpływu na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców;
- istnienia alternatywnej technologii medycznej w rozumieniu ustawy o świadczeniach, oraz jej efektywności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania.

Oceniane preparaty znajdują się w grupie limitowej 139.0, *Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - leki immunosupresyjne - inhibitory kalcyneuryny – takrolimus* i są finansowane ze środków publicznych we wskazaniach: stan po przeszczepie narządu unaczynionego bądź szpiku, a także w zastosowaniach innych niż w ChPL, tj. stan po przeszczepie kończyny, rogówki, tkanek lub komórek; miastenia; idiopatyczny zespół nerczycowy - w przypadku nietolerancji cyklosporyny lub oporności na cyklosporynę; toczniowe zapalenie nerek - w przypadku nietolerancji cyklosporyny lub oporności na cyklosporynę. Jedynie produkt leczniczy Envarsus jest obecnie refundowany w węższym zakresie wskazań pozarejestrowanych, tj. wyłącznie we wskazaniach: stan po przeszczepie kończyny, rogówki, tkanek lub komórek; miastenia.

Zgodnie z obwieszczeniem MZ z dnia 25 października 2016 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 listopada 2016 r. (Dz. Urz. Min. Zdr. z 2016 r. poz. 110), wydawane są za odpłatnością ryczałtową.

Z uwagi na fakt, że wskazane w rozdziale 1 technologie medyczne w podobnym problemie decyzyjnym były wcześniej przedmiotem oceny w Agencji, zweryfikowano aktualność wcześniej przygotowanych materiałów analitycznych – tj. stanowiącego integralną część niniejszego opracowania - raportu nr AOTM-OT-434-19/2014, poprzez:

- weryfikację informacji dotyczących ocenianych technologii medycznych względem aktualnych charakterystyk produktów leczniczych pod kątem ewentualnych zmian w zakresie zarejestrowanych wskazań oraz działań niepożądanych;
- przeprowadzenie wyszukiwania wytycznych praktyki klinicznej, mającego na celu identyfikację najbardziej aktualnych zaleceń oraz weryfikację istnienia alternatywnej technologii medycznej, w rozumieniu ustawy o świadczeniach;
- przeprowadzenie wyszukiwania mającego na celu identyfikację nowych dowodów naukowych – opublikowanych po dacie wyszukiwania na potrzeby ostatniej oceny danej technologii medycznej realizowanej przez Agencję;
- aktualizację informacji dotyczących wpływu na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców na podstawie danych NFZ.

W tabeli poniżej zawarto krótkie podsumowanie wyników ww. weryfikacji aktualności wcześniejszych opracowań:

**Tabela 2. Podsumowanie wyników weryfikacji aktualności wcześniejszego opracowania Agencji**

<b>Weryfikacja informacji dotyczących ocenianych technologii medycznych względem aktualnych charakterystyk produktów leczniczych</b>	W wyniku weryfikacji ChPL dla ocenianych produktów leczniczych nie stwierdzono zmian w zakresie zarejestrowanych wskazań tych produktów, skutkujących koniecznością aktualizacji informacji zawartych w opracowaniu Agencji nr AOTM-OT-434-19/2014.
<b>Przeprowadzenie wyszukiwania aktualnych wytycznych praktyki klinicznej</b>	W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania nie odnaleziono nowych wytycznych klinicznych (tj. opublikowanych po 2014 r.) odnoszących się do standardu postępowania w idiopatycznym zespole nerczycowym lub w toczniowym zapaleniu nerek. W rozdziale 5 przedstawiono wytyczne praktyki klinicznej zawarte w opracowaniu Agencji nr AOTM-OT-434-19/2014
<b>Przeprowadzenie wyszukiwania nowych dowodów naukowych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa danej technologii</b>	<p>W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono następujące badania:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• We wskazaniu idiopatyczny zespół nerczycowy: 1 przegląd systematyczny (Hodson 2016) oraz 1 badanie pierwotne (Ramachandran 2016);</li> <li>• We wskazaniu toczniowe zapalenie nerek: 5 przeglądów systematycznych (Singh 2016b, Lee 2016, Singh 2016, Zhang 2016, Hannah 2015).</li> </ul> <p>Przeprowadzono aktualizację informacji zawartych w opracowaniu nr AOTM-OT-434-19/2014 w zakresie opisu powyższych badań.</p> <p>Założenia strategii i wyniki wyszukiwania nowych dowodów naukowych opisano w rozdziale 10.2 niniejszego opracowania.</p>
<b>Aktualizacja informacji dotyczących wpływu na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców</b>	Oszacowanie wpływu na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców na podstawie danych NFZ dla ocenianych wskazań objętych refundacją opisano w rozdziale 7. niniejszego opracowania.

## 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, toczeń rumieniowaty układowy, skrobiawica) [Szczeklik 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	Ogółem	1/100 000 [Szczeklik 2012]	-
	W przypadku steroidoodporności lub cyklosporynoodporności	Nie zidentyfikowano danych epidemiologicznych	
Zespół nerczycowy (ang. <i>nephrotic syndrome</i> ) dzieci	Ogółem	Zapadalność 2-7/100 000 [Pietrzyk 2010]	Częstość występowania 15,7-16/100 000 [Pietrzyk 2010]
	W przypadku steroidoodporności lub cyklosporynoodporności	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 [Sobieszcańska-Drożdziel 2013]. Danych epidemiologicznych dla pacjentów z cyklosporynoodpornością nie zidentyfikowano.	

### Leczenie

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/m<sup>2</sup>/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].

Źródło: Opracowanie nr: AOTM-OT-434-19/2014

### 2.1.2. Toczniove zapalenie nerek

Toczniove zapalenie nerek (ang. *lupus nephritis*, *lupus nephropathy* – LN) należy do częstych powikłań tocznia rumieniowatego układowego. Toczniove 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
<b>Toczeń układowy rumieniowaty (systemic lupus erythematosus)</b>	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].]
<b>Nefropatia toczniowa (Lupus nephritis)</b>	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

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 biopsatu 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), immunoabsorpcja lub zabiegi plazmaferezy (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 toczniowe zapalenie nerek 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.

Źródło: Opracowanie nr: AOTM-OT-434-19/2014

### 3. Interwencja oceniana i alternatywne technologie medyczne

#### 3.1. Interwencja oceniana

Tabela 5. Oceniana substancja czynna

Substancja czynna	Tacrolimus
Kod ATC	L04AD02
Grupa farmakoterapeutyczna	Inhibitory kalcyneuryny
Mechanizm działania	<p>Wydaje się, że na poziomie molekularnym w działaniu takrolimusu pośredniczy wiązanie z białkiem cytozolu (FKBP12), odpowiedzialne za wewnątrzkomórkową kumulację leku. Kompleks FKBP12-tacrolimus 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.</p> <p>Tacrolimus 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. Tacrolimus hamuje aktywację komórek T i proliferację komórek B zależną od wspomagających komórek T, a także tworzenie się limfokin (takich jak interleukiny-2, -3 oraz <math>\gamma</math>-interferon) oraz ekspresję receptora interleukiny-2.</p>

[Źródło: ChPL Advagraf (tacrolimus)]

##### 3.1.1. 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 sporządzania zawiesiny doustnej.

Według Obwieszczenia Prezesa Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych z dnia 6 kwietnia 2016r. w sprawie ogłoszenia Urzędowego Wykazu Produktów Leczniczych Dopuszczonych do Obrotu na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej (DZ. URZ. Min. Zdr. 2016.39) do obrotu na terenie RP dopuszczonych jest 8 różnych produktów leczniczych zawierających substancję czynną takrolimus, w tym 1 w postaci maści (Protopic) i 1 w postaci granulatu do sporządzania zawiesiny doustnej (Modigraf). W poniższej tabeli zebrano informacje dotyczące zarejestrowanych wskazań dla 5 produktów leczniczych zawierających substancję czynną tacrolimusum poddanych ocenie w ramach niniejszego opracowania.

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

Tabela 6. Wszystkie zarejestrowane wskazania ocenianych produktów leczniczych na podstawie najnowszych wersji ChPL

Produkt leczniczy	Postać i dawka	Data wydania pozwolenia*	Wskazanie zarejestrowane	Źródło informacji o leku
Advagraf	kapsułki o przedłużonym uwalnianiu, twarde: 0,5 mg	13.04.2012	<ul style="list-style-type: none"> <li>profilaktyka odrzucania przeszczepu <u>u dorosłych</u> biorców alogenicznych przeszczepów nerki lub wątroby</li> <li>leczenie w przypadkach odrzucenia przeszczepu alogenicznego opornego na terapię innymi immunosupresyjnymi produktami leczniczymi <u>u dorosłych pacjentów</u></li> </ul>	EMA, ChPL Advagraf
	kapsułki o przedłużonym uwalnianiu, twarde: 1 mg			
	kapsułki o przedłużonym uwalnianiu, twarde: 3 mg			

Produkt leczniczy	Postać i dawka	Data wydania pozwolenia*	Wskazanie zarejestrowane	Źródło informacji o leku
	kapsułki o przedłużonym uwalnianiu, twarde: 5 mg			
Cidimus	kapsułki twarde 0,5 mg	21.05.2010	<ul style="list-style-type: none"> <li>zapobieganie odrzuceniu przeszczepu u biorców alogenicznych przeszczepów wątroby, nerek lub serca</li> <li>leczenie w przypadku odrzucenia przeszczepu alogenicznego opornego na inne leki immunosupresyjne</li> </ul>	URPL_ChPL Cidimus
	kapsułki twarde 1 mg			
	kapsułki twarde 5 mg			
Envarsus	tabl. o przedł. uwalnianiu, 0,75 mg	14.07.2014	<ul style="list-style-type: none"> <li>profilaktyka odrzucania przeszczepu <u>u dorosłych</u> biorców alogenicznego przeszczepu nerki lub wątroby.</li> <li>leczenie w przypadku odrzucenia alogenicznego przeszczepu opornego na leczenie innymi immunosupresyjnymi produktami leczniczymi u <u>dorosłych pacjentów</u>.</li> </ul>	EMA_ChPL Envarsus
	tabl. o przedł. uwalnianiu, 1 mg			
	tabl. o przedł. uwalnianiu, 1 mg			
	tabl. o przedł. uwalnianiu, 4 mg			
Prograf	kapsułki 0,5 mg	21.05.2010	<ul style="list-style-type: none"> <li>zapobieganie odrzuceniu przeszczepu u biorców alogenicznych przeszczepów wątroby, nerek lub serca</li> <li>leczenie w przypadku odrzucenia przeszczepu alogenicznego opornego na terapię innymi immunosupresyjnymi produktami leczniczymi</li> </ul>	URPL_ChPL Prograf
	kapsułki twarde: 1 mg			
	kapsułki twarde: 5 mg			
Tacni	kapsułki twarde: 0,5 mg	02.12.2010	<ul style="list-style-type: none"> <li>zapobieganie odrzuceniu przeszczepu u biorców alogenicznych przeszczepów wątroby, nerek lub serca</li> <li>leczenie w przypadku odrzucenia przeszczepu alogenicznego opornego na terapię innymi immunosupresyjnymi produktami leczniczymi</li> </ul>	URPL_ChPL Tacni
	kapsułki twarde: 1 mg			
	kapsułki twarde: 5 mg			
Taliximun	kapsułki twarde: 0,5 mg	Brak informacji	<ul style="list-style-type: none"> <li>zapobieganie odrzuceniu przeszczepu u biorców alogenicznych przeszczepów wątroby, nerek lub serca</li> <li>leczenie w przypadku odrzucenia przeszczepu alogenicznego opornego na terapię innymi immunosupresyjnymi produktami leczniczymi</li> </ul>	URPL_ChPL Taliximun
	kapsułki twarde: 1 mg			
	kapsułki twarde: 5 mg			

\*data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu / data przedłużenia pozwolenia

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

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

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. Jednocześnie nie wskazano jakie to są kraje.

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

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

Oceniane w niniejszym raporcie produkty lecznicze zawierające substancję czynną *tacrolimusum* we wskazaniu innym niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego (ChPL), tj.: idiopatyczny zespół nerczycowy – w przypadku nietolerancji cyklosporyny lub oporności na cyklosporynę; toczniowe zapalenie nerek – w przypadku nietolerancji cyklosporyny lub oporności na cyklosporynę były przedmiotem obrad Rady Przejrzystości w 2013 r oraz dwukrotnie w 2014 r za wyjątkiem produktu leczniczego Envarsus, który został objęty refundacją 1 stycznia 2016. Produkty te uzyskały pozytywną opinię Rady Przejrzystości i są refundowane od 1 stycznia 2013 r. (obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 21 grudnia 2012 w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych) za odpłatnością ryczałtową. Ze względu na charakter ocenianych zleceń (we wskazaniach *off-label*) Prezes Agencji nie wydawał w tych tematach opinii.

Produkty lecznicze zawierające takrolimus są refundowane również w innych wskazaniach pozarejestacyjnych, tj.: stan po przeszczepie kończyny, rogówki, tkanek lub komórek (od 1 lipca 2012 r i od 1 lipca 2016 r. w przypadku leku Envarsus) oraz miastenia (od 1 września 2012 r. i od 1 września 2016 r. w przypadku leku Envarsus)

**Tabela 7. Wcześniejsze uchwały/stanowiska/rekomendacje/opinie Agencji dotyczące wnioskowanego leku**

Dokumenty Nr i data wydania	Uchwała/Stanowisko/Opinia Rady Przejrzystości
Opinia Rady Przejrzystości nr 328/2014 z dnia 14 listopada 2014 r.	<p>Rada Przejrzystości uważa za zasadne objęcie refundacją produktów leczniczych zawierających substancję czynną tacrolimusum, w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego, tj. <b>idiopatyczny zespół nerczycowy – w przypadku nietolerancji cyklosporyny lub oporności na cyklosporynę; toczniowe zapalenie nerek – w przypadku nietolerancji cyklosporyny lub oporności na cyklosporynę.</b></p> <p><u>Uzasadnienie:</u></p> <p>Takrolimus należy do inhibitorów kalcyneury, podobnie jak cyklosporyna A i jest silnie działającym środkiem immunosupresyjnym. Inhibitory kalcyneury są alternatywną metodą leczenia zespołu nerczycowego i nefropatii toczniowej.</p> <p>Odnaleziono niskiej jakości dowody literaturowe, które uzasadniają finansowanie takrolimusu w wyżej wymienionych wskazaniach, w tym bez ograniczeń wiekowych. 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 i uzasadnione postępowanie terapeutyczne w przypadkach nietolerancji cyklosporyny lub oporności idiopatycznego zespołu nerczycowego i toczniowego zapalenia nerek na cyklosporynę.</p> <p>Wszystkie odnalezione wytyczne zalecają stosowanie takrolimusu, wskazując na podstawie dostępnych dowodów populację (zarówno dorosłych jak i dzieci), które mogą odnieść największą korzyść z tej terapii.</p> <p>Takrolimus uważany jest za nieco silniejszy w porównaniu z cyklosporyną. Ma też inny profil działań niepożądanych, np. nie powoduje hirsutyzmu i przerostu dziąseł; ma mniejszy wpływ na stymulację nadciśnienia tętniczego i podwyższanie stężenia lipidów, w porównaniu do cyklosporyny A. Różni się od cyklosporyny interakcjami z innymi lekami i pokarmami, wchłania się lepiej na czczo i mniej zależnie od soli żółciowych niż cyklosporyna.</p> <p>Rada uważa, że takrolimus powinien być refundowany jako możliwa alternatywa w przypadku nietolerancji cyklosporyny lub oporności na ten lek.</p>
Opinia Rady Przejrzystości Nr 2/2014 z dnia 7 stycznia 2014 r.	<p>Rada Przejrzystości uważa za zasadne dalsze finansowanie produktów leczniczych zawierających substancję czynną: takrolimus w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego, tj. <b>idiopatyczny zespół nerczycowy – w przypadku nietolerancji cyklosporyny lub oporności na cyklosporynę; toczniowe zapalenie nerek – w przypadku nietolerancji cyklosporyny lub oporności na cyklosporynę.</b></p> <p><u>Uzasadnienie:</u></p> <p>w zaleceniach ekspertów (KDIGO 2012 i KDOQI 2013) leczenie inhibitorami kalcyneury</p>



Dokumenty Nr i data wydania	Uchwała/Stnowisko/Opinia Rady Przejrzystości
	(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 odmienne 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).
Opinia Rady Przejrzystości Nr 265/2012 z dnia 3 grudnia 2012 r.	Rada wypowiedziała się za zasadnością objęcia refundacją leków, wśród których znalazły się również produkty lecznicze zawierające takrolimus we wskazaniach: <b>idiopatyczny zespół nerczycowy lub toczniowe zapalenie nerek - w przypadkach nietolerancji cyklosporyny lub oporności na cyklosporynę</b> oraz choroby autoimmunizacyjne u osób z niedoborami odporności. <u>Uzasadnienie:</u> Oceniane leki w podanych wskazaniach są zgodne z aktualną wiedzą i praktyką medyczną

### 3.2. Alternatywne technologie medyczne

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.

Jednocześnie tylko cyklosporyna dopuszczona jest do obrotu w leczeniu zespołu nerczycowego. Zgodnie z 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, jednak refundowany jest w tym wskazaniu w ramach wskazań pozarejestacyjnych

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.

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

**Tabela 8. Podstawowe informacje o substancjach czynnych: cyklofosfamid, azatioprynę, mykofenolan mofetylu, rytuksymab**

<b>Cyklofosfamid</b>	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.
L 01 AA01	
Cytostatyki. Leki a kilujące. Analog iperytu azotowego	
<b>Azatiopryna (AZA)</b>	Uwolnienie 6-merkaptopuryny, która działa jako antymetabolit puryn. Ewentualne blokowanie grup – tiolowych przez a kilację. Hamowanie licznych szlaków biosyntezy kwasów nukleinowy nu na wielu etapach, a w efekcie zapobieganie proliferacji komórek uczestniczących w wyznaczaniu i nasilaniu odpowiedzi immunologicznej. Uszkodzenie kwasu deoksyrybonukleinowego przez wbudowanie w cząsteczkę DNA tioanalogów puryn. Ze względu na mechanizm działania azatiopryny, działanie terapeutyczne leku może wystąpić z
L 04 AX 01	
Leki immunosupresyjne – Inne	

	opóźnieniem, dopiero po tygodniach lub miesiącach leczenia.
<b>Mykofenolan mofetylu</b> L04AA06	Mykofenolan mofetylu jest wybiórczym, niekompetencyjnym i odwracalnym inhibitorem dehydrogenazy monofosforanu inozyny (IMPDH). Zahamowanie jej aktywności blokuje syntezę DNA, zmniejsza 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.
leki immunosupresyjne	
<b>Rytuksymab</b> 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 jajin ka 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 nieziarniczych (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.

IMPDH - dehydrogenaza inozynomonofosforanu, IgG1 - i Immunoglobulina G podklasy G1, NHL - chłoniaki nieziarnicze

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 gdy trzeba zastosować kortykosteroidy w dawkach powodujących ciężkie działania niepożądane. W tym ostatnim przypadku azatioprynę stosuje się w celu zmniejszenia dawek podtrzymujących steroidów. Zastosowanie leku w 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.

W ramach wskazań pozarejestacyjnych w toczniu rumieniowatym układowym refundowane są produkty zawierające cyklofosfamid oraz mykofenolan mofetylu. Ponadto produkty lecznicze zawierające mykofenolan mofetylu finansowane są m.in. we wskazaniach: steroidozależny, steroidoodporny lub cyklosporynozależny zespół nerczycowy. Leki te dostępne są dla pacjentów w ww. wskazaniach za opłatą ryczałtową.


Źródło: ChPL poszczególnych produktów, opracowanie Nr: AOTM-OT-434-19/2014, obwieszczenie MZ z dnia 25 października 2016

### 3.2.1. Komparatory w opinii ekspertów

Agencja zwróciła się z prośbą o przekazanie stanowisk do ekspertów klinicznych odnośnie dalszego finansowania przedmiotowych technologii medycznych. W związku z brakiem odpowiedzi poniżej przedstawiono opinie ekspertów uzyskane podczas przygotowania opracowaniu Agencji nr AOTM-OT-434-27/2013 w styczniu 2014 r.


**Tabela 9. Interwencje stosowane obecnie w Polsce wg ekspertów (opinie wyrażone w przygotowanym w styczniu 2014 r. opracowaniu Agencji nr AOTM-OT-434-27/2013)**

Ekspert	Opinia
<b>Prof. dr n med. Maria Majdan* - Konsultant Wojewódzki w Dziedzinie Reumatologii</b>	<u>Nefropatia toczniowa</u> Mykofenolan mofetylu; cyklofosfamid; cyklosporyna; azatiopryna; glukokortykoidy; <b>Takrolimus</b> przy nietolerancji lub nieskuteczności cyklosporyny
<b>Prof. dr n med. Witold Tlustochowicz* - Konsultant Krajowy w dziedzinie reumatologii</b>	<u>Nefropatia toczniowa</u> Glikokortykosteroidy, Arechin, cyklofosfamid, metotreksat, azatiopryna, cyklosporyna. <b>Takrolimus</b> jako alternatywa do cyklosporyny w ostatniej kolejności leczenia po niepowodzeniu poprzednich.
<b>Prof. dr n med. Marian Klinger - Konsultant Krajowy w dziedzinie nefrologii</b>	Ekspert nie wskazał interwencji stosowanych obecnie w Polsce w ocenianych wskazaniach
<b>Prof. dr n med. Andrzej Oko - Konsultant Wojewódzki w dziedzinie Nefrologii</b>	Glikokortykosteroidy, cyklosporyna A, mykofenolan mofetylu, cyklofosfamid, azatiopryna

Ekspert	Opinia
<p><b>Prof. dr n med. Magdalena Durlik - Konsultant Wojewódzki w dziedzinie Nefrologii; Prezes Polskiego Towarzystwa Nefrologicznego</b></p>	<p><u>SLE:</u>            Klasa II – glikokortykosteroidy;            klasa III lub IV cyklofosamid i.i.v., MMF doustnie, azatiopryna. W przypadku nietolerancji wymienionych leków: inhibitory kalcyneuryny (cyklosporyna lub <b>takrolimus</b>).            Klasa V - glikokortykosteroidy + cyklofosamid lub inhibitory kalcyneuryny, MMF, azatiopryna.            Oporność: inhibitory kalcyneuryny, rytuksymab</p> <p><u>Oporny idiopatyczny zespół nerczycowy:</u>            Terapia I rzutu: inhibitory kalcyneuryny (cyklosporyna, <b>takrolimus</b>) + glikokortykosteroidy            Terapia II rzutu: mykofenolan mofetylu do rozważenia cyklofosamid lub rytuksymab</p>
	<p><b>Strategia leczenia dzieci z nefropatią toczniową w przypadkach oporności lub nietolerancji cyklosporyny</b></p> <p>W nefropatii proliferacyjnej klasa III i IV nefropatii toczniowej zaleca się indukcyjne leczenie metylprednisolonem i CYC-i.v. 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).</p> <p>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:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>Proteinuria &lt;1 g /dobę, prawidłowe wskaźniki wydolności nerek             <ul style="list-style-type: none"> <li>Prednison 1 mg/kg m.c. na dobę przez 4 - 6 tyg, lub</li> <li>Metylprednisolon i.v. 0,5-1,0 (pulsy 3 dni), co 4-6 tyg., a w przerwie Prednison 20-30 mg/dz.</li> </ul> </li> </ol> <p>Brak poprawy:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>dodać Aziatopryna 1-2 mg/kg m.c. na dobę, lub</li> <li>Cyklofosamid 1 g/miesiąc (i.v. lub p.o.)</li> </ul> <ol style="list-style-type: none"> <li>Proteinuria &gt;1 g /dobę, podwyższone wskaźniki wydolności nerek:             <ul style="list-style-type: none"> <li>Metylprednisolon i.v. 0,5-1,0 g (pulsy 3 dni), co 4-6 tyg. a w przerwie Prednison 20-30 mg/dz. oraz</li> <li>Cyklofosamid 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.</li> </ul> </li> </ol> <p>Brak poprawy:            dodać: dożylnie preparaty immunoglobulin</p> <p><b>Strategia leczenia dzieci ze sterydoodpornym zespołem nerczycowym</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>brak remisji po 8 tyg leczenia glikokortykosteroidami początkowo: w dawce 2mg/kg/dobę lub 60 mg/m<sup>2</sup>/dobę przez 4 tyg, a następnie 40 mg/m<sup>2</sup> lub 1.5 mg/kg/ co 2 dzień przez 4 tygodnie</li> <li>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</li> <li>w czasie leczenia inhibitorami kalcyneuryny sugeruje się stosowanie małych dawek kortkosteroidów</li> <li>brak remisji zespołu – należy rozważyć leczenie Mykofenolanem mofetilu, wysokimi dawkami glikokortykoidów</li> <li>nawroty sterydoodpornego 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</li> <li>cyklofosamid nie powinien być stosowany u dzieci ze sterydoodpornym zespołem nerczycowym</li> </ol>


\*opinia zgodnie z zakresem prośby AOTMiT dotyczyła zastosowania takrolimusu wyłącznie we wskazaniu toczniowe zapalenie nerek – w przypadkach nietolerancji cyklosporyny lub oporności na cyklosporynę  
 SLE – toczeń rumieniowaty układowy, MMF – mykofenolan mofetylu, CYC-i.v. – cyklofosamid podawany dożylnie, NIH –Narodowy Instytut Zdrowia (ang. *National Institute of Health*, ELNT - Euro-Lupus Nephritis Trial, m.c – masa ciała, i.v. – (ang. intravenous) podanie dożylnie, p.o. – (łac. *per os*) podanie doustnie, KDOQ - The National Kidney Foundation Kidney Disease Outcomes Quality Initiative, IZN – idiopatyczny zespół nerczycowy

Tabela 10. Interwencje, które mogą zastąpić wnioskowaną wg ekspertów (opinie wyrażone w przygotowanym w styczniu 2014 r. opracowaniu Agencji nr AOTM-OT-434-27/2013)

Ekspert	Opinia
Prof. dr n med. Maria Majdan* - Konsultant Wojewódzki w Dziedzinie Reumatologii	<b>Takrolimus</b> „jest do zastosowania u chorych na oporne na inne dostępne opcje terapeutyczne postaci choroby”
Prof. dr n med. Witold Tlustochowicz* - Konsultant Krajowy w dziedzinie reumatologii	Azatiopryna
Prof. dr n med. Marian Klinger - Konsultant Krajowy w dziedzinie nefrologii	Ekspert 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	Ekspert 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 cyklosporyne:</u> Cyklofosfamid; mykofenolan mofetylu; <b>takrolimus</b> , rytuksymab
	<u>Idiopatyczny zespół nerczycowy - w przypadkach nietolerancji cyklosporyny lub oporności na cyklosporyne</u> Cyklofosfamid; <b>takrolimus</b> , mykofenolan mofetylu; rytuksymab
	<u>Toczniove zapalenie nerek - w przypadkach nietolerancji cyklosporyny lub oporności na cyklosporyne:</u> Cyklosporyna, rytuksymab, inne leczenie biologiczne
	<u>Idiopatyczny zespół nerczycowy - w przypadkach nietolerancji cyklosporyny lub oporności na cyklosporyne</u> Brak możliwości zastąpienia <b>takrolimusu</b> , ponieważ to on może być alternatywą dla CsA, mykofenolan, rytuksymab

\*opinia zgodnie z zakresem prośby AOTMiT dotyczyła zastosowania takrolimusu wyłącznie we wskazaniu toczniove zapalenie nerek – w przypadkach nietolerancji cyklosporyny lub oporności na cyklosporyne  
CsA - cyklosporyna


Tabela 11. Najtańsza stosowana interwencja wg ekspertów (opinie wyrażone w przygotowanym w styczniu 2014 r. opracowaniu Agencji nr AOTM-OT-434-27/2013)

Ekspert	Opinia
Prof. dr n med. Maria Majdan* - Konsultant Wojewódzki w Dziedzinie Reumatologii	Sterydy i azatiopryna
Prof. dr n med. Witold Tlustochowicz* - Konsultant Krajowy w dziedzinie reumatologii	Cyklofosfamid
Prof. dr n med. Marian Klinger - Konsultant Krajowy w dziedzinie nefrologii	Ekspert 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 cyklosporyne:</u> Glikokortykosteroidy + mykofenolan mofetylu j.w + cyklofosfamid
	<u>Idiopatyczny zespół nerczycowy - w przypadkach nietolerancji cyklosporyny lub oporności na cyklosporyne</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 cyklosporyne:</u> Cyklofosfamid, glikokortykosteroidy, azatiopryna
	<u>Idiopatyczny zespół nerczycowy - w przypadkach nietolerancji cyklosporyny lub oporności na cyklosporyne</u> Cyklofosfamid, glikokortykosteroidy, azatiopryna
	<u>Toczniove zapalenie nerek - w przypadkach nietolerancji cyklosporyny lub oporności na cyklosporyne:</u> Ekspert nie wskazał najtańszej interwencji w ocenianych wskazaniach, zaznaczyła

Ekspert	Opinia
	<p>jednak, że „trudno mówić o najtańszej- liczy się skuteczność”</p> <p><u>Idiopatyczny zespół nerczycowy - w przypadkach nietolerancji cyklosporyny lub oporności na cyklosporynę</u></p> <p>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”</p>

\*opinia zgodnie z zakresem prośby AOTMiT dotyczyła zastosowania takrolimusu wyłącznie we wskazaniu toczniowe zapalenie nerek – w przypadkach nietolerancji cyklosporyny lub oporności na cyklosporynę  
MMF - mykofenolan mofetylu

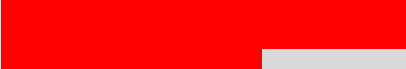
**Tabela 12. Najskuteczniejsza stosowana interwencja wg ekspertów (opinie wyrażone w przygotowanym w styczniu 2014 r. opracowaniu Agencji nr AOTM-OT-434-27/2013)**

Ekspert	Opinia
Prof. dr n med. Maria Majdan* - Konsultant Wojewódzki w Dziedzinie Reumatologii	Cyklosporyna A
Prof. dr n med. Witold Tlustochowicz* - Konsultant Krajowy w dziedzinie reumatologii	Cyklofosfamid
Prof. dr n med. Marian Klinger - Konsultant Krajowy w dziedzinie nefrologii	Ekspert nie wskazał najskuteczniejszej interwencji w ocenianych wskazaniach
Prof. dr n med. Andrzej Oko - Konsultant Wojewódzki w dziedzinie Nefrologii	<p><u>Toczniove zapalenie nerek - w przypadkach nietolerancji cyklosporyny lub oporności na cyklosporynę:</u></p> <p>Glikokortykosteroidy + cyklofosfamid, albo glikokortykosteroidy + mykofenolan mofetylu</p>
	<p><u>Idiopatyczny zespół nerczycowy - w przypadkach nietolerancji cyklosporyny lub oporności na cyklosporynę</u></p> <p>Glikokortykosteroidy + cyklofosfamid (toksyczność!), a bo glikokortykosteroidy + <b>takrolimus</b></p>
Prof. dr n med. Magdalena Durlik - Konsultant Wojewódzki w dziedzinie Nefrologii; Prezes Polskiego Towarzystwa Nefrologicznego	<p><u>Toczniove zapalenie nerek - w przypadkach nietolerancji cyklosporyny lub oporności na cyklosporynę:</u></p> <p>Mykofenolan mofetylu, <b>takrolimus</b>, terapia skojarzona</p>
	<p><u>Idiopatyczny zespół nerczycowy - w przypadkach nietolerancji cyklosporyny lub oporności na cyklosporynę</u></p> <p><b>Takrolimus</b>, cyklofosfamid</p>
	<p><u>Toczniove zapalenie nerek - w przypadkach nietolerancji cyklosporyny lub oporności na cyklosporynę:</u></p> <p>Glikokortykoidy, cyklofosfamid/MMF - oporność/nietolerancja jest wskazaniem do stosowania leczenia <b>takrolimusem</b></p>
	<p><u>Idiopatyczny zespół nerczycowy - w przypadkach nietolerancji cyklosporyny lub oporności na cyklosporynę</u></p> <p>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”</p>

\*opinia zgodnie z zakresem prośby AOTMiT dotyczyła zastosowania takrolimusu wyłącznie we wskazaniu toczniowe zapalenie nerek – w przypadkach nietolerancji cyklosporyny lub oporności na cyklosporynę  
MMF – mykofenolan mofetylu

**Tabela 13. Interwencja rekomendowana w danych wskazaniach wg ekspertów (opinie wyrażone w przygotowanym w styczniu 2014 r. opracowaniu Agencji nr AOTM-OT-434-27/2013)**

Ekspert	Opinia
Prof. dr n med. Maria Majdan* - Konsultant Wojewódzki w Dziedzinie Reumatologii	Jak źródło dla interwencji rekomendowanych do zastosowania we wskazaniu toczniowe zapalenie nerek - w przypadkach nietolerancji cyklosporyny lub oporności na cyklosporynę ekspert wskazał publikację Majdan 2012 oraz Hahn 2012 (ACR)
Prof. dr n med. Witold Tlustochowicz* - Konsultant Krajowy w dziedzinie reumatologii	Cyklofosfamid. Jak źródło ekspert podał wytyczne EULAR/ERA-EDTA 2012 oraz ACR 2012
Prof. dr n med. Marian Klinger - Konsultant Krajowy w dziedzinie nefrologii	Ekspert nie wskazał jednoznacznie interwencji rekomendowanych w ocenianych wskazaniach. W opinii przywołał jednak wytyczne KDIGO 2012 oraz EULAR/ERA-EDTA 2012

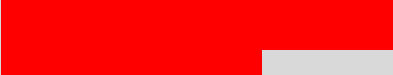
Ekspert	Opinia
Prof. dr n med. Andrzej Oko - Konsultant Wojewódzki w dziedzinie Nefrologii	<p><u>Toczniove zapalenie nerek - w przypadkach nietolerancji cyklosporyny lub oporności na cyklosporynę:</u> Glikokortykosteroidy + mykofenolan mofetylu Glikokortykosteroidy + <b>takrolimus</b></p> <p><u>Idiopatyczny zespół nerczycowy - w przypadkach nietolerancji cyklosporyny lub oporności na cyklosporynę</u> Glikokortykosteroidy + cyklofosfamid Glikokortykosteroidy + <b>takrolimus</b></p>
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 ekspert wskazał wytyczne KDIGO 2012 oraz komentarz KDOQI US 2013 do tych wytycznych
	<p><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 nefropatia toczniową</p> <p><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)</p>

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

### 3.2.2. Liczebność populacji

Tabela 14. Liczebność populacji wg ekspertów (opinie ekspertów wyrażone w przygotowanym w styczniu 2014 r. opracowaniu Agencji nr AOTM-OT-434-27/2013)

Ekspert	Opinia
Prof. dr n med. Maria Majdan* - Konsultant Wojewódzki w Dziedzinie Reumatologii	<p><u>Zapadalność:</u> Toczeń: 2-8 chorych na 100 000; Toczniove zapalenie nerek: 20%</p> <p><u>Chorobowość:</u> Toczeń: Około 30 000 osób, Toczniove zapalenie nerek: Około 6000 osób</p> <p><u>Liczba/odsetek osób stosujących takrolimus:</u> 5%</p>
Prof. dr n med. Witold Tlustochowicz* - Konsultant Krajowy w dziedzinie reumatologii	<p><u>Zapadalność:</u> Toczeń: około 100 osób; Toczniove zapalenie nerek: 30 osób</p> <p><u>Chorobowość:</u> Toczeń: 12 500 osób, Toczniove zapalenie nerek: 2 500 osób</p> <p><u>Liczba/odsetek osób stosujących takrolimus:</u> 0</p>
Prof. dr n med. Marian Klinger - Konsultant Krajowy w dziedzinie nefrologii	<p>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 <b>takrolimusu</b> zaistnieją u 10% chorych, a więc u 60 chorych w ciągu roku.</p>
Prof. dr n med. Andrzej Oko - Konsultant Wojewódzki w dziedzinie Nefrologii	<p><u>Toczniove zapalenie nerek - w przypadkach nietolerancji cyklosporyny lub oporności na cyklosporynę:</u> <u>Zapadalność:</u> Toczeń: 3,3 – 4,8/100 tys/rok; <u>Chorobowość:</u> Toczeń: Około 15 – 68/100tys osób, Toczniove zapalenie nerek: 35 – 75% chorych na toczeń Liczba/odsetek osób z nietolerancją cyklosporyny lub opornością na cyklosporynę: brak danych <u>Liczba/odsetek osób stosujących takrolimus:</u> brak danych</p> <p><u>Idiopatyczny zespół nerczycowy - w przypadkach nietolerancji cyklosporyny lub oporności na cyklosporynę</u> <u>Chorobowość:</u> 1,0 – 1,2/100000 Liczba/odsetek osób z nietolerancją cyklosporyny lub opornością na cyklosporynę: 20 – 30 % (obserwacja własna) <u>Liczba/odsetek osób stosujących takrolimus</u> – brak danych</p>

Ekspert	Opinia
<p><b>Prof. dr n med. Magdalena Durlik - Konsultant Wojewódzki w dziedzinie Nefrologii; Prezes Polskiego Towarzystwa Nefrologicznego</b></p>	<p><u>Toczniove zapalenie nerek - w przypadkach nietolerancji cyklosporyny lub oporności na cyklosporynę:</u>  <u>Zapadalność:</u> Toczeń: 40-50 przypadków na 100 tys;  <u>Chorobowość:</u> Toczniove 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%  <u>Liczba/odsetek osób stosujących takrolimus:</u> 2-5%</p> <p><u>Idiopatyczny zespół nerczycowy - w przypadkach nietolerancji cyklosporyny lub oporności na cyklosporynę</u>  <u>Zapadalność:</u> 1 na 100 tys/rok  <u>Chorobowość:</u> 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 %  <u>Liczba/odsetek osób stosujących takrolimus</u> – Nie ma takich danych; ok. 2-5%</p>
	<p><u>Toczniove zapalenie nerek - w przypadkach nietolerancji cyklosporyny lub oporności na cyklosporynę:</u>  <u>Zapadalność:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Toczeń: U dzieci 2,22 /1 00 000/rok (USA); Dorośli : 1/500-1000 osób; Europa Płn.40/100 000</li> <li>• Toczniove zapalenie nerek: U dzieci 0,72/100 000/rok (USA)</li> </ul> <p><u>Chorobowość:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Toczeń: ~10 /100 000 dzieci (zakres 3,3-24/100 000 dzieci (USA)</li> <li>• Toczniove zapalenie nerek: U dzieci: 3.6/100 000 populacji pediatrycznej (37% dzieci z toczniem układowym) (USA)</li> <li>• Nie prowadzono w Polsce dokładnych rejestrów Szacunkowo na toczeń choruje około 20 000 pacjentów</li> </ul> <p>Liczba/odsetek osób z nietolerancją cyklosporyny lub opornością na cyklosporynę: Brak danych  <u>Liczba/odsetek osób stosujących takrolimus:</u> Brak danych</p> <p><u>Idiopatyczny zespół nerczycowy - w przypadkach nietolerancji cyklosporyny lub oporności na cyklosporynę</u>  <u>Zapadalność:</u> 1-3/100 000 populacji pediatrycznej &lt;16 roku życia  <u>Chorobowość:</u> 16/ 100 000 populacji pediatrycznej &lt;16 roku życia  Liczba/odsetek osób z nietolerancją cyklosporyny lub opornością na cyklosporynę: brak danych;  <u>Liczba/odsetek osób stosujących takrolimus</u> – brak danych</p>

\*opinia zgodnie z zakresem prośby AOTMiT dotyczyła zastosowania takrolimusu wyłącznie we wskazaniu toczniowe zapalenie nerek – w przypadkach nietolerancji cyklosporyny lub oporności na cyklosporynę  
SLE – toczeń rumieniowaty układowy, FSGH- szklwiejące zapalenie kłębuszków nerkowych

Według danych udostępnionych przez Narodowy Fundusz Zdrowia wielkość populacji z rozpoznaniem głównym lub współwystępującym wg kodu ICD-10: M32 (toczeń rumieniowaty układowy) wynosiła w latach 2012-2015 około 15-16 tys. osób rocznie, z czego takrolimus stosowało 30-40 osób.

Roczna populacja osób z rozpoznaniem głównym lub współwystępującym wg kodu ICD-10: N04 (zespół nerczycowy) w latach 2012-2015 to ok. 6,5-7 tys. osób, z czego w kolejnych latach takrolimus stosowała 1, a następnie 2 osoby. Szczegóły dot. liczebności populacji przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 15. Liczebność populacji chorych wg NFZ

Rozpoznanie wg kodu ICD – 10		2012	2013	2014	2015	2016*
M32 - toczeń rumieniowaty układowy	ogółem	15 308	15 771	15 761	16 192	12 314
	poniżej 18 r.ż	404	351	358	363	246
	ogółem stosująca TAC	27	30	38	44	42
N04 - zespół nerczycowy	ogółem	7 070	6 789	6 906	6 776	4 783
	poniżej 18 r.ż	2 595	2 525	2 537	2 452	1 811
	ogółem stosująca TAC	1	1	1	2	2

\*dane za rok 2016 obejmują miesiące styczeń – czerwiec  
TAC – takrolimus




#### 4. Opinie ekspertów



Agencja zwróciła się z prośbą o przekazanie stanowisk do ekspertów klinicznych odnośnie dalszego finansowania przedmiotowych technologii medycznych. W związku z brakiem odpowiedzi poniżej przedstawiono opinie ekspertów uzyskane podczas przygotowania opracowaniu Agencji nr AOTM-OT-434-27/2013 w styczniu 2014 r.

Wśród argumentów przemawiającym za dalszym finansowaniem ze środków publicznych eksperci wymienili fakt, że w terapii idiopatycznego zespołu nerczycowego i toczniowego zapalenia nerek zaleca się stosowanie terapii inhibitorami kalcyneuryny, przy czym cyklosporyna i takrolimus mają takie same wskazania i jednocześnie odmienny profil działań niepożądanych. W przypadku zespołu nerczycowego opornego na glikokortykosteroidy inhibitory kalcyneuryny są terapią pierwszego rzutu. Jako argument przemawiający za brakiem dalszego finansowania ze środków publicznych dwóch ekspertów wskazało na wyższą cenę takrolimusu niż cyklosporyny. Jednocześnie wszyscy eksperci opowiedzieli się za dalszym finansowaniem takrolimusu w ocenianych wskazaniach.

**Tabela 16. Opinie ekspertów klinicznych w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych produktów leczniczych zawierających substancję czynną takrolimus**

Ekspert	Opinie ekspertów
<b>Argumenty „za” finansowaniem</b>	
<b>Prof. dr n med. Maria Majdan* - Konsultant Wojewódzki w Dziedzinie Reumatologii</b>	<p>„<b>Takrolimus</b> – 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.”</p>
<b>Prof. dr n med. Witold Tlustochowicz* - Konsultant Krajowy w dziedzinie reumatologii</b>	<p>„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).</p> <p>W rekomendacjach ACR cyklosporyna lub <b>takrolimus</b> są rekomendowane w przypadku niepowodzenia terapii inicjującej za pomocą wysokich dawek glikokortykosteroidów, mekofenolanu mofetylu i cyklofosfamidu (jako leki równoważne między sobą) we wszystkich postaciach toczniowego zapalenia nerek (ACR 2012).”</p>
<b>Prof. dr n med. Marian Klinger - Konsultant Krajowy w dziedzinie nefrologii</b>	<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 <b>takrolimus</b>. Dowodzi to jednoznacznie, tożsamość zakresu wskazań dla obu inhibitorów kalcyneuryny</u>. W cytowanych zaleceniach jest ponadto wzmianka o <b>takrolimucie</b> 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 <b>takrolimusu</b> 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 <b>takrolimus</b> jako terapię równorzędnego wyboru w idiopatycznym zespole nerczycowym oraz w toczniowym zapaleniu nerek. Uznają jednocześnie leczenie <b>takrolimusem</b> 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 opinie: „idiopatyczny zespół nerczycowy lub toczniowe zapalenie nerek - w przypadkach nietolerancji cyklosporyny lub oporności na cyklosporynę” ma więc charakter zawiązujący w stosunku do międzynarodowych stanowisk eksperckich, ograniczając wydatki refundacyjne do najbardziej wymagających podania <b>takrolimusu</b> sytuacji klinicznych. Dla doprecyzowania wskazań powinien być dodany zapis u osób poniżej 18 roku życia i chorych dorosłych.”</u></p>
<b>Prof. dr n med. Andrzej Oko - Konsultant Wojewódzki w dziedzinie Nefrologii</b>	<p>„Spośród leków inhibitorów kalcyneuryny <b>takrolimus</b> jest skuteczniejszym preparatem w indukcji remisji u chorych z idiopatycznym zespołem nerczycowym i toczniowym zapaleniem nerek”</p>
<b>Prof. dr n med. Magdalena Durlik - Konsultant Wojewódzki w dziedzinie Nefrologii; Prezes Polskiego Towarzystwa Nefrologicznego</b>	<p>„W zaleceniach ekspertów (KDIGO 2012 i KDOQI 2013) leczenie cyklosporyną lub <b>takrolimusem</b> 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 <b>takrolimus</b> może być stosowany w przypadku nietolerancji cyklosporyny. W zaleceniach ekspertów <b>takrolimus</b> nie jest terapią kolejnego rzutu po cyklosporynie, ale równorzędną. Odpowiedź na</p>

Ekspert	Opinie ekspertów
	<p>inhibitory kalcyneuryny jest indywidualna, dlatego można podjąć próbę leczenia zespołu nerczycowego lub nefropatii toczniowej <b>takrolimusem</b> w przypadku oporności na cyklosporynę. Inhibitory kalcyneuryny są alternatywną metodą leczenia zespołu nerczycowego i nefropatii toczniowej i mają udokumentowane dowody literaturowe dlatego <b>takrolimus</b> powinien być refundowany w wyżej wymienionych wskazaniach (także u dzieci)”</p>
	<p><b>Toczniove zapalenie nerek - w przypadkach nietolerancji cyklosporyny lub oporności na cyklosporynę</b></p> <p>„Nefropatia toczniowa (NT) należy do najcięższych postaci klinicznych tocznia układowego i dotyczy około 60% pacjentów dorosłych i od 20-75% dzieci. U chorych z nefropatia toczniową u 25% rozwija się w ciągu 10 lat schyłkowa niewydolność nerek a utrzymujący się białkomocz &gt;1 g również prowadzi do przewlekłej niewydolności nerek. W podstawowym leczeniu indukcyjnym nefropatii toczniowej zaleca się stosowanie wg KDIGO (2012) prednisonu z cyclofosfamidem (CYC) i.v., lub z mykofenolanem MMF i.v.; zgodnie z zaleceniami wg EULAR (European League Against Rheumatism) w/w leczenie należy do podstawowej terapii ciężkich postaci NT i zapewnią najmniejszy procent niepowodzeń terapeutycznych, jest jednak obarczone 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 <b>takrolimusem</b> (TAC). Zaleca się stosowanie <b>takrolimusu</b> (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 nerki (obejmujące badanie z Chin). <b>TAC</b> hamuje przenoszenie sygnałów w 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-<math>\alpha</math> i IFN-<math>\gamma</math>. <b>Takrolimus</b> hamuje także uwalnianie mediatorów zapalenia z komórek tucznych skóry, bazofili i eozynofili.</p> <p>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 obarczone licznymi powikłaniami jak hipertrichoza, przerost dziaśel, charakteryzuje się też nefrotoksycznością, po 2 latach leczenia wymagane jest wykonywanie biopsji kontrolnej.</p> <p>Zarówno CsA jak <b>TAC</b> wymagają monitorowania stężenia leku we krwi.”</p> <p><b>Idiopatyczny zespół nerczycowy - w przypadkach nietolerancji cyklosporyny lub oporności na cyklosporynę</b></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 change disease -MCD</i>), mesangialno rozplamowe kłębuszkowe zapalenie nerek (<i>mesangial proliferative glomerulonephritis –MesPGN</i>), czy ogniskowe szkliwienie 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. <b>Takrolimus</b> (TAC) należy do inhibitorów kalcyneuryny; w badaniu Wang wykazano, że <b>takrolimus</b> 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 <b>takrolimusem</b> 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 <b>takrolimus</b> 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 nieznanym, 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, <b>takrolimus</b> powinien być finansowany ze środków publicznych również dla pacjentów pediatrycznych poniżej 18 roku życia.”</p>
<b>Argumenty „przeciw” finansowaniu</b>	
<p><b>Prof. dr n med. Maria Majdan* - Konsultant Wojewódzki w Dziedzinie Reumatologii</b></p>	<p>brak</p>
<p><b>Prof. dr n med. Witold</b></p>	<p>„Obecnie brak jest danych uzasadniających zastosowanie leku w przypadku nietolerancji cyklosporyny</p>

Ekspert	Opinie ekspertów
Tłustochowicz* - Konsultant Krajowy w dziedzinie reumatologii	(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."
Prof. dr n med. Marian Klinger - Konsultant Krajowy w dziedzinie nefrologii	Profesor nie znajduje argumentów na rzecz tego stanowiska
Prof. dr n med. Andrzej Oko - Konsultant Wojewódzki w dziedzinie Nefrologii	„Wyższy koszt leczenia przy porównywalnej dawce terapeutycznej: Cyklosporyna A 50 tabl. a 100 mg = 400 zł <b>Takrolimus</b> 50 tabl. a 3 mg = 1000 zł"
Prof. dr n med. Magdalena Durlik - Konsultant Wojewódzki w dziedzinie Nefrologii; Prezes Polskiego Towarzystwa Nefrologicznego	brak
	„Literatura dotycząca kosztów leczenia dzieci ze sterydoopornym zespołem nerczycowym czy nefropatią toczniową jest bardzo ograniczona. <u>W obydwu wskazaniach lek powinien być finansowany w tej grupie chorych ze środków publicznych</u> "
Stanowisko własne	
Prof. dr n med. Maria Majdan* - Konsultant Wojewódzki w Dziedzinie Reumatologii	„Jak w argumentach za finansowaniem"
Prof. dr n med. Witold Tłustochowicz* - Konsultant Krajowy w dziedzinie reumatologii	„Refundacja zgodnie z rekomendacjami ty ko w przypadku gdy cena jest równa lub niższa od najtańszego preparatu refundowanej cyklosporyny."
Prof. dr n med. Marian Klinger - Konsultant Krajowy w dziedzinie nefrologii	Podsumowując dane z piśmiennictwa Profesor stwierdził, że „międzynarodowi eksperci traktują cyklosporynę i <b>takrolimus</b> jako terapię równorzędnego wyboru w idiopatycznym zespole nerczycowym oraz w toczniowym zapaleniu nerek. Uznają jednocześnie leczenie <b>takrolimusem</b> 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."
Prof. dr n med. Andrzej Oko - Konsultant Wojewódzki w dziedzinie Nefrologii	„W przypadku oporności na cyklosporynę <b>takrolimus</b> 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"
Prof. dr n med. Magdalena Durlik - Konsultant Wojewódzki w dziedzinie Nefrologii; Prezes Polskiego Towarzystwa Nefrologicznego	Zdaniem Pani Profesor „ <b>takrolimus</b> w wyżej wymienionych wskazaniach powinien być refundowany. Inhibitory kalcyneurowy są alternatywną metodą leczenia zespołu nerczycowego i nefropatii toczniowej i mają udokumentowane dowody literaturowe, dlatego <b>takrolimus</b> powinien być refundowany w wyżej wymienionych wskazaniach ( <u>także u dzieci</u> ) Leczenie może dotyczyć około 100 osób dorosłych i dzieci w Polsce."
	W oparciu o dostępną literaturę oraz własne doświadczenie dotyczące trudności w leczeniu sterydoopornego zespołu nerczycowego, objawów toksyczności CsA przy przedłużonym leczeniu Pani Profesor jest zdania, że „ <b>takrolimus</b> 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."

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

\*\*podkreślenie własne

CYC - cyklofosfamid, MMF –mykofenolan mofetylu, TAC – takrolimus, CsA – cyklosporyna, EULAR - European League Against Rheumatism, TZN – toczniowe zapalenie nerek, TAC – takrolimus, NT – nefropatia toczniowa, INS - idiopatyczny zespół nerczycowy (ang. *idiopathic nephrotic syndrome*), IZN – idiopatyczny zespół nerczycowy, MCD - zmiana minimalna (ang. *minimal change disease*), MesPGN - mesangialno rozplamowe kłębuszkowe zapalenie nerek (ang. *mesangial proliferative glomerulonephritis*), FSGS - skłiewające zapalenie kłębuszków nerkowych (ang. *focal segmental glomerulosclerosis*)

## 5. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Na potrzeby niniejszego raportu zaktualizowano wyszukiwanie wytycznych klinicznych przeprowadzone w trakcie prac nad raportem AOTM-OT-434-19-2014. W tym celu od daty 1 stycznia 2014 roku ponownie przeszukano:

- Strony internetowe 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).
- 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).

Skorzystano także z baz: SUMsearch 2 oraz Trip Database.

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania nie odnaleziono nowych rekomendacji. Poniżej przedstawiono najważniejsze informacje z rekomendacji klinicznych przedstawionych w opracowaniu AOTM-OT-434-19-2014.

### **Idiopatyczny zespół nerczycowy**

Odnaleziono 3 rekomendacje pozytywne dla zastosowania takrolimusu w leczeniu idiopatycznego zespołu nerczycowego. 2 z nich zalecają stosowanie takrolimusu jako alternatywy dla cyklosporyny, ze względu na lepszy profil bezpieczeństwa (KDIGO 2012, Southeast and Midwest Pediatric Nephrology study groups 2009). Wg. Ostatniej rekomendacji (Indian Society of Pediatric Nephrology 2009) skuteczność takrolimusu i cyklosporyny jest podobna, a silniejsze dowody naukowe przemawiają za stosowaniem cyklosporyny.

#### KDIGO [2012]

Zaleca się podawanie inhibitorów kalcyneuryny takich jak cyklosporyna i takrolimus jako leczenie alternatywne do kortykosteroidów w terapii idiopatycznym i steroidoopornym zespołem nerczycowemu u dzieci. Takrolimus może być podawany jeśli efekty uboczne natury estetycznej występujące w terapii cyklosporyną są nieakceptowalne. W celu ograniczenia toksyczności konieczne jest monitorowanie dawek. Wskazane jest stosowanie terapii przez co najmniej 12 miesięcy ze względu na możliwy nawrót choroby po jej zakończeniu. W celu leczenia inicjującego błoniastego idiopatycznego zespołu nerczycowego zaleca się leczenie cyklosporyną lub takrolimusem przez okres co najmniej 6 miesięcy dla pacjentów którzy zdecydują się na taką terapię. U pacjentów z brakiem odpowiedzi na leczenie przez 6 miesięcy należy zaniechać leczenia takrolimusem. Zaleca się regularne monitorowanie poziomu leku we krwi.

#### Southeast and Midwest Pediatric Nephrology study groups [2009]

Takrolimus będący alternatywnym dla cyklosporyny inhibitorem kalcyneuryny nie zapewnia dodatkowych korzyści oprócz niższej nefrotoksyczności. Czyni go to trzecią linią leczenia dla często nawracającego idiopatycznego zespołu nerczycowego.

#### Indian Society of Pediatric Nephrology [2009]

Istnieją ograniczone dowody które pozwalałyby stwierdzić przewagę takrolimusu nad cyklosporyną w leczeniu pacjentów chorych na idiopatyczny zespół nerczycowy. Dane o skuteczności takrolimusu są ograniczone, ale stopień skuteczności i stopień remisji określa się na podobny do cyklosporyny. Stosuje się cyklosporynę lub takrolimus, przy czym silniejsze dowody przemawiają za zastosowaniem cyklosporyny. Przed rozpoczęciem leczenia cyklosporyną lub takrolimusem konieczne jest wykonanie biopsji nerek. Takrolimus charakteryzuje się lepszym profilem skutków ubocznych z mniejszymi skutkami ubocznymi natury estetycznej, przy większym ryzyku neurotoksyczności i zaburzonej tolerancji glukozy niż w przypadku cyklosporyny. Czynnikiem ograniczającym zastosowanie takrolimusu u małych dzieci jest brak dostępności w formie płynnej. Podczas stosowania terapii cyklosporyną lub takrolimusem, poziom tych leków we krwi powinien być badany po 2-4 tygodniach od rozpoczęcia terapii w celu uniknięcia toksyczności leku.

### **Tocznikowe zapalenie nerek**

Odnaleziono 6 pozytywnych rekomendacji dotyczących zastosowania takrolimusu w leczeniu toczniowego zapalenia nerek. 3 z nich zalecają wykorzystanie takrolimusu w leczeniu pacjentów w V stopniu choroby w ramach terapii skojarzonej (Kur-Zalewska 2012; EULAR/ERA-EDTA 2012; GEAS, SEMI, S.E.N. 2012). 2 rekomendacje wskazują na użycie takrolimusu jako alternatywy dla cyklosporyny w dużej dawce lub mykofenolanu metylu u pacjentów na niego uczulonych (ACR 2012; Dutch Working Party on Systemic Lupus Erythematosus 2012). Rekomendacja KDIGO 2012 wskazuje na słabą jakość i małą ilość dowodów i konieczność przeprowadzenia odpowiednich badań w celu stwierdzenia skuteczności leczenia toczniowego zapalenia nerek takrolimusem.

#### Kur-Zalewska [2012]

U pacjentów chorych na toczniowe zapalenie nerek V stopnia, z białkomoczem nerczycowym lub przekraczającym 1g/dobę po niepowodzeniu poprzedniego leczenia wskazane jest zastosowanie terapii łączonej składającej się z dużych dawek cyklofosfamidu, inhibitorów kalcyneuryny (cyklosporyna lub takrolimus) lub rytuksymabu. Cyklosporynę lub takrolimus można też stosować u pacjentów z prawidłową czynnością nerek w ramach leczenia podtrzymującego. U pacjentów chorych na toczniowe zapalenie nerek odporne na standardowe leczenie można rozważać podanie cyklosporyny lub takrolimusu, dożylnych immunoglobulin lub plazmaferez.

#### KDIGO [2012]

Dokument nie podaje jednoznacznych zaleceń co do leczenia toczniowego zapalenia nerek. Wskazuje na istniejące wyniki badań oraz na ich małą wiarygodność. Takrolimus może być stosowany w skojarzeniu z mykofenolanem mofetylu. Dowodów na wyższość tej terapii nad terapią cyklosporyną dostarcza tylko jedno badanie pierwotne na pacjentach z toczniem w stopniu IV i V rasy Azjatyckiej. Inne, małe badanie na pacjentach z toczniem stopnia V wskazuje na 39% stopień remisji w ciągu 6 miesięcy, jednak powinno być to testowane w badaniach pierwotnych.

#### EULAR/ERA-EDTA [2012]

U pacjentów chorych na toczniowe zapalenie nerek stopnia V z białkomoczem, cyklosporyna i takrolimus są zalecane jako leczenie alternatywne w przypadku oporności na standardowe leczenie pierwszego wyboru.

#### American College of Rheumatology (ACR) [2012]

Zgodnie z najnowszymi badaniami takrolimus jest ekwiwalentny do wysokiej dawki cyklosporyny podawanej dożylnie w indukowaniu częściowej i całkowitej remisji toczniowego zapalenia nerek w okresie 6 miesięcy.

#### GEAS, SEMI, S.E.N. [2012]

Pacjentów chorych na toczniowe zapalenie nerek stopnia V zaleca się poddawać leczeniu inicjującemu prednizonem w połączeniu z innym lekiem, m.in. z cyklosporyną (silna rekomendacja oparta na dowodach o umiarkowanej sile) lub takrolimusem (słaba rekomendacja oparta na dowodach o niskiej sile). Skuteczność takrolimusu w leczeniu błoniastego toczniowego zapalenia nerek jest niepotwierdzona. W przypadku oporności na standardową terapię indukującą można zastosować inne metody leczenia, m.in. inhibitory kalcyneuryny.

#### Dutch Working Party on Systemic Lupus Erythematosus [2012]

Leczenie skojarzone rytuksymabem i takrolimusem powoduje znaczną kliniczną odpowiedź u pacjentów opornych na mykofenolan mofetylu.

## 6. Wskazanie dowodów naukowych

Ocenę skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa, dokonano przy wykorzystaniu opracowania Agencji z 2014 roku (-AOTM-OT-434-19/2014), które w toku procesu analitycznego zostało zweryfikowane i zaktualizowane.

Na potrzeby identyfikacji aktualnych 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, 25 października 2016 roku przeprowadzono wyszukiwanie w następujących bazach informacji medycznych: Medline via PubMed, Embase via Ovid, Cochrane Library, za okres listopad 2014 - październik 2016. Zastosowane w bazach strategie wyszukiwania zostały przedstawione w rozdziale 10. Załączniki.

Tabela 17. Kryteria selekcji badań do przeglądu systematycznego

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Populacja	pacjenci z idiopatycznym zespołem nerczycowym lub toczniowym zapaleniem nerek, ze szczególnym uwzględnieniem zastosowania, w przypadkach nietolerancji cyklosporyny lub oporności na cyklosporynę	-
Interwencja	takrolimus	-
Komparatory	nie ograniczono	-
Punkty końcowe	nie ograniczono	-
Typ badań	- przeglądy systematyczne badań pierwotnych; - randomizowane badania kliniczne	- inne typy badań
Inne kryteria	przeglądy opublikowane w postaci pełnych tekstów w języku angielskim lub polskim po 7.11.2014; badania przeprowadzone u ludzi.	badania opublikowane w postaci doniesień konferencyjnych lub abstraktów; badania opublikowane w języku innym niż angielski lub polski.

### 6.1. Skuteczność praktyczna i kliniczna

#### 6.1.1. Zespół nerczycowy

W ramach aktualizacji przeglądu badań klinicznych, ostatecznie do analizy włączono 1 przegląd systematyczny Hodson 2016, będący aktualizacją przeglądu systematycznego Hodson 2010 opisanego w raporcie nr AOTM-OT-434-19/2014. Najważniejsze wyniki i wnioski przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 18. Opublikowane przeglądy systematyczne, oceniające efektywność kliniczną takrolimusu w terapii zespołu nerczycowego

Przegląd systematyczny	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski
<b>Hodson 2016</b>	<p><b>Cel:</b> Ocena korzyści i ryzyka interwencji stosowanych u dzieci ze steroidoopornym zespołem nerczycowym, u których nie osiągnięto remisji przez co najmniej 4 miesiące terapii GKS</p> <p><b>Synteza wyników:</b> ilościowa</p> <p><b>Przedział czasu objętego wyszukiwaniem:</b> Cochrane Kidney and Transplant's Specialised Register (do 2 marca 2016)</p>	<p><b>Populacja:</b> Dzieci w wieku 3 msc – 18 lat z idiopatycznym steroidoopornym zespołem nerczycowym i opisem nerek sugerującym chorobę przebiegającą jako zmiana minimalna (MCD), mesangialno rozplamowe kłębuszkowe zapalenie nerek (MesPGN), czy ogniskowe szkliwienie kłębuszków (FSGS)</p> <p><b>Interwencja:</b> terapia immunosupresyjna lub nie immunosupresyjna</p>	<p><b>Włączone badania:</b> 19 RCT (820 dzieci włączonych; 773 poddanych ewaluacji), w tym:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>1 badanie porównujące skuteczność TAC vs CYC - i.v. u dzieci z pierwotną lub wtórną steroidoopornością z MCD, FSGS lub MesPGN (<b>Gulati 2012</b>; 131 dzieci),</li> <li>1 badanie porównujące CsA vs TAC u dzieci z pierwotną lub wtórną steroidoopornością z MCD, FSGS lub MesPGN (<b>Choudhry 2009</b>, 41 dzieci)</li> <li>1 badanie porównujące TAC vs MMF w podtrzymaniu remisji u dzieci z pierwotną steroidoopornością z MCD, FSGS (<b>Sinha 2015</b>, 60 dzieci)</li> </ul> <p><b>Kluczowe wyniki (wybrane)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Inhibitory kalcyneuryny istotnie statystycznie zwiększyły</li> </ul>

Przegląd systematyczny	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski
		<p><b>Komparatory:</b> placebo, prednizon, inne środki podawane doustnie lub pozajelitowo w przypadku</p> <p><b>Punkty końcowe:</b> FPG, zmiana masy ciała, HbA<sub>1c</sub></p> <p><b>Metodyka:</b> RCT, quasi-RCT</p>	<p>prawdopodobieństwo wystąpienia całkowitej i częściowej remisji w stosunku do CYC-i.v. [2 badania, 156 dzieci: RR 1,8; (95% CI 1,25;3,13; I<sup>2</sup> = 20%)],</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Nie wykazano istotnej statystycznie różnicy w prawdopodobieństwie wystąpienia całkowitej remisji dla porównania TAC vs CsA [1 badanie, 41 dzieci: RR 0,86; (95% CI 0,44; 1,66)],</li> <li>Jedno badanie nie wykazało istotnych statystycznie różnic pomiędzy TAC skojarzonym z prednizolonom w porównaniu z CYC, MMF lub leflunomidem w szybkim osiągnięciu remisji oraz w utrzymaniu remisji po okresie 12 miesięcy.</li> </ul>

CYC - cyklofosfamid, CsA - cyklosporyna, FSGS – ogniskowe szklwienie kłębuszków (ang. *focal segmental glomerulosclerosis*), GKS – glikokortykosteroidy, i.v. – podanie dożylnie (ang. *intravenous*), MesPGN – mesangialno rozplamowe kłębuszkowe zapalenie nerek (ang. *mesangial proliferative glomerulonephritis*), MCD - zmiana minimalna (ang. *minimal change disease*), MMF- mykofenolan mofetylu, TAC – takrolimus.

Jedynym z 3 badań z powyższego przeglądu systematycznego, które dotyczyły takrolimusu (Gulati 2012, Choudry 2009, Sinha 2015) i jednocześnie nie zostały uwzględnione we wcześniejszym opracowaniu było randomizowane badanie **Sinha 2015**. W badaniu tym próbowano skuteczność TAC w dawce 0,15 mg/kg/d i MMFw dawce 0,75 to 1 g/m<sup>2</sup>/d w utrzymaniu remisji u dzieci z pierwotną lub wtórną steroidoopornością, u których wcześniej osiągnięto remisję w wyniku 6-miesięcznej terapii TAC. W badaniu tym:

- Nie wykazano istotnej statystycznie różnicy ryzyka wystąpienia całkowitej lub częściowej remisji [RR 1,33 (95% CI 0,77; 2,27)] i częstych nawrotów [RR 0,35 (95% CI 0,10; 1,20)] w grupie stosującej TAC vs MMF,
- Rzadkie nawroty i oporność na sterydy występowała istotnie statystycznie rzadziej w grupie stosującej TAC niż w grupie MMF – [odpowiednio RR 10,29 (95% CI 1,42; 74,79) i RR 0,06 (95% CI 0,00; 0,91)],
- U 28/31 dzieci (90%) leczonych TAC uzyskano zadowalające efekty w podtrzymaniu remisji zespołu nerczycowego (rozumianego jako całkowita/częściowa remisja lub rzadkie nawroty). Jednocześnie zadowalające efekty w tym zakresie uzyskano u 13/29 dzieci (48%) leczonych MMF,
- Średni współczynnik nawrotów w ciągu roku nie różnił się istotnie statystycznie w grupie TAC w stosunku do MMF [MD -0,50 (95% CI -1,09; 0,09)].

W ramach przeglądu systematycznego zidentyfikowano również jedno badanie pierwotne, które nie zostało uwzględnione w analizowanych przeglądach systematycznych. Opis badania znajduje się w tabeli poniżej.

**Tabela 19 Charakterystyka badania Ramachandran 2016**

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<p><b>Ramachandran 2016</b></p> <p><u>Źródło finansowania:</u> grant naukowy Indian Society of Nephrology</p>	<p>Randomizowane, podwójnie zaślepienie, typ hipotezy: <i>non-inferiority</i></p> <p>Okres obserwacji: wrzesień 2011 - grudzień 2013, <i>follow-up</i> do grudnia 2014</p> <p><b>Interwencja:</b> TAC+GKS takrolimus – doustnie, 1 mg/kg/dzień (w dwóch dawkach podzielonych) przez rok</p> <p>prednizon – doustnie, 0,5 mg/kg/dzień przez 6 miesięcy</p> <p><b>Komparator:</b> MPR metylprednizon doustnie 1 g/dzień przez 3 dni, następnie prednizon – doustnie, 0,5 mg/kg/dzień przez 27 dni w 1, 3, 5 miesiącu i</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>wiek 18-60 lat</li> <li>pacjenci z idiopatyczną nefropatią błoniastą potwierdzoną biopsją i zespołem nerczycowym, po co najmniej 6 miesięcznej terapii ACEI lub ARB lub z głęboką zakrzepicą żył</li> </ul> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>stężenie kreatyniny &gt;2,5 mg/dL</li> <li>wcześniejsze zakażenie WZW B/C lub wirusem HIV</li> <li>pozytywny wynik badania na przeciwciała przeciwjadrowe, przeciwciała monoklonalne w surowicy/moczu</li> <li>podejrzanie nowotworu w USG</li> <li>nieprawidłowości układu dopłniacza</li> <li>atrofia lub włóknienie &gt;1/3</li> </ul>	<p><u>Pierwszorzędowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>osiągnięcie remisji</li> </ul> <p><u>Pozostałe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>wystąpienie działań niepożądanych</li> <li>szacunkowy współczynnik filtracji kłębuszkowej.</li> </ul>

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
	cyklofosamid – doustnie, 2 mg/kg/dzień w 2,4,6 miesiącu	obszaru biopsji • współistniejąca cukrzyca lub nieprawidłowa czynność wątroby <u>Liczba pacjentów:</u> Grupa TAC+GKS:35 Grupa MPR: 35	

TAC- takrolimus, GKS – glikokortykosteroid, MPR – Modified Ponticelli regimen (GKS+CYC), ACEI –inhibitory konwertazy angiotensyny, ARB – antagoniści receptora angiotensyny II

Poniżej przedstawiono najważniejsze wyniki otrzymane dla porównania skuteczności stosowania takrolimusu skojarzonego z prednizolonem w porównaniu z podawanym naprzemiennie prednizolonem i cyklofosfamidem w idiopatycznej nefropatii błoniastej i zespole nerczycowym na podstawie badania Ramachandran 2016.

#### Osiągnięcie remisji

W badaniu porównującym skuteczność stosowania TAC+GKS z MPR w idiopatycznej nefropatii błoniastej i zespole nerczycowym, nie wykazano istotnej statystycznie różnicy w wynikach dla pierwszorzędowego punktu końcowego.

**Tabela 20 Wyniki analizy skuteczności stosowania TAC+GKS vs MPR – odsetek remisji**

Punkt końcowy	Okres obserwacji [msc]	TAC+GKS		MPR		Różnica procentowa (95% CI)	p
		n (%)	N	n (%)	N		
Remisja	6	26 (74,28)	35	21 (60,00)	35	14,8 (-7,77; 36,29)	0,30
	12	25 (71,42)		27 (77,14)		5,71 (-14,77; 26,20)	0,78

TAC- takrolimus, GKS – gl kortykosteroid (prednizolon), MPR – Modified Ponticelli regimen (prednizolon +cyklofosamid)

#### Pozostałe punkty końcowe

Po 6 i 12 miesiącach szacunkowy współczynnik filtracji kłębuszkowej (eGFR) był niższy w populacji otrzymującej TAC+GKS niż MPR, ale wyniki nie były istotne statystycznie. U pacjentów otrzymujących TAC+GKS zaobserwowano jednak istotną statystycznie redukcję eGFR po 12 miesiącach terapii (p=0,009) w porównaniu do wartości wyjściowej. W grupie MPR nie zaobserwowano istotnej statystycznie poprawy współczynnika eGFR w stosunku do wartości początkowej po 12 miesiącach. W 24 godzinnym badaniu proteinurii nie wykazano różnic między TAC+GKS i MPR zarówno po 6, jak i 12 miesiącach. Stężenie kreatyniny w surowicy było wyższe w grupie otrzymującej TAC+GKS niż w grupie MPR zarówno po 6, jak i po 12 miesiącach – różnica była istotna statystycznie jedynie po 12 miesiącach leczenia.

Wyniki przedstawiono w tabeli poniżej, boldem zaznaczono wyniki istotne statystycznie.

**Tabela 21 Wyniki analizy skuteczności stosowania TAC+GKS vs MPR – pozostałe punkty końcowe**

Punkt końcowy	Okres obserwacji [msc]	TAC+GKS		MPR		MD (95% CI)	p
		Średnia ± SD (95% CI)	N	Średnia ± SD (95% CI)	N		
eGRF (mL/min/1,73m <sup>2</sup> )	6	81,35 ± 22,65 (15,39;129,1)	35	84,34 ± 22,39 (3,48;138,6)	35	2,99 (-7,75; 13,74)	0,58
	12	80,92 ± 22,17 (40,54;128,3)		86,45 ± 20,65 (42,88;126)		5,52 (-4,69; 15,75)	0,28
Proteinuria (g/dzień)	6	1,64 ± 3,44 (0,14;19,50)	35	1,45 ± 1,88 (0,05;7,30)	35	0,18 (-1,5; 1,1)	0,78
	12	2,14 ± 4,15 (0,12;19,50)		1,35 ± 1,48 (0,07;4,63)		0,78 (-2,27; 0,69)	0,29
Stężenie kreatyniny (mg/dL)	6	1,08 ± 0,55 (0,66;4)	35	0,93 ± 0,23 (0,60;2,01)	35	0,15 (-0,35; 0,05)	0,14
	12	1,03 ± 0,28 (0,7;1,9)		0,89 ± 0,19 (0,6;1,7)		0,13 (-0,2; 0,01)	<b>0,02</b>

eGRF – szacunkowy współczynnik filtracji kłębuszkowej (ang. *estimated glomerular filtration rate*), TAC- takrolimus, GKS – glikokortykosteroid, MPR – Modified Ponticelli regimen



### 6.1.2. Zespół nerczycowy – podsumowanie analizy skuteczności na podstawie opracowania nr AOTM-OT-434-19/2014

W ramach opracowania AOTM-OT-434-19/2014, które stanowi załącznik do niniejszego opracowania w analizie skuteczności uwzględniono 3 przeglądy systematyczne, z czego 2 dotyczyły interwencji stosowanych u dorosłych pacjentów z zespołem nerczycowym spowodowanym przez histologicznie zdiagnozowaną idiopatyczną nefropatię błoniastą (IMN) (Chen 2014, Xie 2012) i jeden dotyczący interwencji stosowanych u dzieci w wieku 2-16 lat ze steroidoopornym zespołem nerczycowym (Hodson 2010, w tym tylko 1 badanie dotyczące ocenianej interwencji – Choudry 2009).

W przeglądach wykazano istotną statystycznie przewagę TAC±GKS vs brak leczenia/GKS+środku alkilujące w zakresie redukcji proteinurii (Chen 2014). Wykazano również większe ryzyko remisji w przypadku TAC 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 mierzonej łącznie (Xie 2012). Nie wykazano natomiast istotnej statystycznie różnicy między TAC i CsA w odsetku 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; 3,28)] czy całkowitą lub częściową remisję [86% vs 80%; RR 1.07 (95% CI 0,81; 1,42)] po 6 miesiącach. Podobnie, nie stwierdzono istotnej statystycznie różnicy w tych wynikach po 12 miesiącach leczenia (Choudry 2009).

W opracowaniu AOTM-OT-434-19/2014 uwzględniono również 1 wielośrodkowe badanie RCT (Gulati 2012) porównujące skuteczność TAC vs CYC w leczeniu dzieci w wieku 2-16 lat ze steroidoopornym zespołem nerczycowym. W badaniu tym wykazano istotnie statystycznie wyższy odsetek całkowitej lub częściowej remisji (mierzonych łącznie) w grupie TAC po 6 miesiącu (82,5%) w stosunku do CYC i.v. (54,1%), p < 0,001. Wykazano również istotnie statystycznie wyższy odsetek całkowitej remisji w grupie TAC (52,4%) w porównaniu do CYC i.v. (14,8%), p = 0,001.

### 6.1.3. Toczeniowe zapalenie nerek

W ramach aktualizacji przeglądu badań klinicznych, ostatecznie do analizy włączono 5 nowych przeglądów systematycznych: Singh 2016a, Lee 2016, Singh 2016, Zhang 2016, Hannah 2015. Najważniejsze wyniki i wnioski przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 22. Opublikowane przeglądy systematyczne, oceniające efektywność kliniczną takrolimusu w terapii toczniowego zapalenia nerek**

Badanie	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski
<b>Singh 2016a</b>	<b>Cel:</b> porównanie skuteczności i bezpieczeństwa wynikających z inicjującego i podtrzymującego leczenia toczniowego zapalenia nerek <b>Synteza wyników:</b> ilościowa <b>Przedział czasu objętego wyszukiwaniem:</b> OVID (01.2010-09.2013), (04.2012-9.2013)	<b>Populacja:</b> pacjenci chorzy na toczeń rumieniowaty układowy, wiek≥18 lat <b>Interwencja:</b> immunosupresanty (TAC, AZA, CYC, MMF) w połączeniu z innymi lekami z tej grupy lub lekami biologicznymi <b>Komparatory:</b> placebo lub inny immunosupresant w połączeniu z lekiem biologicznym lub kortykosteroidami <b>Punkty końcowe:</b> schyłkowa niewydolność nerek, poprawa lub pogorszenie pracy nerek, niewydolność nerek <b>Metodyka:</b> RCT, CCT	<b>Włączone badania:</b> 65 RCT <b>Wnioski autorów przeglądu:</b> Szansa wystąpienia pozytywnego punktu końcowego (poprawy funkcjonowania nerek) była większa u pacjentów leczonych lekami immunosupresyjnymi niż GKS. Różnica była istotna zarówno klinicznie, jak i statystycznie. Różnice pomiędzy TAC a pozostałymi immunosupresantami nie były istotne statystycznie. Ryzyko wystąpienia półpaśca było istotnie statystycznie większe u pacjentów leczonych immunosupresantami niż GKS.
<b>Lee 2016</b>	<b>Cel:</b> ocena skuteczności i bezpieczeństwa takrolimusu, MMF, AZA i CYC jako terapii podtrzymującej w toczniowym zapaleniu nerek <b>Synteza wyników:</b> ilościowa <b>Przedział czasu objętego wyszukiwaniem:</b> PubMed, EMBASE, Cochrane Controlled Trials Register (do 04.2016)	<b>Populacja:</b> pacjenci chorzy na toczniowe zapalenie nerek stopnia III, IV lub V potwierdzonego biopsją <b>Interwencja:</b> TAC, MMF, CYC+AZA, TAC+MMF, CYC+MMF <b>Komparatory:</b> dowolny <b>Punkty końcowe:</b> obniżenie wydolności nerek, bezpieczeństwo <b>Metodyka:</b> RCT	<b>Włączone badania:</b> 5 RCT <b>Wnioski autorów przeglądu:</b> TAC jest najskuteczniejszą terapią inicjującą. TAC i MMF są najskuteczniejsze w terapii podtrzymującej i charakteryzują się największym prawdopodobieństwem obniżenia ryzyka wycofania pacjenta ze względu na zdarzenia niepożądane i leukopenię.
<b>Singh 2016</b>	<b>Cel:</b> Ocena korzyści i szkód wynikających ze stosowania leków immunosupresyjnych i	<b>Populacja:</b> pacjenci chorzy na toczeń rumieniowaty układowy z toczniowym	<b>Włączone badania:</b> 65 RCT <b>Wnioski autorów przeglądu:</b>

Badanie	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski
	kortykosteroidów w toczniowym zapaleniu nerek. <b>Synteza wyników:</b> ilościowa <b>Przedział czasu objętego wyszukiwaniem:</b> uaktualnienie przeglądów z 08.2010 oraz 04.2012 do 09.2013	zapaleniem nerek, wiek ≥ 18 lat <b>Interwencja:</b> immunosupresanty w monoterapii lub w połączeniu z innymi immunosupresantami, lekami biologicznymi lub GKS <b>Komparatory:</b> placebo lub inny immunosupresant w monoterapii lub w połączeniu z lekiem biologicznym <b>Punkty końcowe:</b> powodzenie/niepowodzenie terapii, bezpieczeństwo <b>Metodyka:</b> RCT i CCT	Immunosupresanty są ok. 2-4 razy skuteczniejsze niż GKS w uzyskiwaniu pozytywnej odpowiedzi na leczenie oraz dużo częściej doprowadzają do remisji choroby.
<b>Zhang 2016</b>	<b>Cel:</b> Ocena skuteczności i bezpieczeństwa inh bitorów kalcyneuryny, cyklosporyny i takrolimusu w leczeniu inicjującym i podtrzymującym toczniowego zapalenia nerek. <b>Synteza wyników:</b> ilościowa <b>Przedział czasu objętego wyszukiwaniem:</b> Cochrane library, PubMed, Embase, CENTRAL do 02.2015 r.	<b>Populacja:</b> pacjenci chorzy na toczniowe zapalenie nerek, potwierdzone biopsją <b>Interwencja:</b> kortykosteroidy, CYC, MMF, TAC, AZA, CsA <b>Komparatory:</b> CYC, MMF, TAC, CsA <b>Punkty końcowe:</b> całkowita/częściowa remisja, stopień odpowiedzi na leczenie, stężenie kreatyniny w surowicy, poziom białka w moczu, bezpieczeństwo <b>Metodyka:</b> RCT	<b>Włączone badania:</b> 7 RCT <b>Wnioski autorów przeglądu:</b> nie wykazano istotnych statystycznie różnic statystycznych pomiędzy inhibitorami kalcyneuryny, - CsA, TAC, a CYC i.v./MMF i w terapii inicjującej i podtrzymującej LN
<b>Hannah 2015</b>	<b>Cel:</b> Ocena skuteczności stosowania TAC w leczeniu toczniowego zapalenia nerek. <b>Synteza wyników:</b> ilościowa <b>Przedział czasu objętego wyszukiwaniem:</b> Cochrane database, SCOPUS, Web of Science, OVID (EMBASE i MEDLINE) do 17.06.2015 r.	<b>Populacja:</b> pacjenci chorzy na toczniowe zapalenie nerek <b>Interwencja:</b> TAC lub TAC+MMF <b>Komparatory:</b> Placebo, MMF, CYC i.v. <b>Punkty końcowe:</b> całkowita lub częściowa remisja choroby, białkomocz, zdarzenia niepożądane <b>Metodyka:</b> RCT	<b>Włączone badania:</b> 11 RCT <b>Wnioski autorów przeglądu:</b> Wyniki metaanalizy wskazują na podobną skuteczność TAC do MMF w całkowitej lub częściowej remisji choroby. Terapia łączona TAC i MMF powinna być rozważana w przypadku wystąpienia białkomoczu.

CCT – kontrolowana próba kliniczna (ang. *controlled clinical trial*), TAC – takrolimus, MMF – mykofenolan mofetylu, GKS – glikokortykosteroidy, AZA – azatiopryna, CYC – cyklofosfamid, i.v. – podanie dożylnie (ang. intravenous). CsA - cyklosporyna

## Wyniki:

### Singh 2016a

W badaniu wykazano istotną statystycznie różnicę między TAC a PRED w ocenie odpowiedzi na leczenie w terapii inicjującej i podtrzymującej, na korzyść TAC. Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabeli poniżej. **Boldem** zaznaczono wyniki istotne statystycznie.

Tabela 23. Analiza skuteczności klinicznej – odpowiedź na leczenie

Punkt końcowy	Interwencja	Komparator	OR (95% CI)	RR (95% CI)	RD (95% CI)
<b>Terapia inicjująca</b>					
Odpowiedź nerek na leczenie	TAC	PRED	<b>4,33</b> (1,24; 15,25)	<b>1,45</b> (1,08; 1,80)	<b>0,27</b> (0,05; 0,41)
		CYC	2,14 (0,75; 6,76)	1,15 (0,92; 1,33)	0,12 (-0,06; 0,23)
		MMF	1,56 (0,52; 5,08)	1,07 (0,86; 1,27)	0,06 (-0,12; 0,19)
	AZA	TAC	0,26 (0,05; 1,34)	0,72 (0,39; 1,07)	-0,24 (-0,54; 0,05)
<b>Terapia podtrzymująca</b>					
Odpowiedź nerek na leczenie	TAC	GKS	<b>4,20</b> (1,29; 13,68)	<b>1,44</b> (1,09; 1,79)	<b>0,26</b> (0,06; 0,40)
		CYC	2,10 (0,75; 6,23)	1,15 (0,92; 1,32)	0,11 (-0,06; 0,22)

Punkt końcowy	Interwencja	Komparator	OR (95% CI)	RR (95% CI)	RD (95% CI)
		MMF	1,72 (0,60; 5,18)	1,10 (0,88; 1,28)	0,08 (-0,10; 0,20)
	AZA	TAC	0,26 (0,05; 1,26)	0,72 (0,40; 1,05)	-0,24 (-0,53; 0,04)

PRED – prednizolon, CYC – cyklofosfamid, GKS – gl kortykosteroidy, MMF – mykofenolan mofetylu, TAC – takrolimus, AZA – azatiopryna

#### Lee 2016

Wynik metaanalizy sieciowej wykazał, że stosowanie takrolimusu wiązało się z mniejszym ryzykiem nawrotu niż CYC, AZA i MMF, ale wyniki nie były istotne statystycznie.

**Tabela 24. Analiza skuteczności klinicznej – nawrót choroby nerek**

Punkt końcowy	Interwencja	Komparator	OR (95% CI)
Nawrót choroby nerek	TAC	CYC	0,06 (0,00; 2,23)
	TAC	AZA	0,12 (0,00; 2,43)
	TAC	MMF	0,19 (0,00; 4,44)

TAC – takrolimus, CYC – cyklofosfamid, AZA – azatiopryna, MMF – mykofenolan mofetylu

#### Singh 2016

W badaniu wykazano większą skuteczność TAC w porównaniu z monoterapią kortykosteroidami. Przyjęto złożony punkt końcowy mający na celu ocenę szeroko pojętej skuteczności leczenia - osiągnięcie remisji choroby nerek/odpowiedź na leczenie.

**Tabela 25. Analiza skuteczności klinicznej – remisja choroby/odpowiedź na leczenie**

Punkt końcowy	Interwencja	Komparator	OR (95% CI)	RR (95% CI)	RD (95% CI)
Remisja choroby/ Odpowiedź na leczenie	TAC	GKS	2,51 (1,11; 5,76)	1,64 (1,64; 2,44)	0,22 (0,02; 0,41)

TAC – takrolimus, GKS - gl kortykosteroidy

#### Zhang 2016:

Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic w zakresie odpowiedzi na leczenie oraz całkowitej lub częściowej remisji choroby dla porównania terapii CNI (w tym TAC) i MMF w ramach terapii inicjującej. Porównanie CNI (w tym TAC) oraz AZA w ramach leczenia podtrzymującego nie wskazuje istotnych statystycznie różnic w ocenie ryzyka nawrotu choroby. Wyniki metaanalizy wskazują na podobną skuteczność CNI w porównaniu z CYC i.v. w zakresie całkowitej i częściowej remisji choroby oraz odpowiedzi na leczenie. Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w skuteczności terapeutycznej pomiędzy TAC i MMF.

Ze względu na brak bezpośredniego porównania TAC i CsA w leczeniu toczniowego zapalenia nerek nie jest możliwe przeprowadzenie oceny skuteczności obu interwencji. W porównaniu przedstawionym w badaniu Zhang 2016 wykazano, że w ocenie całkowitej lub częściowej remisji, wyniki dla porównania TAC i CsA do CYC i.v. w leczeniu inicjującym nie są istotnie statystycznie.

#### Hannah 2015:

Porównano TAC i CYC i.v. pod względem wzrostu osiągalności całkowitej lub całkowitej i częściowej remisji choroby nerek. Wynik metaanalizy porównującej TAC z CYC i.v. wykazał istotnie statystycznie większą skuteczność TAC osiągnięciu całkowitej i częściowej remisji. W porównaniu leczenia skojarzonego TAC+MMF z CYC i.v. istotnie statystycznie lepszą skuteczność TAC+MMF wykazano tylko w łącznej analizie całkowitej i częściowej remisji choroby. Dla analizy wyłącznie remisji całkowitej wynik był nieistotny statystycznie. W porównaniu TAC z MMF nie uzyskano wyników istotnych statystycznie.

Boldem zaznaczono wyniki istotne statystycznie.

Tabela 26. Analiza skuteczności klinicznej – remisja choroby

Punkt końcowy	Interwencja	Komparator	OR (95% CI)
Ryzyko całkowitej remisji choroby z nerek	TAC	MMF	0,97 (0,64; 1,46)
	TAC+MMF	CYC i.v.	3,23 (0,64; 16,45)
	TAC		<b>1,59</b> <b>(1,16; 2,19)</b>
Ryzyko całkowitej lub częściowej remisji choroby z nerek	TAC	MMF	1,07 (0,95; 1,22)
	TAC+MMF	CYC i.v.	<b>1,37</b> <b>(1,14; 1,63)</b>
	TAC		<b>1,23</b> <b>(1,07; 1,41)</b>

TAC – takrolimus, CYC i.v. – cyklofosfamid podawany dożylnie, MMF – mykofenolan mofetylu

#### 6.1.4. Toczniove zapalenie nerek – podsumowanie analizy skuteczności na podstawie opracowania nr AOTM-OT-434-19/2014

W ramach opracowania AOTM-OT-434-19/2014, które stanowi załącznik do niniejszego opracowania w analizie skuteczności uwzględniono 4 przeglądy systematyczne (Tian 2014, Min Yang 2014, Henderson 2012, Deng 2012) i 3 badania pierwotne (Yap 2012, Li 2012, Chen 2012).

##### Tian 2014

Nie wykazano istotnej statystycznie różnicy w ocenie stężenia kreatyniny po 6 miesiącach dla porównania TAC vs CYC i TAC vs MMF [odpowiednio OR = 2,16 (95% CI 0,38; 13,36) oraz OR = 1,25 (95% CI 0,13; 10,51)]. Nie wykazano również istotnej statystycznie różnicy w zakresie remisji proteinurii po 6 miesiącach dla porównania TAC vs CYC i TAC vs MMF [odpowiednio (OR = 1,96 (95% CI 0,80; 5,11) oraz OR = 1,34 (95% CI 0,43; 3,90)]. Według autorów przeglądu dowody naukowe są niewystarczające aby ocenić, która z ocenianych terapii immunosupresyjnych jest skuteczniejsza w indukcyjnym leczeniu proliferacyjnego toczniowego zapalenia nerek.

##### Min Yang 2014

Wykazano, że CNI są skuteczniejsze w porównaniu do CYC ponieważ wykazują wyższe prawdopodobieństwo osiągnięcia całkowitej remisji [RR= 1,56, (95% CI: 1,14; 2,15), p= 0,006] oraz wyższą całkowitą odpowiedź na leczenie [RR= 1,23 (95% CI: 1,07; 1,42) p= 0,004]. Jednocześnie CNI powodowały mniej działań niepożądanych w stosunku do CYC. W opinii autorów TAC wykazywał korzystniejsze wyniki w stosunku do cyklosporyny w indukcyjnym leczeniu toczniowego zapalenia nerek.

##### Henderson 2012

Odnotowano istotne statystycznie wyniki na korzyść terapii MMF+TAC vs CYC-i.v dla następujących punktów końcowych:

- Osiągnięcie stabilnej funkcji nerek [RR=1,73 (95% CI 1,15; 2,60)];
- Całkowita remisja [RR = 4,33 (95%CI 1,45; 12,91)];
- Całkowita remisja proteinurii [RR = 4,33 (95% CI 1.45 - 12.91)].

##### Deng 2012

Wykazano istotnie statystycznie wyższe ryzyko osiągnięcia całkowitej remisji [RR=1,61, (95%CI 1,17; 2,23)] jak i odpowiedzi na leczenie (rozumianej jako całkowita lub częściowa remisja) [RR=1,25, (95%CI: 1,09; 1,44) w grupie TAC (p.o. lub i.v.) vs CYC i.v.

##### Yap 2012

Badanie RCT porównujące TAC z MMF w leczeniu pacjentów chorych na kłębuszkowe toczniowe zapalenie nerek (klasa V) z zespołem nerczycowym. Badanie trwało 24 miesiące i zostało przeprowadzone na grupie 17 chińskich pacjentów. Do 24 miesiąca leczenia, odpowiedź na leczenie odnotowano u ponad połowy

pacjentów w każdej z grup. Obie grupy nie różniły się w częstości występowania ogólnej odpowiedzi lub częściowej odpowiedzi na leczenie. Całkowita odpowiedź była częstsza w grupie MMF w porównaniu do TAC (57,1% vs 11,1%,  $p = 0,049$ ). Wśród 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 RCT porównujące działanie MMF, TAC i CYC w połączeniu z kortykosteroidami u pacjentów z toczniem rumieniowatym i potwierdzoną biopsją aktywną postacią toczniowego zapalenia nerek (klasy III-V oraz ich kombinacje). 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 6 pacjentów w każdej z grup (30%,  $p=1,000$ ). 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 RCT trwające 24 tygodnie, porównało TAC z AZA+GKS w ramach terapii podtrzymującej u pacjentów z potwierdzonym biopsją toczniowym zapaleniem nerek (klasy III-V oraz ich kombinacji). W leczeniu podtrzymującym u żadnego z pacjentów otrzymujących takrolimus (22 pacjentów po indukcji remisji TAC, 12 pacjentów po indukcji CYC i.v.) nie doszło do zaostrzenia choroby, podczas gdy u 2 pacjentów w grupie AZA (1 po indukcji remisji TAC i 1 po indukcji 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 ( $p > 0,99$ ).

## 6.2. Bezpieczeństwo stosowania

### ChPL

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 (rodzaj *Polyomavirus*, u osób poddawanych immunosupresji może wywoływać śródmiąższowe zapalenie nerki), 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 niezmienną.

Źródło: URPL - ChPL leków zawierających takrolimus, opracowanie Nr: AOTM-OT-434-19/2014

### 6.2.1. Zespół nerczycowy

W ramach wyszukiwania prowadzonego przez analityków Agencji odnaleziono jeden nowy przegląd systematyczny (Hodson 2016), w ramach którego 3 badania dotyczyły ocenianej interwencji – Sinha 2015, Gulati 2012 i Choudhry 2009. Poniżej przedstawiono podsumowanie kluczowych informacji dotyczących bezpieczeństwa stosowania takrolimusu w porównaniu z innymi terapiami immunosupresyjnymi na podstawie odnalezionych opracowań wtórnych. Dodatkowo analitycy odnaleźli jedno badanie pierwotne – Ramachadran 2016.

#### Hodson 2016

Wg badania Sinha 2015 średnia dawka prednizonu była niższa w grupie pacjentów przyjmujących takrolimus w porównaniu do grupy, w której chorzy przyjmowali MMF [MD= -0,2 mg/dzień (95% CI: -0,36; -0,04)]. Nie wykazano różnicy w ocenie GFR [MD=13,0 ml/min. (95%CI: -3,71; 29,71)] w grupach stosujących takrolimus i MMF.

Badania Gulati 2012 i Choudhry 2009 zostały uwzględnione we wcześniejszym raporcie (AOTM-OT-434-19/2014). W badaniu Gulati 2012 wykazano, że częstość niepowodzenia terapii była zdecydowanie niższa u pacjentów stosujących TAC niż CYC dożylnie (17,4% vs. 54,1%, p=0,001). Badanie Choudhry 2009 wskazywało, że w grupie leczonych takrolimusem rzadziej w porównaniu do grupy stosującej cyklosporynę występowała hipertrichoza [RD= -0,95, (95% CI -1,08; -0,82)] czy hipertrofia dziąseł [RD= -0,55, (95%CI -0,79; -0,32)]. W porównaniu do cyklosporyny, u leczonych takrolimusem częściej występowała biegunka [RD= 0,24 (95% CI 0,02; 0,45)].

#### Ramachadran 2016

U 35 pacjentów włączonych do badania (75,71%) odnotowano działania niepożądane w trakcie trwania badania. U pacjentów stosujących takrolimus zdecydowanie rzadziej występował brak miesiączkowania w porównaniu do pacjentów stosujących zmodyfikowany schemat Ponticellego (CYC+GKS) (p=0,04). U pacjentów stosujących takrolimus zdecydowanie częściej odnotowywano przypadki nefrotoksyczności niż u pacjentów, u których zastosowano zmodyfikowany schemat Ponticellego.

W opracowaniu nr AOTM-OT-434-19/2014 uwzględniono ponadto 3 badania wtórne – Chen 2014, Xie 2012 oraz Hodson 2010, przy czym w badaniu Xie 2012 nie analizowano danych dotyczących bezpieczeństwa. Przegląd systematyczny Hodson 2010 uwzględnia wspomniane wcześniej badanie Choudhry 2009, natomiast z badania Chen 2014 wynika, że istnieje większe ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych u pacjentów stosujących takrolimus niż u pacjentów stosujących inne leczenie po zakończeniu okresy *follow-up*. Nie wykazano natomiast istotnych statystycznie różnic dot. czasowej dyskontynuacji leczenia lub hospitalizacji spowodowanych zdarzeniami niepożądanymi w przypadku takrolimusu vs inne leczenie.

### 6.2.2. Tocznikowe zapalenie nerek

W ramach wyszukiwania prowadzonego przez analityków Agencji odnaleziono pięć nowych przeglądów systematycznych spełniających kryteria włączenia do analizy – Lee 2016, Singh 2016a, Singh 2016b, Hannah 2015 oraz Zhang 2016.

Na podstawie analizy badań uwzględnionych w opracowaniu nr AOTM-OT-434-19/2014 wykazano, że pacjenci stosujący takrolimus rzadziej cierpieli z powodu skutków ubocznych leczenia, jednak wyniki przeprowadzonych analiz nie były istotne statystycznie. W badaniu Min Yang 2014 wyszczególnione zostało, że pacjenci stosujący inhibitory kalcyneuryny częściej doświadczali przejściowego wzrostu poziomu kreatyniny z surowicy, a także zaburzeń glukozy (wyniki nieistotne statystycznie). W badaniu Chen 2012 leukopenia była częściej odnotowywana w grupie AZA (17/36) w porównaniu do TAC (3/34) p<0,001. 4 przypadki przerwania terapii w grupie AZA spowodowane były ciężką leukopenią, podczas gdy żaden pacjent leczony TAC nie zrezygnował z badania z podobnych powodów.

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

#### Lee 2016

Pacjenci, u których stosowano takrolimus rzadziej przerywali terapię w związku z nawrotem choroby w nerkach niż pacjenci stosujący AZA [OR=0,05, (95% CI: 0,00; 1,20)] oraz MMF [OR=0,10 (95% CI: 0,00; 4,03)]. U pacjentów stosujących MMF [OR=0,80 (95% CI: 0,03; 20,21)] oraz AZA [OR=0,87 (95% CI: 0,17; 3,34)] infekcje występowały rzadziej niż u pacjentów stosujących takrolimus. Takrolimus rzadziej wywoływał leukopenię w porównaniu z AZA [OR=0,09 (95% CI: 0,01; 1,49)], oraz MMF [OR=0,38 (95% CI: 0,01; 11,52)]. Wszystkie wyniki otrzymane w trakcie analizy bezpieczeństwa były nieistotne statystycznie.

### Singh 2016a

Porównując terapię dużymi dawkami CYC z terapią takrolimusem, CYC istotnie statystycznie częściej powodował występowanie działań niepożądanych związanych z układem pokarmowym [OR=8,18 (95% CI: 1,49; 48,42)]. Nie wykazano istotnych statystycznie różnic w częstości występowania nudności, cukrzycy, hiperglikemii, jałowej martwicy kości oraz osteonekrozy. W porównaniu do kortykosteroidów podawanych w standardowych dawkach takrolimus 9,1 razy istotnie statystycznie częściej powodował występowanie pólpaśca [OR=9,1 (95% CI: 1,13; 70,99)].

### Singh 2016b

Takrolimus w porównaniu do glikokortykosteroidów podawanych w standardowych dawkach powodował statystycznie istotnie niższe ryzyko wystąpienia poważnych infekcji [OR=0,33 (95% CI: 0,12; 0,88)]. W porównaniu do CYC, MMForaz AZA takrolimus również wykazywał niższe ryzyko wystąpienia poważnych infekcji [OR=0,37 (95% CI: 0,15; 0,87), OR=0,40 (95% CI: 0,18; 0,81), OR=0,32 (95% CI: 0,12; 0,81) odpowiednio], otrzymane wyniki nie były istotne statystycznie.

### Hannah 2015

U pacjentów stosujących takrolimus odnotowano większą redukcję proteinurii w porównaniu z i.v. CYC [MD = -0,68 (95% CI: -1,54; 0,14)]. Zauważono, że częstość występowania zgonów u pacjentów stosujących takrolimus jest niższa w porównaniu z komparatorami, jednak wyniki analizy nie były istotne statystycznie.

### Zhang 2016

W porównaniu do terapii CYC podawanej dożylnie inhibitory kalcyneuryny powodują niższe ryzyko wystąpienia infekcji [RR=0,65 (95% CI: 0,43; 0,98), P=0,04], leukocytopenii [RR=0,32 (95% CI: 0,11; 0,93), P=0,04] i zaburzeń miesiączkowania [RR=0,37 (95% CI: 0,17; 0,80, p=0,04)]. Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w częstości występowania takich zdarzeń jak dysfunkcje wątroby, hiperglikemia i przejściowy wzrost kreatyniny w osoczu.

Nie wykazano różnic w częstości występowania zdarzeń niepożądanych terapią inhibitorami kalcyneuryny w porównaniu do terapii MMF.

Porównując inhibitory kalcyneuryny z AZA wykazano, że inhibitory powodują nieistotny statystycznie spadek ryzyka zakażeń [RR=0,56 (95% CI: 0,28; 1,10), P=0,09] oraz mniej epizodów pozornej leukocytopenii [RR=0,26, (95% CI: 0,12; 0,55), P=0,0005]. Autorzy sugerują, że ze względu na mniejszą cytotoksyczność względem nerek stosowanie takrolimusu jest bezpieczniejsze niż stosowanie cyklosporyny u pacjentów z zaburzonymi funkcjami nerek.

## 6.3. *Specjalne środki ostrożności i środki ostrożności dotyczące stosowania*

Po przeszukaniu stron:

- URPL
- EMA
- FDA

analitycy nie odnaleźli specjalnych ostrzeżeń/środków ostrożności związanych z leczeniem preparatami zawierającymi takrolimus.

## 7. Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych

Na potrzeby niniejszego raportu zaktualizowano wyszukiwanie wytycznych refundacyjnych przeprowadzone w trakcie prac nad raportem AOTM-OT-434-19/2014. W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania takrolimusu we wskazaniu idiopatyczny zespół nerczycowy lub toczniowe zapalenie nerek – w przypadkach nietolerancji cyklosporyny lub oporności na cyklosporynę przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

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

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 25 października 2016 r. przy zastosowaniu słowa kluczowego „tacrolimus” i uwzględniono w nim rekomendacje opublikowane po 1 stycznia 2014 roku. W wyniku wyszukiwania odnaleziono 1 pozytywną rekomendację. Szczegóły przedstawia tabela poniżej.

**Tabela 27. Rekomendacje refundacyjne dla substancji czynnej takrolimusu**

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
PHARMAC 2015 Nowa Zelandia	<p>Leczenie dzieci ze steroidoopornym zespołem nerczycowym, u których stosowano cyklosporynę w skojarzeniu z prednizonem, a leczenie zostało przerwane ze względu na działania niepożądane lub nieprawidłową odpowiedź kliniczną</p> <p>Pacjenci spełniający poniższe warunki:</p> <p>dorośli ze seroidoopornym zespołem nerczycowym,</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• u których stosowano cyklosporynę w skojarzeniu z prednizonem, a leczenie zostało przerwane ze względu na działania niepożądane lub nieprawidłową odpowiedź kliniczną</li> <li>• u których stosowano cyklofosfamid i mykofenolan, a leczenie zostało przerwane ze względu na działania niepożądane lub nieprawidłową odpowiedź kliniczną, albo istniały przeciwwskazania do zastosowania tych leków u pacjentów.</li> </ul>	<p>Takrolimus uzyskał pozytywną opinię refundacyjną w dwóch wskazaniach pozarejestacyjnych, zarówno w leczeniu otwartym, jak i w leczeniu szpitalnym.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> niedostępne.</p>



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

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

Tabela 28. Aktualny stan finansowania na podstawie Obwieszczenia MZ z 25 października 2016 r.

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

\*Produkty lecznicze Envarsus są obecnie refundowane jedynie we wskazaniach: stan po przeszczepie kończyny, rogówki, tkanek lub komórek oraz miastenia

Poniżej przedstawiono informacje dotyczące aktualnego sposobu finansowania preparatów leczniczych zawierających takrolimus, których źródłem jest Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 25 października 2016 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 listopada 2016 r.

Tabela 29. Finansowanie ocenianych produktów leczniczych na podstawie Obwieszczenia MZ [PLN]

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Kod EAN	UCZ [zł]	CHB [zł]	CD [zł]	WLF [zł]	PO	WDŚ [zł]
Advagraf, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 1 mg	30 szt.	5909990051076	109,64	115,12	129,38	128,81	ryczałt	3,77
Advagraf, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 5 mg	30 szt.	5909990051137	587,76	617,15	644,05	644,04	ryczałt	3,21
Advagraf, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 3 mg	30 szt.	5909990699957	347,90	365,30	386,43	386,43	ryczałt	3,20
Cidimus, kaps. twarde, 0,5 mg	30 szt.	5909990783489	74,41	78,13	88,39	64,40	ryczałt	27,19
Cidimus, kaps. twarde, 5 mg	30 szt.	5909990783533	729,00	765,45	792,34	644,04	ryczałt	151,50
Cidimus, kaps. twarde, 1 mg	30 szt.	5909990783571	140,40	147,42	161,68	128,81	ryczałt	36,07
Envarsus, tabl. o przedl. uwalnianiu, 0,75 mg	30 szt.	5909991192709	117,47	123,34	138,01	138,01	ryczałt	3,20
Envarsus, tabl. o przedl. uwalnianiu, 1 mg	30 szt.	5909991192730	156,63	164,46	181,07	181,07	ryczałt	3,20
Envarsus, tabl. o przedl. uwalnianiu, 1 mg	90 szt.	5909991192754	469,92	493,42	518,25	518,25	ryczałt	3,20
Envarsus, tabl. o przedl. uwalnianiu, 4 mg	30 szt.	5909991192761	626,57	657,9	686,84	686,84	ryczałt	3,66
Prograf, kaps. twarde, 1 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909990447213	109,64	115,12	129,38	128,81	ryczałt	3,77
Prograf, kaps. twarde, 5 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909990447312	587,76	617,15	644,05	644,04	ryczałt	3,21
Prograf, kaps. twarde, 0,5 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909991148713	54,83	57,57	67,83	64,40	ryczałt	6,63
Tacni, kaps. twarde, 0,5 mg	30 szt.	5909990821006	51,57	54,15	67,83	64,40	ryczałt	6,63
Tacni, kaps. twarde, 1 mg	30 szt.	5909990821228	109,10	114,56	64,41	64,40	ryczałt	3,21
Tacni, kaps. twarde, 5 mg	30 szt.	5909990821280	587,76	617,15	128,82	128,81	ryczałt	3,21

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Kod EAN	UCZ [zł]	CHB [zł]	CD [zł]	WLF [zł]	PO	WDŚ [zł]
Taliximun, kaps. twarde, 0,5 mg	30 szt.	5909990836857	51,55	54,13	64,39	64,39	ryczałt	3,20
Taliximun, kaps. twarde, 1 mg	30 szt.	5909990836888	109,09	114,54	128,80	128,80	ryczałt	3,20
Taliximun, kaps. twarde, 5 mg	30 szt.	5909990836949	538,92	565,87	592,76	592,76	ryczałt	3,20

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

## 8.2. Wydatki na finansowanie ocenianej technologii ze środków publicznych w Polsce

W poniżej tabeli przedstawiono całkowite wydatki na finansowanie produktów leczniczych zawierających substancję czynną takrolimus ze środków publicznych w Polsce we wskazaniu toczeń rumieniowaty układowy i zespół nerczycowy obliczone na podstawie informacji udostępnionych przez NFZ. W związku z faktem, że zgodnie z Obwieszczeniem MZ z dnia 25 października 2016 r. refundacja takrolimusu we wskazaniu toczeń rumieniowaty układowy i zespół nerczycowy obejmuje jedynie przypadki nietolerancji cyklosporyny lub oporności na cyklosporynę można przyjąć, że wymienione poniżej kwoty dotyczą ocenianego wskazania.

**Tabela 30. Kwota refundacji produktów leczniczych zawierających tacrolimus w ocenianych wskazaniach w latach 2012-2016 (zł)**

Rozpoznanie wg kodu ICD – 10	2012	2013	2014	2015	2016*
<b>M32 - toczeń rumieniowaty układowy</b>	153 581,26	222 242,91	242 606,93	332 158,52	101 074,30
<b>N04 - zespół nerczycowy</b>	6 689,83	8 491,92	5 427,21	20 244,89	5 704,20

\*dane za rok 2016 obejmują miesiące styczeń – czerwiec

Roczna kwota refundacji produktów zawierających takrolimus we wskazaniu toczeń rumieniowaty układowy wynosiła od 150 do 330 tys. zł w latach 2012-2015. We wskazaniu zespół nerczycowy kwota refundacji wynosiła w tych latach od 7 do 20 tys. zł i zgodnie z danymi NFZ opisanymi w rozdziale 3.2.2. dotyczy 2 osób.

## 9. Podsumowanie

### Problem decyzyjny

Na podstawie art. 31n pkt 5 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2015 r. poz. 581, z późn. zm.), dnia 11.04.2016 r. pismem znak PLA.4600.207.2016.1.ISU Minister Zdrowia przekazał AOTMiT zlecenie dotyczące przygotowania materiałów analitycznych pozwalających ocenić zasadność dalszego finansowania ze środków publicznych leków dostępnych w aptece na receptę, stosowanych we wskazaniach innych niż ujęte w Charakterystyce Produktu Leczniczego, dla których wydano decyzje o objęciu refundacją.

Zlecenie z art. 40 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2015 r., poz. 345, z późn. zm.) dotyczące przygotowania przez Radę Przejrzystości opinii w sprawie wydania z urzędu decyzji o objęciu refundacją leków przy danych klinicznych, w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż w Charakterystyce Produktu Leczniczego zostało przekazane do AOTMiT 7.11.2016 r. pismem znak PLA.4600.570.2016.1.ISU.

Niniejsze opracowanie dotyczy leków zawierających substancję czynną *tacrolimusum* we wskazaniach innych niż wymienione w ChPL, tj. idiopatyczny zespół nerczycowy – w przypadku nietolerancji cyklosporyny lub oporności na cyklosporynę oraz toczniowe zapalenie nerek – w przypadku nietolerancji cyklosporyny lub oporności na cyklosporynę. Z uwagi na fakt, że oceniane technologie medyczne w podobnym problemie decyzyjnym były wcześniej przedmiotem oceny w Agencji, zweryfikowano aktualność wcześniej przygotowanych materiałów analitycznych – tj. stanowiącego integralną część niniejszego opracowania - raportu nr AOTM-OT-434-19/2014.

### Problem zdrowotny

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).

W leczeniu zespołu nerczycowego rekomenduje się zastosowanie inhibitorów kalcyneuryny (takrolimus lub cyklosporyna) w przypadku oporności na glikokortykosteroidy lub w celu redukcji dawki GKS. W leczeniu toczniowego zapalenia nerek rekomenduje się zastosowanie inhibitorów kalcyneuryn w skojarzeniu z GKS w przypadku nietolerancji cyklofosfamidu – CYC, mykofenolanu mofetylu – MMF lub azatiopryny – AZA.

### Oceniana technologia medyczna

Oceniane preparaty zawierające substancję czynną *tacrolimusum* znajdują się w grupie limitowej 139.0, *Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - leki immunosupresyjne - inhibitory kalcyneuryny – takrolimus* i są finansowane ze środków publicznych we wskazaniach: stan po przeszczepie narządu unaczynionego bądź szpiku, a także w zastosowaniach innych niż w ChPL, tj. stan po przeszczepie kończyny, rogówki, tkanek lub komórek; miastenia; idiopatyczny zespół nerczycowy - w przypadku nietolerancji cyklosporyny lub oporności na cyklosporynę; toczniowe zapalenie nerek - w przypadku nietolerancji cyklosporyny lub oporności na cyklosporynę. Zgodnie z obwieszczeniem MZ z dnia 25 października 2016 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 listopada 2016 r. (Dz. Urz. Min. Zdr. z 2016 r. poz. 110), wydawane są za odpłatnością ryczałtową.

### Alternatywne technologie medyczne

Jedynie cyklosporyna dopuszczona jest do obrotu w leczeniu steroidozależnego i steroidoopornego zespołu nerczycowego u dorosłych i dzieci. Lek nie jest dopuszczony na terenie RP do stosowania w nefropatii toczniowej, jednak refundowany jest w tym wskazaniu w ramach wskazań pozarejestacyjnych. Ze względu na rozpatrywane wskazanie – obejmujące przypadki cyklosporynooporności lub nietolerancji cyklosporyny – cyklosporyna nie stanowi komparatora dla ocenianej technologii.

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 oraz rytuksymab.

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

Jedynie AZA, zgodnie z zarejestrowanymi wskazaniami, refundowana jest m.in. w chorobach o podłożu autoimmunologicznym w tym między innymi w toczniu rumieniowatym układowym, w przebiegu którego bardzo często występuje nefropatia toczniowa. Zastosowanie leku w idiopatycznym zespole nerczycowym nie jest ujęte w charakterystykach produktów leczniczych zawierających azatioprynę.

W ramach wskazań pozarejestacyjnych w toczniu rumieniowatym układowym refundowane są produkty zawierające cyklofosfamid oraz mykofenolan mofetylu. Ponadto produkty lecznicze zawierające mykofenolan mofetylu finansowane są m.in. we wskazaniach: steroidozależny, steroidoodporny lub cyklosporynozależny zespół nerczycowy. Leki te dostępne są dla pacjentów w ww. wskazaniach za opłatą ryczałtową.

### **Rekomendacje kliniczne**

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania wytycznych zaleceń klinicznych nie zidentyfikowano nowych rekomendacji klinicznych względem zaleceń przedstawionych w raporcie z 2014 roku.

Odnaleziono 3 rekomendacje pozytywne dla zastosowania takrolimusu w leczeniu idiopatycznego zespołu nerczycowego. 2 z nich zalecają stosowanie takrolimusu jako alternatywy dla cyklosporyny, ze względu na lepszy profil bezpieczeństwa (KDIGO 2012, Southeast and Midwest Pediatric Nephrology study groups 2009). Wg. Ostatniej rekomendacji (Indian Society of Pediatric Nephrology 2009) skuteczność takrolimusu i cyklosporyny jest podobna, a silniejsze dowody naukowe przemawiają za stosowaniem cyklosporyny.

6 pozytywnych rekomendacji dotyczy zastosowania takrolimusu w leczeniu toczniowego zapalenia nerek. Zalecają wykorzystanie takrolimusu w leczeniu pacjentów w V stopniu choroby w ramach terapii skojarzonej (Kur-Zalewska 2012; EULAR/ERA-EDTA 2012; GEAS, SEMI, S.E.N. 2012) oraz jako alternatywy dla cyklosporyny w dużej dawce lub mykofenolanu metylu u pacjentów na niego uczulonych (ACR 2012; Dutch Working Party on Systemic Lupus Erythematosus 2012). Rekomendacja KDIGO 2012 wskazuje na słabą jakość i małą ilość dowodów oraz konieczność przeprowadzenia odpowiednich badań w celu stwierdzenia skuteczności leczenia toczniowego zapalenia nerek takrolimusem.

### **Wyniki analizy klinicznej**

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania dowodów naukowych odnaleziono 6 nowych przeglądów systematycznych, w tym 1 we wskazaniu idiopatyczny zespół nerczycowy (Hodson 2016) i 5 we wskazaniu toczniowe zapalenie nerek (Singh 2016a Lee 2016, Singh 2016, Zhang 2016, Hannah 2015). Dodatkowo uwzględniono 1 badanie pierwotne porównujące skuteczność TAC+GKS vs CYC+GKS (Ramachandran 2016) we wskazaniu zespół nerczycowy.

Analiza wyszukanych badań wykazała, że w terapii zespołu nerczycowego TAC jest istotnie statystycznie skuteczniejszy niż CYC i.v. w zakresie uzyskania całkowitej lub częściowej remisji. Rzadkie nawroty i oporność na sterydy występują istotnie statystycznie rzadziej podczas terapii TAC niż MMF.

Na podstawie istotnych statystycznie wyników metaanaliz stwierdzono że TAC w leczeniu toczniowego zapalenia nerek jest skuteczniejszy od PRED (leczenie inicjujące) i GKS (leczenie podtrzymujące) w domenie odpowiedzi na leczenie. TAC zwiększa ryzyko całkowitej remisji choroby nerek w porównaniu z CYC i.v. a także ryzyko całkowitej lub częściowej remisji choroby z nerek w monoterapii i terapii łączonej z MMF w porównaniu z CYC i.v.

### **Bezpieczeństwo stosowania**

#### Zespół nerczycowy

W badaniu Hodson 2016 średnia dawka prednizonu była niższa w grupie pacjentów przyjmujących takrolimus w porównaniu do grupy, w której chorzy przyjmowali MMF [MD= -0,2 mg/dzień, (95% CI: -0,36; -0,04)]. Nie wykazano natomiast różnicy w ocenie GFR [MD=13,0 ml/min. (95% CI: -3,71; 29,71)] w grupach stosujących takrolimus i MMF.

W badaniu Ramachandran 2015 u pacjentów stosujących takrolimus rzadziej występował brak miesiączkowania w porównaniu z grupą stosującą zmodyfikowany schemat Ponticellego (GKS+CYC) (p=0,04). U pacjentów stosujących takrolimus częściej odnotowywano przypadki nefrotoksyczności niż u stosujących zmodyfikowany schemat Ponticellego.

#### Toczniove zapalenie nerek

W badaniu Lee 2016 nie wykazano istotnych statystycznie różnic w częstości przerywania terapii przez pacjentów leczonych takrolimusem w porównaniu do terapii AZA i MMF. U pacjentów stosujących TAC

częściej odnotowywano występowanie infekcji niż u pacjentów stosujących AZA i MMF. Takrolimus w porównaniu z AZA i z MMF nieistotnie statystycznie rzadziej wywoływał leukopenię.

W badaniu Singh 2016b wykazano, że takrolimus powodował statystycznie istotne mniejsze ryzyko wystąpienia poważnych infekcji niż glikokortykosteroidy, CYC, AZA oraz MMF.

W badaniu Singh 2016a dowiedziono, że w porównaniu z takrolimusem duże dawki CYC istotnie statystycznie częściej powodowały występowanie działań niepożądanych związanych z układem pokarmowym. Dodatkowo wykazano, że w porównaniu do kortykosteroidów podawanych w standardowych dawkach takrolimus 9,1 razy istotnie statystycznie częściej powodował występowanie półpaśca.

Badanie Hannah 2015 wskazuje, że u pacjentów stosujących takrolimus odnotowano statystycznie nieistotną większą redukcję proteinurii w porównaniu z i.v. CYC. TAC w porównaniu z komparatorami wykazał nieistotnie statystycznie większą redukcję zgonów.

W badaniu Zhang 2015 porównano terapię i.v. CYC z inhibitorami kalcyneuryny i wykazano, że inhibitory powodują statystycznie istotne mniejsze ryzyko występowania infekcji, leukocytopenii, a także zaburzeń miesiączkowania. Nie stwierdzono różnic w przypadku występowania innych zdarzeń niepożądanych tj.: dysfunkcji wątroby, hiperglikemii czy przejściowego wzrostu kreatyniny w osoczu. W porównaniu z terapią MMF nie wykazano różnic w częstości występowania zdarzeń niepożądanych w porównaniu z terapią inhibitorami kalcyneuryny. Porównując inhibitory kalcyneuryny z AZA wykazano, że powodują one nieistotny statystycznie spadek występowania przypadków zakażeń oraz istotnie statystycznie mniej epizodów pozornej leukocytopenii.

### **Rekomendacje refundacyjne**

W Nowej Zelandii Takrolimus uzyskał pozytywną opinię refundacyjną w dwóch wskazaniach pozarejestacyjnych, zarówno w leczeniu otwartym, jak i w leczeniu szpitalnym. Wskazania te to leczenie dzieci i dorosłych ze steroidoopornym zespołem nerczycowym wcześniej leczonych innymi terapiami.

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

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 25 października 2016 r. oceniane produkty lecznicze refundowane są we wskazaniach pozarejestacyjnych: idiopatyczny zespół nerczycowy – w przypadku nietolerancji cyklosporyny lub oporności na cyklosporynę oraz toczniowe zapalenie nerek – w przypadku nietolerancji cyklosporyny lub oporności na cyklosporynę z wyjątkiem produktu leczniczego Envarsus. Produkty te dostępne są za odpłatnością ryczałtową.

Z danych udostępnionych przez NFZ wynika, że roczna kwota refundacji produktów zawierających takrolimus we wskazaniu toczeń rumieniowaty układowy wynosiła od 150 do 330 tys. zł w latach 2012-2015. We wskazaniu zespół nerczycowy kwota refundacji wynosiła w tych latach od 7 do 20 tys. zł i zgodnie z danymi NFZ opisanymi w rozdziale 3.2.2. dotyczy 2 osób.

### **Stanowiska eksperckie**

Na potrzeby przygotowania niniejszego opracowania nie uzyskano odpowiedzi od ekspertów klinicznych. Podsumowanie najważniejszych wniosków z opinii ekspertów uzyskanych na potrzeby przeprowadzenia wcześniejszych opracowań znajdują się w opracowaniu Agencji nr AOTM-OT-434-19/2014 stanowiącym załącznik do raportu.

## 10. Załączniki

### 10.1. Wcześniejsze opracowania Agencji

Raport nr: AOTM-OT-434-19/2014: Takrolimus we wskazaniach: idiopatyczny zespół nerczycowy lub toczniowe zapalenie nerek - w przypadkach nietolerancji cyklosporyny lub oporności na cyklosporynę.

### 10.2. Strategie wyszukiwania publikacji

**Tabela 31. Strategia wyszukiwania w bazie Medline dla wskazania zespół nerczycowy (data ostatniego wyszukiwania: 25.10.2016)**

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	"Nephrotic Syndrome"[Mesh]	14688
#2	nephrotic syndrome	20428
#3	(#1 OR #2)	20428
#4	idiopathic[Title/Abstract]	99589
#5	(#3 AND #4)	1931
#6	"Tacrolimus"[Mesh]	13770
#7	tacrolimus	20764
#8	calcineurin inhibitor*[Title/Abstract]	5760
#9	(#6 OR #7 OR #8)	24201
#10	(#5 AND #9)	92

**Tabela 32. Strategia wyszukiwania w bazie Medline dla wskazania toczniowe zapalenie nerek (data ostatniego wyszukiwania: 25.10.2016)**

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	lupus nephritis[Title/Abstract]	6352
#2	"Lupus Nephritis"[Mesh]	5205
#3	"Tacrolimus"[Mesh]	13770
#4	tacrolimus[Title/Abstract]	12973
#5	(#1 OR #2)	19052
#6	(#3 OR #4)	7927
#7	(#5 AND #6)	127

**Tabela 33. Strategia wyszukiwania w bazie Embase dla wskazania zespół nerczycowy (data ostatniego wyszukiwania: 25.10.2016)**

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	nephrotic syndrome.ab.	10430
#2	tacrolimus.ab. or calcineurin inhibitor.af.	34069
#3	1 and 2	496
#4	Years 2014-2016	182

**Tabela 34. Strategia wyszukiwania w bazie Embase dla wskazania toczniowe zapalenie nerek (data ostatniego wyszukiwania: 25.10.2016)**

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	lupus nephritis.ab.	6975
#2	tacrolimus.ab.	22208

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#3	1 and 2	169
#4	Years 2014-2016	69

**Tabela 35. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane dla wskazania zespół nerczycowy (data ostatniego wyszukiwania: 25.10.2016)**

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	nephrotic syndrome	821
#2	nephropathy	4662
#3	glomerulopathy	84
#4	glomerulonephropathy	5
#5	glomerulonephritis	1135
#6	#1 or #2 or #3 or #4 or #5	5951
#7	idiopathic	6060
#8	#6 and #7	290
#9	tacrolimus*	3022
#10	calcineurin inhibitor*	987
#11	#9 or #10	3482
#12	#8 and #11	31

**Tabela 36. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane dla wskazania toczniowe zapalenie nerek (data ostatniego wyszukiwania: 25.10.2016)**

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	lupus nephritis	406
#2	tacrolimus*	2415
#3	calcineurin inhibitor*	684
#4	#2 or #3	2720
#5	#1 AND #4	33

## 11. Piśmiennictwo

Badania pierwotne i wtórne	
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 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 The Cochrane Collaboration. 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.
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.
Hannah 2015	<i>Hannah J, Casian A, D’Cruz D. Tacrolimus use in lupus nephritis: A systematic review and meta-analysis. Autoimmun Rev. 2016 Jan;15(1):93-101.</i>
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</i> : Reviews 2010; Issue 11
Hodson 2016	Hodson Elisabeth M, Willis Narelle S, Craig Jonathan C. Interventions for idiopathic steroid-resistant nephrotic syndrome in children. <i>Cochrane Database of Systematic Reviews</i> 2016, Issue 10
Lee 2016	<i>Lee YH<sup>1</sup>, Song GG. Comparative efficacy and safety of tacrolimus, mycophenolate mofetil, azathioprine, and cyclophosphamide as maintenance therapy for lupus nephritis: A Bayesian network meta-analysis of randomized controlled trials. Z Rheumatol. 2016 Sep 8. [Epub ahead of print]</i>
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.
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.
Ramachandran 2016	<i>Ramachandran R, Hn HK, Kumar V, Nada R, Yadav AK, Goyal A, Kumar V, Rathi M, Jha V, Gupta KL, Sakhuja V, Kohli HS. Tacrolimus combined with corticosteroids versus Modified Ponticelli regimen in treatment of idiopathic membranous nephropathy: Randomized control trial. Nephrology 21 (2016) 139–146</i>
Singh 2016	<i>Singh JA, Hossain A, Kotb A, Wells GA. Comparative effectiveness of immunosuppressive drugs and corticosteroids for lupus nephritis: a systematic review and network meta-analysis. Systematic Reviews (2016) 5:155</i>
Singh 2016a	<i>Singh JA, Hossain A, Kotb A, Oliveira A, Mudano AS, Grossman J, Winthrop K, Wells GA.</i>



- Treatments for Lupus Nephritis: A Systematic Review and Network Metaanalysis. J Rheumatol. 2016 Oct;43(10):1801-1815. Epub 2016 Sep 1.*
- Singh 2016b *Singh JA, Hossain A, Kotb A, Wells G. Risk of serious infections with immunosuppressive drugs and glucocorticoids for lupus nephritis: a systematic review and network meta-analysis. BMC Med. 2016 Sep 13;14(1):137*
- 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. J Rheumatol 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. PloS One. 2012;7(9).*
- 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. Nephrology 2012 May;17(4):352-7.*
- Zhang 2016 *Zhang X, Ji L, Yang L, Tang X, Qin W. The effect of calcineurin inhibitors in the induction and maintenance treatment of lupus nephritis: a systematic review and meta-analysis. Nephrology 2016 Feb;21(2):139-46.*

#### Rekomendacje kliniczne i refundacyjne

- ACR 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. Arthritis Care Res (Hoboken). 2012 Jun;64(6):797-808*
- EULAR/ERA-EDTA 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. Ann Rheum Dis. 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." Pediatrics. 2009 Aug;124(2):747-57. Doi: 10.1542/peds.2008-1559. Epub 2009 Jul 27.*
- ISPN 2009 *Indian Society of Pediatric Nephrology, Gulati A, Bagga A, Gulati S, Mehta KP, Vijayakumar M. Management of steroid resistant nephrotic syndrome. Indian Pediatr. 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. Kidney Int Suppl. 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 Reumatologia 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>
- PHARMAC 2015 *Pharmac, Decisions to list and amend restrictions on various pharmaceuticals, <https://www.pharmac.govt.nz/assets/notification-2015-07-17-various-pharmaceuticals.pdf> (dostęp: 28.10 2016)*
- SEMI SEN2012 *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.) *Nefrologia*. 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. *Neth J Med*. 2012 May;70(4):199-207.

#### Pozostałe publikacje

- Opracowanie AOTM-OT-434.19/2014 nr: 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
- D’Cruz 2007 D’Cruz DP, Khamashta MA, Hughes G. Systemic lupus erythematosus. *Lancet*2007; 369: 587–96
- Hałoń 2011 Hałoń A. Zmiany w nerkach w toczniu rumieniowatym układowym i innych chorobach autoimmunologicznych *Pol J Pathol* 2011; 1 (Suplement 1): s57-s71
- Medyńska 2012 Medyńska A., Kiliś-Pstrusińska K.: Toczniowe zapalenie nerek u dzieci i młodzieży. *Int. Rev. Allergol. Clin. Immunol. Family Med.*, 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. *Modern Rheumatology* 2009;19(6): 606–15.]
- Pietrzyk 2010 Pietrzyk JA. Postępowanie w zespole nerczycowym. *Medycyna Praktyczna Pediaatria* 2010/02 <http://www.mp.pl/artykuly/50177>
- Sieniawska 1999 Sieniawska M. Zespół nerczycowy. *Medycyna Praktyczna Pediaatria* 1999/02 <http://www.mp.pl/artykuly/10399>
- Sobieszczańska-Droździel 2013 Sobieszczańska-Droździel A, Małgorzata Zajączkowska M, Droździel P. Sytuacja demograficzno-społeczna oraz warunkowania środowiskowe dzieci z zespołem nerczycowym *Medycyna Ogólna i Nauki o Zdrowiu*, 2013, Tom 19, Nr 1
- Szczeklik 2012 Interna Szczeklika 2012. Podręcznik chorób wewnętrznych. Andrzej Szczeklik (red.), 2012, *Medycyna Praktyczna*
- Takahashi 2011 Takahashi S, Hiromura K, Sakurai N et al. Efficacy and safety of tacrolimus for induction therapy in patients with active lupus nephritis. *Mod. Rheumatol.* 2011; 21: 282–9.
- Zdrojewski 2011 Zbigniew Zdrojewski Nowoczesne Metody Diagnostyczne I Terapeutyczne Nefropatii Toczniowej *Annales Academiae Medicae Stetinensis Roczniki Pomorskiej Akademii I Medycznej W Szczecinie* 2011, 57, 3, 39–48