



Opinia Rady Przejrzystości

nr 2/2014 z dnia 7 stycznia 2014 r.

w sprawie zasadności dalszego finansowania produktów leczniczych zawierających substancje czynne: takrolimus w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego

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.

Uzasadnienie

W zaleceniach ekspertów (KDIGO 2012 i KDOQI 2013) leczenie inhibitorami kalcyneuryny (cyklosporyną lub takrolimusem) traktowane jest jako alternatywna metoda leczenia nefropatii toczniowej i steroidoopornego zespołu nerczycowego. Oba te leki są zwykle opcją drugiego rzutu w nefropatii toczniowej, zaś terapią pierwszego rzutu w przypadku zespołu nerczycowego opornego na glikokortykosteroidy. Ze względu na odmiennie działania niepożądane, takrolimus może być stosowany w przypadku hirsutyizmu, 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).

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia na podstawie art. 31 n pkt 5 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r. Nr 164, poz. 1027 z późn. zm.) w związku 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 2011 r. Nr 122 poz. 696 z późn. zm.) w sprawie zasadności dalszego finansowania ze środków publicznych produktów leczniczych zawierających substancję czynną **takrolimus** w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego.

Niniejsza opinia dotyczy produktów wymienionych w poniższej tabeli.

Tabela 1. Produkty lecznicze zawierające substancję czynną takrolimus, wymienione w załączniku A1a. „Leki refundowane dostępne w aptece na receptę we wskazaniach pozarejestacyjnych” do obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 22 lutego 2013 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 marca 2013 r. i wskazania, których dotyczy niniejsza opinia.



| Lp. w zał. A1a | Substancja czynna | Nazwa, postać, zawartość, opakowania, kod EAN | Grupa limitowa | Wskazania pozarejestrycyjne objęte refundacją, których dotyczy niniejsza opinia |
|----------------|-------------------|--|--|---|
| 1187 | Tacrolimusum | Advagraf, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 0,5 mg 30 kaps. 5909990051052 | 139.0, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - leki immunosupresyjne - inhibitory kalcyneuryny - takrolimus | idiopatyczny zespół nerczycowy lub toczniowe zapalenie nerek - w przypadkach nietolerancji cyklosporyny lub oporności na cyklosporynę |
| 1188 | | Advagraf, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 1 mg 30 kaps. 5909990051076 | | |
| 1189 | | Advagraf, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 5 mg 30 kaps. 5909990051137 | | |
| 1190 | | Advagraf, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 3 mg 30 kaps. 5909990699957 | | |
| 1191 | | Cidimus, kaps. twarde, 0,5 mg 30 kaps. 5909990783489 | | |
| 1192 | | Cidimus, kaps. twarde, 5 mg 30 kaps. 5909990783533 | | |
| 1193 | | Cidimus, kaps. twarde, 1 mg 30 kaps. 5909990783571 | | |
| 1194 | | Prograf, kaps. twarde, 1 mg 30 kaps. (3 blist.po 10 szt.) 5909990447213 | | |
| 1195 | | Prograf, kaps. twarde, 5 mg 30 kaps. (3 blist.po 10 szt.) 5909990447312 | | |
| 1196 | | Prograf, kaps. twarde, 0,5 mg 30 kaps. (3 blist.po 10 szt.) 5909991148713 | | |
| 1197 | | Tacni, kaps. twarde, 0,5 mg 30 kaps. 5909990821006 | | |
| 1198 | | Tacni, kaps. twarde, 1 mg 30 kaps. 5909990821228 | | |
| 1199 | | Tacni, kaps. twarde, 5 mg 30 kaps. 5909990821280 | | |
| 1200 | | Tacrolimus Intas, kaps., 0,5 mg 30 kaps. 5909990881352 | | |
| 1201 | | Tacrolimus Intas, kaps., 1 mg 30 kaps. 5909990881406 | | |
| 1202 | | Tacrolimus Intas, kaps., 1 mg 90 kaps. 5909990881475 | | |
| 1203 | | Taliximun, kaps. twarde, 0,5 mg 30 kaps. (3 blist.po 10 szt.) 5909990836857 | | |
| 1204 | | Taliximun, kaps. twarde, 1 mg 30 kaps. (3 blist.po 10 szt.) 5909990836888 | | |
| 1205 | | Taliximun, kaps. twarde, 5 mg 30 kaps. (3 blist.po 10 szt.) 5909990836949 | | |

Powyższe produkty i wskazania znajdują się również w załączniku A1a. „Leki refundowane dostępne w aptece na receptę we wskazaniach pozarejestrycyjnych” do obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 23 grudnia 2013 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 stycznia 2014 r.

Problem zdrowotny

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

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

Zapadalność na zespół nerczycowy u dorosłych i dzieci szacowana jest na ok. 1/100 000 [Szczeklik 2012]. U dzieci zapadalność na zespół nerczycowy szacowana jest na zapadalność 2-7/100 000 [Pietrzyk 2010].

Przyczyną zespołu nerczycowego są choroby nerek, z uszkodzeniami struktur kłębuszków nerkowych. U dzieci zdecydowanie najczęstszą przyczyną jest submikroskopowe kłębuszkowe zapalenie nerek. U

dorośli 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].

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]

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

Zapadalność na toczeń rumieniowaty układowy w krajach europejskich kształtuje się na poziomie 2,2–5 przypadków na 100 tys. dorosłych osób rocznie, chorobowość zaś na poziomie 28-91/100 000. Około 50–80% chorych z toczniem układowym, przy czym we wczesnym okresie objawy kliniczne choroby nerek występują tylko u 25–40% chorych [Hałoń 2011] U dzieci stwierdza się u 20–80 % chorych na SLE, a 10–50% z nich rozwija schyłkową niewydolność nerek [Medyńska 2012]

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. 100 przypadków toczniowego zapalenia nerek.

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%).

Leczenie nefropatii toczniowej 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,).

Opis wnioskowanej technologii medycznej

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

Dopuszczenie do obrotu na terenie Rzeczypospolitej Polskiej ww. produktów leczniczych, zawierających substancję czynną takrolimus, dotyczy następujących wskazań: profilaktyka odrzucania przeszczepu u biorców allogenicznych przeszczepów wątroby, nerki lub serca (wyjątek Advagraf – tylko wątroby i nerki); leczenie w przypadkach odrzucenia przeszczepu alogenicznego opornego na terapię innymi immunosupresyjnymi produktami leczniczymi.

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

Alternatywne technologie medyczne

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

Wśród innych leków dostępnych i stosowanych w ocenianych wskazaniach – idiopatycznym zespole nerczycowym i toczniowym zapaleniu nerek, zgodnie z opiniami ekspertów klinicznych oraz odnalezionymi zaleceniami i wytycznymi praktyki klinicznej, znajdują się: cyklofosfamid, azatiopryna, mykofenolan mofetylu oraz rytuksymab.

Leki te, z wyjątkiem rytuksymabu, finansowane są ze środków publicznych na podstawie decyzji Ministra Zdrowia wydanej na podstawie art. 40 Ustawy o refundacji (dostępność za odpłatnością ryczałtową). Rytuksymab nie jest w Polsce finansowany w przedmiotowych wskazaniach.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Zespół nerczycowy

W wyniku wyszukiwania, przeprowadzonego na potrzeby niniejszej oceny w grudniu 2013 r. w bazach PubMed, Cochrane Library i CRD, do opracowania włączono: 2 przeglądy systematyczne dotyczące idiopatycznego zespołu nerczycowego: Hodson 2010 – przegląd systematyczny Cochrane Collaboration, dotyczący interwencji stosowanych w leczeniu steroidoopornego zespołu nerczycowego u dzieci, Xie 2012 – przegląd dotyczący interwencji stosowanych w zespole nerczycowym spowodowanym przez idiopatyczną nefropatię błoniastą (IMN) u dorosłych populacji chińskiej.

Tylko jedno z włączonych do przeglądu Hodson 2010 badań dotyczyło zastosowania takrolimusu w analizowanym w przeglądzie wskazaniu - Choudhry 2009. Badanie to przeprowadzone było na grupie 41 dzieci z SRNS, które zostały losowo przydzielone do grupy otrzymującej takrolimus albo cyklosporynę. Po 6 miesiącach terapii w badaniu Choudhry 2009 nie stwierdzono istotnej statystycznie (i.s.) różnicy między takrolimusem i cyklosporyną w liczbie dzieci osiągających całkowitą remisję (43% vs 50%; RR 0,86, 95% CI 0,44 – 1,66), częściową remisję 43% vs 30%; RR 1.43, 95% CI 0,62 to 3,28) czy całkowitą lub częściową remisję (86% vs 80%; RR 1.07, 95% CI 0,81 to 1,42). Podobnie, nie stwierdzono i.s. różnicy w tych wynikach po 12 miesiącach leczenia.

Do przeglądu Xie 2012 włączono 17 badań (696 pacjentów): 6 badań porównywało MMF z lekami alkilującymi (5 - z cyklofosfamidem, 1 - z chlorambucylem), 7 badań porównywało inhibitory kalcyneuryny (CNI) z cyklofosfamidem, 3 badania porównywały leflunomid z cyklofosfamidem, 1 badanie porównywało leflunomid z takrolimusem.

Spośród 7 badań porównujących skuteczność i bezpieczeństwo inhibitorów kalcyneuryny z cyklofosfamidem (282 chińskich pacjentów), 5 badań (166 pacjentów) oceniało skuteczność takrolimusu, 2 badania (116 pacjentów) – cyklosporyny. Przeprowadzona w ramach przeglądu Xie 2012 metaanaliza badań porównujących takrolimus i cyklofosfamid w leczeniu zespołu nerczycowego spowodowanego przez IMN u dorosłych populacji chińskiej, wykazała więcej indukcji remisji w przypadku takrolimusu w porównaniu do CYC, odpowiednio RR 1.75, 95% CI 1.12 - 2.72 (P= 0.01) dla remisji całkowitej oraz RR=1.22, 95% CI 1.00 - 1.48 (P= 0.01) - dla remisji całkowitej lub częściowej.

Dodatkowo odnaleziono, opublikowane w 2012 roku wieloośrodkowe randomizowane badanie kliniczne Gulati i wsp., porównujące skuteczność takrolimusu z dożylnym cyklofosfamidem w skojarzeniu z prednizolonem w indukowaniu remisji u 131 pacjentów pediatrycznych ze steroidoopornym zespołem nerczycowym.

Główny punkt końcowy - odsetek całkowitej lub częściowej remisji w 6 miesiącu, był i.s. wyższy w grupie dzieci leczonych TAC (82,5%) w porównaniu do CYC i.v. (54,1%) p<0,001. Również odsetek całkowitej remisji był w grupie TAC istotnie wyższy (52.4%) w porównaniu do CYC i.v. (14.8%) p=0.001. Pacjenci otrzymujący TAC wykazywali większe w porównaniu do CYC prawdopodobieństwo osiągnięcia całkowitej lub częściowej remisji (log-rank P<0.001; hazard ratio (HR) 2.64; 95% CI: 1.67–4.19; P<0.001).

Toczniove zapalenie nerek

Do opracowania włączono:

2 przeglądy systematyczne dotyczące toczniowego zapalenia nerek:

- Henderson 2012 - dotyczący oceny korzyści oraz ryzyka terapii immunosupresyjnych (w tym takrolimusu), stosowanych w leczeniu proliferacyjnego toczniowego zapalenia nerek, potwierdzonego w biopsji nerki;
- Deng 2012 – poświęcony metaanalizie badań RCT, porównujących takrolimus (podawany doustnie i/lub dożylnie) z dożylnie stosowanym cyklofosfamidem w ramach terapii indukcyjnej toczniowego zapalenia nerek.

Wśród porównań wielu interwencji w przeglądzie Henderson 2012, 3 dotyczyły oceny takrolimusu:

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

W porównaniu z dożylnie podawanym cyklofosfamidem, przy terapii MMF w skojarzeniu z takrolimusem odnotowywano i.s. poprawę w następujących punktach końcowych:

- liczbie pacjentów osiągających stabilną funkcję nerek : RR=1.73, 95% CI: 1.15 - 2.60);
- całkowitej remisji (1 badanie, 40 uczestników): RR = 4.33, 95%CI: 1.45 - 12.91;
- całkowitej remisji proteinurii (1 badanie, 40 uczestników): RR = 4.33, 95% CI: 1.45 - 12.91.

Nie stwierdzono istotnych różnic między terapią skojarzoną MMF+TAC w porównaniu do dożylnego CYC w odniesieniu do częściowej remisji objawów nerkowych (renal remission), czy częściowej remisji proteinurii. W żadnym z ocenianych punktów końcowych skuteczności nie wykazano istotnych różnic dla porównania mykofenolanu mofetylu z takrolimusem stosowanych w skojarzeniach z glikokortykosteroidami.

Porównując cyklofosfamid do takrolimusu nie stwierdzono i.s. różnic w śmiertelności; stabilnej czynności nerek; ciężkich infekcjach; niewydolności jajników; alopecji; zaburzeniach żołądkowo-jelitowych; leukopenii, całkowitej remisji objawów nerkowych, częściowej remisji objawów nerkowych i całkowitej remisji białkomoczu.

Metaanaliza Denga 2012 wyników 5 badań, przeprowadzonych na populacji chińskiej, wykazała i.s. wyższy odsetek zarówno całkowitej remisji, jak i odpowiedzi na leczenie (rozumianej jako całkowita lub częściowa remisja) przy terapii toczniowego zapalenia nerek takrolimusem w porównaniu do dożylnego cyklofosfamidu. Wartości ryzyka względnego dla wspomnianych punktów końcowych wyniosły odpowiednio RR=1,61, 95%CI 1,17-2,23 (p=0,004) dla całkowitej remisji oraz RR=1,25, 95%CI: 1,09-1,44 (p=0,001) dla odpowiedzi na leczenie. W odniesieniu do odsetka częściowej remisji nie stwierdzono i.s. różnicy między porównywanymi grupami (RR= 0,95; 95%CI: 0,68-1,33; p=0,78). Odnaleziono 3 dodatkowe randomizowane badania kliniczne oceniające skuteczność takrolimusu w leczeniu toczniowego zapalenia nerek (z 2012 rok), które z względu na przyjęte kryteria włączenia lub późniejszą datę publikacji nie zostały uwzględnione we włączonych do niniejszego opracowania wytycznych i przeglądach systematycznych:

- Yap 2012 - 24-miesięczne pilotażowe, prospektywne, wieloośrodkowe, otwarte, badanie kliniczne z randomizacją, porównujące skuteczność i bezpieczeństwo mykofenolanu mofetylu i takrolimusu w błoniastym kłębuszkowym toczniowym zapaleniu nerek („czysta” klasa V LN) z zespołem nerczycowym, przeprowadzone na populacji 17 chińskich pacjentów w wieku 18-65 lat z potwierdzoną w biopsji klasą V MLN (7 zrandomizowano do MMF i 9 do TAC); należy zaznaczyć, że wcześniejsza terapia CYC, MMF, TAC lub CsA w ciągu 6 miesięcy przed badaniem była jednym z kryterium wykluczenia z badań.

Do 24 miesiąca leczenia, odpowiedź odnotowano u ponad połowy pacjentów w każdej z grup. Obie grupy nie różniły się w częstości występowania ogólnej lub częściowej odpowiedzi, , podczas gdy całkowita odpowiedź była częstsza w grupie MMF w porównaniu do TAC (odpowiednio 57.1% vs 11.1%, P = 0.049). W odniesieniu do pacjentów, którzy odpowiedzieli na terapię, obie grupy wykazały podobny długotrwały profil białkomoczu, oraz stężeń albuminy oraz kreatyniny w surowicy krwi. Po 3

miesiącach leczenia u 5 pacjentów (55.6%) grupy TAC i 3 pacjentów (42.9%) grupy MMF białkomocz zmniejszył się o >50% (P=0.614).

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

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

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

W odniesieniu do głównego punktu końcowego badania, w fazie podtrzymania u żadnego z pacjentów otrzymujących takrolimus (22 pacjentów po indukcji remisji TAC, 12 pacjentów po CYC i.v.) nie nastąpiło zaostrzenie choroby, podczas gdy u 2 pacjentów w grupie AZA (1 po indukcji remisji TAC i 1 po CYC i.v.) nastąpił nawrót choroby (OR=1,06; 95%CI: 0,98, 1,15; p=0,49) odpowiednio po 2 i 6 miesiącach leczenia. Na koniec badania 34 pacjentów z grupy TAC (100%) i 34 pacjentów z grupy AZA (94,4%) utrzymało całkowitą lub częściową remisję (p>0.99).

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

W badaniu Choudhry 2009 w grupie dzieci z SSNS leczonych takrolimusem i.s. rzadziej w porównaniu do cyklosporyny występowała hipertrichoza czy hipertrofia dziąseł. W porównaniu do cyklosporyny, u leczonych takrolimusem i.s. częściej występowała natomiast biegunka).

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

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Brak danych.

Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianej technologii medycznej

Nie odnaleziono Polskich wytycznych postępowania w zespole nerczycowym. Ostatecznie do oceny włączono:

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

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

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

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

Zawężenie zastosowania leku do przypadków nietolerancji cyklosporyny lub oporności idiopatycznego zespołu nerczycowego i toczniowego zapalenia nerek na cyklosporynę jest zgodne z dostępnymi wytycznymi i zaleceniami.

W wytycznych KDIGO 2012 dla często nawracającego steroidowrażliwego zespołu nerczycowego, czy steroidozależnego wrażliwego terapię steroidami zespołu nerczycowego u dzieci, w których zalecane jest zastosowanie immunosupresji m.in. inhibitorami kalcyneuryny, sugeruje się by takrolimus stosowany był zamiast CsA, w przypadku gdy pacjent nie akceptuje kosmetycznych działań niepożądanych leku (przerost dziąseł, nadmierne owłosienie).

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

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

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

Dodatkowe uwagi Rady

Brak uwag.

Biorąc pod uwagę powyższe argumenty, Rada Przejrzystości przedstawia opinię jak na wstępie.

.....
Przewodniczący Rady Przejrzystości
prof. Tomasz Pasierski

Tryb wydania stanowiska

Opinię wydano na podstawie art. 31s ust. 6 p. 5 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r. Nr 164, poz. 1027 z późn. zm.) w związku ze zleceniem MZ na podstawie art. 31 n pkt 5 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych i art. 40 ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2011 nr 122 poz. 696 z późn. zm.). z uwzględnieniem opracowania Agencji Oceny Technologii Medycznych AOTM-OT-434-27/2013, „Takrolimus we wskazaniach: idiopatyczny zespół nerczycowy lub toczniowe zapalenie nerek - w przypadkach nietolerancji cyklosporyny lub oporności na cyklosporynę”, Warszawa, styczeń 2014 r.

Inne wykorzystane źródła danych, oprócz wskazanych w ww. raporcie:

1. Nie dotyczy.