



Agencja Oceny Technologii Medycznych
Wydział Oceny Technologii Medycznych

**Profilaktyka odrzucenia przeszczepu u biorców
allogenicznych przeszczepów nerek, wątroby lub
serca oraz leczenie w przypadkach odrzucenia
przeszczepu allogenicznego opornego na terapie
innymi immunosupresyjnymi produktami
leczniczymi przy wykorzystaniu produktu
leczniczego takrolimus (Prograf®)**

ocena efektywności klinicznej i bezpieczeństwa

Raport Nr: AOTM-OT-0357

Warszawa, styczeń 2012

W przygotowaniu oceny raportu ws. oceny świadczenia opieki zdrowotnej udział wzięli pracownicy Działu Raportów i Oceny Raportów Wydziału Oceny Technologii Medycznych AOTM: [REDACTED]

Osoby uczestniczące w pracach nad oceną świadczenia opieki zdrowotnej zadeklarowały brak konfliktu interesów.

W toku prac występowało o opinię do następujących ekspertów klinicznych:

[REDACTED]

Otrzymało opinie od ekspertów, których nazwiska są pogrubione.

Następujący eksperci zadeklarowali brak konfliktu interesów.

[REDACTED]

Po zapoznaniu się z przedstawionym konfliktem interesów, decyzją Dyrektora OT opinia następujących ekspertów została dopuszczona do procesu oceny przedmiotowego zagadnienia:

[REDACTED]

Zastosowane skróty:

Ustawa – Ustawa o zmianie ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych oraz ustawy o cenach (Dz.U. z 2009 r. nr 118 poz. 989)

Rozporządzenie – Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 22 grudnia 2009 r. w sprawie przygotowania raportu w sprawie oceny świadczenia opieki zdrowotnej i oceny raportu w sprawie oceny leku lub wyrobu medycznego (Dz.U. z 2009 r. nr 222 poz. 1773)

Wytyczne – „Wytyczne oceny technologii medycznych” wprowadzone Zarządzeniem Prezesa AOTM nr 1/2010 z 4.01.2010 r., stanowiące podsumowanie uznawanych przez społeczność międzynarodową wymagań dotyczących przeprowadzania oceny świadczeń opieki zdrowotnej

AZA – azatiopryna

CNI – inhibitory kalcyneuryny

CsA – cyklosporyna

CsA ME – cyklosporyna w postaci mikroemulsji

CsA nME – postać standardowa cyklosporyny

EVERL – everolimus

GS – glikokortykosteroidy

MMF – mykofenolan mofetylu

MP – metylprednizolon

MPS – mykofenolan sodu

SRL – sirolimus

TAC – takrolimus

TAC BID – takrolimus o standardowym uwalnianiu (podawany 2x dziennie), Prograf®

TAC QD – takrolimus o przedłużonym uwalnianiu (podawany raz dziennie), Advagraf®

Spis treści

1. Podstawowe informacje o wniosku	5
2. Problem decyzyjny	7
2.1. Problem zdrowotny.....	7
2.1.1. Skutki następstw choroby lub stanu zdrowia.....	9
2.2. Opis świadczenia opieki zdrowotnej	10
2.2.1. Wpływ świadczenia na stan zdrowia obywateli	10
2.2.2. Opis świadczeń alternatywnych.....	10
2.2.3. Liczebność populacji wnioskowanej	14
2.3. Interwencje wnioskowane i komparatory	16
2.3.1. Interwencje	16
2.3.1.1. Zagadnienia rejestracyjne	17
2.3.1.2. Wskazania zarejestrowane.....	17
2.3.1.3. Wskazania, których dotyczy wnioszek.....	17
2.3.1.4. Wskazania, w których stosowanie technologii jest akceptowalne klinicznie	18
2.3.1.5. Dotychczasowe postępowanie administracyjne w Polsce z technologią wnioskowaną	18
2.3.2. Komparatory	18
2.3.2.1. Interwencje stosowane obecnie w Polsce w danej chorobie, stanie zdrowia lub wskazaniu	19
2.3.2.2. Interwencje, które zgodnie z aktualną wiedzą medyczną mogą zastąpić wnioskowaną interwencję	19
2.3.2.3. Najtańsza interwencja stosowana w danej chorobie, stanie zdrowia lub wskazaniu w Polsce	20
2.3.2.4. Najskuteczniejsza interwencja stosowana w danej chorobie, stanie zdrowia lub wskazaniu w	20
Polsce.....	20
2.3.2.5. Interwencja rekomendowana w wytycznych postępowania klinicznego w danej chorobie, stanie	21
zdrowia lub wskazaniu w Polsce	21
2.3.2.6. Interwencje podlegające wcześniej ocenie w Agencji, które wiążą się merytorycznie z	21
dokonywaną oceną.....	21
3. Opinie ekspertów	23
4. Rekomendacje dotyczące technologii wnioskowanej.....	25
4.1. Rekomendacje kliniczne	26
4.2. Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych	28
5. Finansowanie ze środków publicznych	30
5.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce	30
5.2. Stan finansowania technologii wnioskowanej ze środków publicznych w innych krajach	35
6. Wskazanie dowodów naukowych.....	36
6.1. Analiza kliniczna	36
6.1.1. Metodologia analizy klinicznej.....	36
6.1.2. Kompletność dowodów naukowych, poziom wiarygodności oraz zgodność z Wytycznymi.....	40
6.1.3. Wyniki analizy klinicznej	42
6.1.3.1. Skuteczność (efektywność) kliniczna	42
6.1.3.1.1. Informacje z raportu	42
6.1.3.1.2. Inne odnalezione informacje.....	54

6.1.3.2.	Bezpieczeństwo	55
6.1.3.2.1.	Informacje z raportu	58
6.1.3.2.2.	Inne odnalezione informacje.....	79
7.	Podsumowanie.....	81
7.1.	Przesłanki finansowania zgłaszane przez wnioskodawcę.....	81
7.2.	Przesłanki finansowania podane w stanowiskach eksperckich.....	81
7.3.	Kluczowe informacje i wnioski z raportu	82
8.	Piśmiennictwo	85
9.	Załączniki	90

1. Podstawowe informacje o wniosku

Data wpłynięcia zlecenia do AOTM (RR-MM-DD) i znak pisma zlecającego 10-04-02 MZ-PL-460-8365-232/GB/10

Termin wydania rekomendacji na zlecenie Ministra Zdrowia (RR-MM-DD) 01.02.2012 r. (2 miesiące od otrzymania analiz tj. od 01.12.2011 r.)

Pełna nazwa świadczenia opieki zdrowotnej (z pisma zlecającego)

Profilaktyka odrzucenia przeszczepu u biorców allogenicznych przeszczepów nerek, wątroby lub serca oraz leczenie w przypadkach odrzucenia przeszczepu allogenicznego opornego na terapię innymi immunosupresyjnymi produktami leczniczymi przy wykorzystaniu produktu leczniczego takrolimus (Prograf®)

Typ zlecenia (w razie niesprecyzowania w zleceniu odznaczyć obie opcje):

- o usunięcie danego świadczenia opieki zdrowotnej z wykazu świadczeń gwarantowanych – na podstawie art. 31e ust. 3 pkt. 3a Ustawy
- o zmianę poziomu lub sposobu finansowania, lub warunków realizacji świadczenia gwarantowanego – na podstawie art. 31e ust. 3 pkt. 3b Ustawy

Zlecenie dotyczy świadczenia gwarantowanego z zakresu (art. 15 ust. 2)

- podstawowej opieki zdrowotnej
- ambulatoryjnej opieki specjalistycznej
- leczenia szpitalnego
- opieki psychiatrycznej i leczenia uzależnień
- rehabilitacji leczniczej
- świadczeń pielęgnacyjnych i opiekuńczych w ramach opieki długoterminowej
- leczenia stomatologicznego
- lecznictwa uzdrowiskowego
- zaopatrzenia w wyroby medyczne będące przedmiotami ortopedycznymi oraz środki pomocnicze
- ratownictwa medycznego
- opieki paliatywnej i hospicyjnej
- świadczeń wysokospecjalistycznych
- programów zdrowotnych
- w tym: terapeutycznych programów zdrowotnych NFZ
- leków

Podstawa zlecenia (w przypadku braku informacji pozostawić bez zaznaczenia)

- zlecenie Ministra Zdrowia złożone z urzędu
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek stowarzyszenia będącego zgodnie z postanowieniami statutu towarzystwem naukowym o zasięgu krajowym – za pośrednictwem konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek stowarzyszenia lub fundacji, których celem statutowym jest ochrona praw pacjenta – za pośrednictwem konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej

Oznaczenie i siedziba podmiotu, na wniosek którego Minister Zdrowia wydaje zlecenie (jeśli dotyczy)

-

Uzasadnienie wskazujące wpływ danego świadczenia opieki zdrowotnej na stan zdrowia obywateli i skutki finansowe dla systemu ochrony zdrowia

-

Data sporządzenia wniosku

-

Wykaz załączonych do wniosku dokumentów potwierdzających zasadność wniosku

-

Wnioskowana technologia medyczna:

takrolimus (Prograf®)

Do finansowania we wskazaniu (choroba lub stan kliniczny wymienione przez wnioskodawcę we wniosku):

Profilaktyka odrzucenia przeszczepu u biorców allogenicznych przeszczepów nerek, wątroby lub serca oraz leczenie w przypadkach odrzucenia przeszczepu allogenicznego opornego na terapię innymi immunosupresyjnymi produktami leczniczymi przy wykorzystaniu produktu leczniczego takrolimus (Prograf®)

Wnioskodawca (pierwotny):

Minister Zdrowia

Podmiot odpowiedzialny dla wnioskowanej technologii:

Astellas Pharma Sp. z o.o.

ul. Poleczki 21

02-822 Warszawa

Podmioty odpowiedzialne dla komparatorów:

1. Takrolimus o przedłużonym uwalnianiu:
ADVAGRAF - ASTELLAS PHARMA EUROPE BV, HOLANDIA
2. Cyklosporyna:
EQUORAL - TEVA PHARMACEUTICALS POLSKA SP. Z O. O., POLSKA
SANDIMMUN NEORAL - NOVARTIS PHARMA GMBH, NIEMCY

Źródło: Polskie Towarzystwo Transplantacyjne. Durlik M, Rowiński W (red.): Zalecenia dotyczące leczenia immunosupresyjnego po przeszczepieniu narządów unaczynionych. 2010 - załącznik

Przeszczepienie nerki

Przeszczepienie nerki przywraca prawidłową homeostazę wewnątrzustrojową i czynność wewnątrzwydzielniczą oraz zapewnia lepszą jakość życia w porównaniu z dializoterapią, dlatego jest metodą z wyboru w leczeniu schyłkowej niewydolności nerek.

Każdy chory z nieodwracalną niewydolnością nerek powinien być rozważany jako potencjalny biorca przeszczepu nerkowego. Przeszczepienie nerki wykonuje się u pacjenta leczonego dializami albo przed rozpoczęciem dializoterapii. Transplantację należy planować, jeśli stężenie kreatyniny w surowicy wyniesie $>528 \mu\text{mol/l}$ (6 mg/d), a u chorych na cukrzycę $>352 \mu\text{mol/l}$ (4 mg/d).

Jednym z możliwych powikłań po zabiegu transplantacji nerki jest ostre odrzucenie przeszczepu. Do trzeciego miesiąca po zabiegu ryzyko odrzucenia przeszczepu jest duże, później (do roku) umiarkowane. Wśród objawów wymienia się wzrost kreatyninemii o $>10\text{-}25\%$ w ciągu 1-2 dni, któremu może towarzyszyć zmniejszenie diurezy, ból w okolicy przeszczepu, stan podgorączkowy, wzrost ciśnienia tętniczego. USG uwidacznia obrzęk piramid oraz zwiększenie pulsacyjności naczyń i oporu przepływu w badaniu dopplerowskim. W rozpoznaniu różnicowym należy wykluczyć zaburzenie przepływu krwi, utrudnienie odpływu moczu, neurotoksyczne działanie leków, śródmiąższowe bakteryjne i niebakteryjne zapalenie nerki przeszczepionej, nefropatię BK, mikroangiopatię zakrzepową. Leczenie ostrego odrzucenia polega na podaniu 3-5 impulsów 250-1000 mg metyloprednizolu *i.v.* Brak poprawy czynności przeszczepu uznaje się za tzw. odrzucenie steroidooporne, które można leczyć ATG. Po opanowaniu procesu odrzucania należy zwiększyć podstawową dawkę leków immunosupresyjnych, a także rozważyć zamianę cyklosporyny A na takrolimus i azatiopryny na mykofenolan mofetylu.

W Polsce do końca 2004 roku wykonano 10 897 przeszczepów nerki. Obecnie przeprowadza się roczne około 1000 zabiegów transplantacji nerki.

W Polsce do końca 2004 roku wykonano 10 897 przeszczepów nerki. Obecnie przeprowadza się roczne około 1000 zabiegów transplantacji nerki.

Źródło: Myśliwiec M., Rutkowski B., Wańkowicz Z., Durlik M. Niewydolność nerek w: Choroby wewnętrzne, Tom II Szczeklik A. (red.), Wyd. Medycyna Praktyczna, Kraków 2006, str. 1277-1280.

Przeszczepienie wątroby

Przeszczepienie wątroby stało się obecnie standardową metodą leczenia zarówno niewydolności tego narządu, spowodowanej przewlekłymi jej schorzeniami, jak i niektórych wrodzonych wad metabolicznych, pierwotnego raka wątroby oraz ostrej niewydolności wątroby. Dzięki udoskonaleniu metod chirurgicznych oraz leczenia immunosupresyjnego roczne przeżycie biorcy wątroby przeszczepionej od dawcy zmarłego wynosi – według danych amerykańskiego Naukowego Rejestru Biorców Narządów (SRTR) z 2004 roku – 87%, a pięcioletnie 73%. Przeszczepienie części wątroby od dawcy żywego może się wiązać nawet z nieco lepszym przeżyciem odległym biorcy.

Wątroba – w porównaniu z innymi narządami unaczynionym: nerką, sercem, płucem lub jelitem – jest uważana za narząd uprzywilejowany immunologicznie. Biorca wątroby wymaga generalnie nieco mniej agresywnego leczenia immunosupresyjnego i łatwiej dochodzi u niego do stanu tolerancji przeszczepu.

Źródło: Nowacka-Cieciura E, Durlik M. Zasady leczenia immunosupresyjnego po przeszczepieniu wątroby. Medical Science Review - Hepatologia 2007; 7: 9-17

Przeszczepienie serca

Transplantacja serca stanowi opcję leczenia pacjentów ze schyłkową niewydolnością serca, choroba wieńcowa, zaburzeniami rytmu serca, a także pacjentów z grupy podwyższonego ryzyka zgonu lub z nadmiernymi objawami pomimo optymalnego stosowania leków i urządzeń medycznych. Przeszczepienie serca może być również wskazane u pacjentów, których nie można odłączyć od aparatury wspomagającej pracę serca po przebytych zawale lub operacji kardiochirurgicznej. Jedynym bezwzględny przeciwwskazaniem jest nadciśnienie płucne. Do przeciwwskazań względnych zalicza się: niewydolność

narządów (np. serca, płuc, wątroby) oraz miejscowe lub ogólnoustrojowe choroby naciekowe (np. mięsak serca, amyloidoza). Wszystkie przeszczepione serca pochodzą od dawców < 60 r.ż. z rozpoznaną śmiercią mózgową, u których występowały prawidłowe czynności serca i płuc, natomiast nie mogły być potwierdzone w wywiadzie: choroba wieńcowa oraz inne choroby serca. U 50-80% pacjentów występuje co najmniej 1 epizod odrzucenia. U większości pacjentów nie stwierdza się objawów, lecz prawie u 5% rozwijają się zaburzenia czynności lewej komory lub arytmie przedsionkowe. Częstość występowania ostrego odrzucenia największa jest po miesiącu, a następnie zmniejsza się w ciągu kolejnych 5 msc. i stabilizuje się po 1 roku.

Źródło: Borowiack M., Ślęzak B. Analiza efektywności klinicznej ewerolimusu w skojarzeniu z cyklosporyną i kortykosteroidami w porównaniu z mykofenolanem mofetylu i azatiopryną w profilaktyce odrzucania narządu u dorosłych biorców alogenicznych po przeszczepie nerek lub serca. Instytut Arcana 2011

W celu zahamowania odpowiedzi immunologicznej biorcy na przeszczep stosuje się leczenie immunosupresyjne. Leki z tej grupy zmniejszają częstość i nasilenie ostrego odrzucenia nerki. Pozwalają także na uzyskanie długotrwałego przeżycia zarówno biorcy jak i samego przeszczepu. W leczeniu chorych po transplantacji stosuje się terapię skojarzoną kilku leków o różnych mechanizmach działania, w możliwie najniższych dawkach terapeutycznych.

Źródło: Polskie Towarzystwo Transplantacyjne. Durlik M, Rowiński W (red.): Zalecenia dotyczące leczenia immunosupresyjnego po przeszczepieniu narządów unaczynionych. 2010 - załącznik

2.1.1. Skutki następstw choroby lub stanu zdrowia

Stanowiska eksperckie:

[Redacted content]

Według wszystkich ekspertów zastosowanie wnioskowanej technologii we wskazaniu podanym na początku formularza, jest związane z priorytetem zdrowotnym **opieka długoterminowa**.

Uzasadnienie:

[Redacted content]

Każdy pacjent po zabiegu przeszczepienia narządu musi przewlekłe otrzymywać leki immunosupresyjne (przez cały okres funkcjonowania przeszczepu) w celu zapobiegania procesowi ostrego i przewlekłego odrzucania. Zaprzestanie leczenia zawsze prowadzi do utraty przeszczepu a w rezultacie zgonu zwłaszcza u biorców wątroby lub serca.

[Redacted content]

Przeszczepianie narządów jest zabiegiem ratującym życie w przypadku serca i wątroby, a w odniesieniu do nerek wydłuża przeżycie i poprawia jakość życia w stosunku do alternatywnej dializoterapii.

Wszyscy eksperci jako istotność następstw choroby lub stanu zdrowotnego określonego na początku formularza wskazali **przedwczesny zgon**.

Uzasadnienie:

[Redacted content]

Przeszczepianie narządów jest zabiegiem ratującym życie. Immunosupresja jest konieczna do zachowania czynności przeszczepu. Niewprowadzenie w/w technologii oznacza przedwczesny zgon.

2.2. Opis świadczenia opieki zdrowotnej

2.2.1. Wpływ świadczenia na stan zdrowia obywateli

Według Stanowisk eksperckich:



Wszyscy eksperci jako istotność wnioskowanej technologii medycznej wskazali

- ratująca życie i prowadząca do poprawy stanu zdrowia

Uzasadnienie:



Zabieg przeszczepienia serca lub wątroby jest zabiegiem ratującym życie, zabieg przeszczepienia nerki przedłuża życie, zapewnia jego lepszą jakość i jest w przewlekłej opiece tańszy w porównaniu z dializoterapią. Warunkiem zachowania czynności przeszczepu jest stałe, adekwatne leczenie immunosupresyjne. Takrolimus jest lekiem stosowanym w podstawowych schematach immunosupresji zapobiegających procesowi odrzucania przeszczepu. Może być kojarzony z każdą grupą leków immunosupresyjnych: glikokortykosteroidami, MPA, inhibitorami sygnału proliferacji (inhibitory mTOR).

2.2.2. Opis świadczeń alternatywnych

IMMUNOSUPRESJA U DOROSŁYCH

Przeszczepienie nerki

Standardowy schemat to schemat trójlekowy:

inhibitor kalcyneuryny + lek antyproliferacyjny + GS

Najczęściej: **Prograf(TAC)/ Advagraf(TAC)/ Neoral(CsA) + CellCept(MMF)/ Myfortic (MPS) + GS**

Jego stosowanie zapewnia roczne przeżycie przeszczepu w 90–95% i częstość epizodów ostrego odrzucania nie przekraczającą 20%.

Najczęściej stosowane schematy leczenia to połączenie **takrolimusu** z mykofenolanem mofetylu z lub bez steroidów. Rzadziej stosowana jest cyklosporyna. Ze względu na wpływ cyklosporyny na krążenie wątrobowo-jelitowe MPA ekspozycja na CellCept w schamacie z cyklosporyną jest niższa niż przy leczeniu takrolimusem.

Schematy czterolekowe wykorzystywane są u chorych większego ryzyka immunologicznego, oraz po przeszczepieniu trzustki i nerki. Stosuje się leczenie indukcyjne środkami powodującymi deplecję limfocytów (przeciwciała poliklonalne lub monoklonalne) lub środkami blokującymi receptor dla interleukiny 2 (przeciwciała monoklonalne) oraz skojarzone podawanie trzech leków:

Advagraf(TAC)/ **Prograf(TAC)**/ Neoral (CsA) + CellCept(MMF)/Myfortic(MPS) + GS

lub rzadziej

Advagraf(TAC) /**Prograf(TAC)** /Neoral + Rapamune(SRL)/ Certican(EVERL) + GS

Inne protokoły immunosupresji:

Neoral (CsA) + AZA + GS

Advagraf(TAC)/ **Prograf (TAC)** + AZA + GS

Neoral(CsA)/ **Prograf(TAC)**/ Advagraf(TAC) + Certican(EVERL) + GS z lub bez indukcji (Simulect)
Advagraf(TAC)/ **Prograf (TAC)** + Rapamune(SRL) + GS
Indukcja + Rapamune(SRL) + CellCept(MMF)/ Myfortic(MPS) + GS
Indukcja + Certican(EVERL) + CellCept(MMF)/ Myfortic(MPS) + GS

Protokoły uzupełniające:

Leczenie ze stosowaniem inhibitorów kalcyneuryny

Protokoły z bardzo szybkim lub szybkim odstawianiem steroidów Advagraf (TAC)/**Prograf (TAC)**/Neoral (CsA) + CellCept (MMF) znajdują zastosowanie u pacjentów np. z osteoporozą, cukrzycą, dzieci, osób *a priori* dobrze rokujących.

Immunosupresja bez leków hamujących podziały komórkowe. Jeśli nie można stosować CellCeptu (MMF)/Myforticu (MPS), AZA ani też Rapamune (SRL)/Certicanu (EVERL) z powodu mielotoksyczności, należy do indukcji użyć basiliximab. Stosuje się wówczas Simulect + Neoral (CsA)/**Prograf (TAC)**/Advagraf (TAC) + GS.

Leczenie z wyłączeniem inhibitorów kalcyneuryny (CNI)

W chwili obecnej nie zaleca się schematów *de novo* bez inhibitorów kalcyneuryny (KDIGO 2009, 2B). Nie należy odstawiać CNI u biorców ze stabilną czynnością nerki ze względu na zbyt wysokie ryzyko procesu ostrego odrzucania, który wpływać może negatywnie na odległą czynność przeszczepu. Na podstawie przeprowadzonych badań randomizowanych i nierandomizowanych zaleca się schematy ze zredukowaną dawką CNI.

Immunosupresja jednorodkowa (monoterapia) Neoral (CsA) lub Advagraf (TAC)/Prograf (TAC)

U osób z dobrą czynnością przeszczepionej nerki, które nigdy nie miały procesu odrzucania, z leukopenią, nietolerancją pokarmową lub ciężkimi objawami niepożądanymi innych leków można stosować monoterapię. Podejmowanie takiej decyzji wymaga jednak daleko posuniętej ostrożności.

Leczenie immunosupresyjne w szczególnych sytuacjach klinicznych:

• Leczenie immunosupresyjne w mikroangiopatii zakrzepowej (TMA)

TMA może wystąpić jako nawrót zespołu hemolityczno-mocznicowego (HUS), który miał miejsce przed transplantacją (postać rodzinna) ale częściej rozwija się *de novo*.

Wydaje się, że u pacjentów z niewydolnością nerek wywołaną HUS można zastosować w indukcji Simulect, a jako leczenie podstawowe CellCept (MMF) oraz GS. W przypadku rozwoju mikroangiopatii po transplantacji należy zredukować lub odstawić leki potencjalnie mogące wywołać TMA. Bezpieczne są GS i CellCept (MMF), Myfortic (MPS) oraz azatiopryna.

• Przewlekła dysfunkcja alloprzeszczepu nerki (CAD Chronic allograft dysfunction)

W przypadku pogarszającej się czynności nerki z rozpoznaniem hist-pat IF/ TA i/lub nefrotoksyczności CNI zalecanym postępowaniem jest redukcja lub odstawienie CNI i dołączenie leku antyproliferacyjnego: CellCept (MMF)/Myfortic (MPS) lub Rapamune (SRL)/Certican (EVERL) ewentualnie skojarzenie CellCept (MMF)/Myfortic (MPS) + Rapamune (SRL)/ Certican (EVERL).

• Pogorszenie czynności nerki z powodu przewlekłego odrzucania

W przewlekłym humoralnym odrzucaniu należy intensyfikować immunosupresję, dobre efekty opisano po konwersji leczenia na Prograf (TAC) + MMF (MMF hamuje produkcję przeciwciał).

• Nawrót kłębuszkowego zapalenia nerek lub glomerulopatia „de novo”

Dane USRDS obejmujące lata 1990–2003, w których analizowano wpływ leczenia immunosupresyjnego na utratę przeszczepu wykazały, że żaden ze stosowanych leków: cyklosporyna, **takrolimus**, prednizon, mykofenolan mofetylu, azatiopryna, sirolimus nie wpływa na ryzyko utraty przeszczepu z powodu rozwoju

glomerulopatii w nerce przeszczepionej. Nie wykazano także różnicy pomiędzy cyklosporyną a **takrolimusem** oraz MMF a azatiopryną we wpływie na utratę przeszczepu.

- **Immunosupresja u biorców przeszczepów po przebyciu choroby nowotworowej lub jej wystąpieniu *de novo***

U takich chorych należy rozważyć konwersję z Neoralu (CsA) /Advagrafu (TAC) /**Prografu (TAC)** na sirolimus/everolimus lub sirolimus/everolimus i CellCept (MMF) /Myfortic (MPS).

Immunosupresja u ciężarnej biorczyńki nerki

U ciężarnej biorczyńki nerki jako leczenie immunosupresyjne można stosować cyklosporynę A lub **takrolimus** bez lub z glikokortykosteroidami oraz azatioprynę.

Przeszczepienie wątroby

Inhibitory kalcyneuryny są nadal podstawowymi lekami, na których opiera się większość schematów leczenia immunosupresyjnego po transplantacji wątroby.

Schemat podstawowy

Prograf (takrolimus) + Prednison

- schemat podstawowy obecnie powszechnie zalecany
- także w przypadku pozapalnej marskości wątroby typu C lub B

Ponadto, choć nie we wszystkich ośrodkach, stosowane są modyfikacje schematu z udziałem leków z grupy hamujących podziały komórkowe: azatiopryna lub mykofenolanu mofetilu z uwagi na potencjalny wpływ antywirusowy wobec HCV (badania *in vitro* i jedno *in vivo* dotyczące Aza).

Schemat II

Cyklosporyna/**Takrolimus** + Azatiopryna/CellCept + Prednison

Wskazania:

- pierwotna marskość żółciowa (PBC)
- pierwotne stwardniające zapalenie dróg żółciowych (PSC)
- autoimmunologiczne zapalenie wątroby (AIH)

Schemat po transplantacji wątroby ze wskazań onkologicznych

Schemat podstawowej immunosupresji powinien uwzględniać leki immunosupresyjne o potencjale antyproliferacyjnym jak np. CellCept lub onkostatycznym jak sirolimus lub everolimus.

Leczenie immunosupresyjne w szczególnych sytuacjach klinicznych:

- **Niewydolność nerek**

U biorców z niewydolnością nerek zalecane są schematy leczenia immunosupresyjnego z zastosowaniem przeciwciał antytymocytarnych i antylimfocytarnych podawanych w okresie indukcji immunosupresji, umożliwiające odroczenie rozpoczęcia leczenia inhibitorami kalcyneuryny lub odroczenie i redukcję dawki inhibitora kalcyneuryny

- **Choroby układu krążenia:**

Wybór schematu leczenia w oparciu o **Prograf (TAC)**, stosowanie schematów opartych na mykofenolanie mofetilu lub azatioprynie oraz możliwie niskich dawkach lub szybko odstawianych glikokortykosteroidach

- **Zaburzenia metaboliczne**

zaburzenia lipidowe – zalecane są leki o obojętnym profilu metabolicznym np. azatiopryna, mykofenolan mofetilu, redukcja dawki lub **odstawienie stosowanych inhibitorów kalcyneuryny** oraz glikokortykoidów, o ile to możliwe

zaburzenia węglowodanowe – zalecane schematy leczenia o najmniejszym wpływie diabetogennym np. z ograniczeniem lub unikaniem skojarzenia glikokortykosteroidów i **takrolimusu**. Do rozważenia też skojarzenie leków cyklosporyna i mykofenolan mofetilu lub **takrolimus** i mykofenolan mofetilu

osteoporoza – redukcja lub odstawienie glikokortykosteroidów, modyfikacja dawki inhibitorów kalcyneuryny (...). Preferowane powinny być leki pozbawione negatywnego wpływu na metabolizm tkanki kostnej: azatiopryna, mykofenolan mofetylu, rapamycyna.

Przeszczepienie serca

Podstawowy schemat immunosupresji składa się z inhibitora kalcyneuryny (coraz częściej **takrolimus** zamiast cyklosporyny), pochodnych kwasu mykofenolowego i steroidów. Leczenie indukcyjne stosowane jest u chorych z niewydolnością nerek w celu opóźnienia podawania inhibitora kalcyneuryny lub podawania go w zredukowanej dawce.

Leczenia immunosupresyjne pacjentów po transplantacji serca jest oparte na terapii trójskładnikowej i składa się z inhibitora kalcyneuryny (cyklosporyna-A lub **takrolimus**), leku hamującego proliferację limfocytów (mykofenolan mofetylu lub azatiopryna) oraz glikokortykosteroidu. W okresie okołoperacyjnym u prawie połowy chorych dodatkowo stosuje się indukcję przeciwciałami, wynika to jednak raczej z doświadczenia poszczególnych ośrodków transplantacyjnych, niż z indywidualnych wskazań do ich podania u wybranych pacjentów.

IMMUNOSUPRESJA U DZIECI

Przeszczepienie nerki

Istnieją pewne odrębności w zakresie metabolizmu, tolerancji i występowania objawów niepożądanych immunosupresji u dzieci, zwłaszcza poniżej 5 roku życia.

Immunosupresja u dzieci po transplantacji nerki, podobnie jak u chorych dorosłych, jest dobierana do wskazań i czynników ryzyka. Przy pierwszorazowym przeszczepieniu, dobrym doborze tkankowym i dobrej jakości pobranego narządu można stosować „tradycyjną” immunosupresję trójlekową, zawierającą cyklosporynę, azatioprynę i prednizon (CsA+AZA+Pred), niemniej wiele danych wskazuje na fakt, iż zamiana AZA na mykofenolan mofetylu (MMF) zmniejsza ryzyko ostrego odrzucenia i poprawia odległe rokowanie co do utrzymania czynności przeszczepu.

Stosunkowo najmniej doświadczeń o charakterze *evidence-based medicine* zebrano na temat stosowania syrolimusu (jako podstawowej immunosupresji) u dzieci. Lek jest na ogół wybierany „wtórnie”, celem uniknięcia lub zmniejszenia ekspozycji na inhibitory kalcyneuryny u dzieci wykazujących nietolerancję lub zagrożonych swoistymi powikłaniami tych leków.

Dobór immunosupresji ze względu na ryzyko immunologiczne odrzucenia przeszczepionego narządu:

Niskie ryzyko: CsA/TAC + AZA + Pred

Podwyższone ryzyko: CsA/TAC + MMF + Pred

Znacznie podwyższone ryzyko: anty-ILR-2 + TAC + MMF + Pred

Ze względu na powikłania steroidoterapii u dzieci po transplantacji nerki, m.in. zahamowanie tempa wzrostu i niskorosłość, stosuje się również schematy z wycofaniem/unikaniem steroidów

Przeszczepienie wątroby

Podstawą immunosupresji po transplantacji wątroby u dzieci są inhibitory kalcyneuryny: **takrolimus** lub cyklosporyna. **Takrolimus jest dziś tzw. złotym standardem w leczeniu immunosupresyjnym dzieci po transplantacji wątroby.** Tradycyjnie wraz z takrolimusem stosuje się kortykosteroidy, jakkolwiek coraz więcej ośrodków zaleca obecnie ich bardzo wczesną redukcję (...), odstawienie po okresie 3–6 miesięcy od transplantacji, albo wręcz rezygnację z podawania kortykosteroidów w ogóle, przy czym w tych sytuacjach zwykle zaleca się indukację immunosupresji przeciwciałami anty-IL2 lub podawanie **takrolimusu** w zestawieniu z mykofenolanem mofetylu przez okres kilku miesięcy. Obecnie praktycznie nie ma wskazań do stosowania azatiopryny u dzieci.

Immunosupresja po przeszczepieniu wątroby u biorcy z niewydolnością na tle chorób autoimmunologicznych (autoimmunologiczne zapalenie wątroby, stwardniające zapalenie dróg żółciowych,

pierwotna marskość żółciowa), powinna zawierać kortykosteroidy oraz leki antyproliferacyjne (MMF). Z upływem czasu (6–12 miesięcy) można zrezygnować z jednego z tych leków.

Wczesne ograniczanie immunosupresji, docelowo monoterapia, wskazane są u biorców zakażonych wirusem C, u których zawsze dochodzi do nawrotu choroby. Chociaż istnieją doniesienia o działaniu hamującym replikację wirusa WZW C przez cyklosporynę oraz MMF, to jednak nie stwierdza się różnic w odległych wynikach transplantacji zależnych od zastosowanego schematu immunosupresji. O nasileniu nawrotu choroby w tej grupie biorców wydaje się decydować skumulowana siła immunosupresji oraz łączna dawka kortykosteroidów.

SKUTECZNOŚĆ LEKÓW IMMUNOSUPRESYJNYCH

Najczęstszym miernikiem aktywności immunosupresji w badaniach klinicznych jest liczba, czas wystąpienia i ciężkość (steroidooporność) epizodów ostrego odrzucenia potwierdzonego biopsją narządu.

Przeszczepienie nerki

Skuteczność leków immunosupresyjnych stosowanych w połączeniu z GS w zapobieganiu ostrego odrzucenia (terapia dwulekowa) w czasie pierwszych 6 miesięcy można przedstawić następująco:

TAC > CsA > RAPA = EVERL = MMF/MPS > AZA

Nie dotyczy to innych możliwych skojarzeń tych leków ze sobą

Przeszczepienie serca

Ponieważ istnieje ograniczona liczba prospektywnych badań randomizowanych, niekiedy trudno jest obiektywnie określić korzyści płynące z zastosowania poszczególnych leków. (...) Największe rejestry chorych po transplantacji serca nie wykazują by jakiegokolwiek schemat leczenia immunosupresyjnego wydłużał przeżycie, jednak przewaga taka jest ewidentna w przypadku pacjentów u których nie stwierdzono epizodu istotnego odrzucenia w pierwszym roku po transplantacji.

Źródło: Polskie Towarzystwo Transplantacyjne. Durlik M, Rowiński W (red.): Zalecenia dotyczące leczenia immunosupresyjnego po przeszczepieniu narządów unaczynionych. 2010 - załącznik AW-8

2.2.3. Liczebność populacji wnioskowanej

Według stanowisk eksperckich:

Stanowisko [REDACTED]

W Polsce wykonano w 2010 roku 999 transplantacji nerek, 217 transplantacji wątroby, 79 transplantacji serca a przez 11 miesięcy 2011 roku – 895 nerek, 249 wątrób i 68 serc (Poltransplant). Roczna utrata przeszczepu wynosi 3%-5%. Czyli co roku będzie przybywało około 1300-1500 nowych biorców przeszczepów, z których około 80% otrzyma de novo Prograf. Szacuje się, że w Polsce żyje z czynnym przeszczepem około 12 000 biorców nerki, wątroby, serca. Szacuję, że ponad 60% leczonych jest takrolimusem (dane Poradni Transplantacyjnej Instytutu Transplantologii WUM, pod opieką której jest ponad 3000 biorców nerki i wątroby). Populacja biorców aktualnie leczona de novo w większym odsetku otrzymuje Prograf niż populacja, u której wykonano transplantacje przed 10-20 laty (wówczas stosowano cyklosporynę). Prograf jest wskazany w podstawowych schematach immunosupresji u biorców nerki, wątroby, serca (około 1000 nowych biorców w danym roku kalendarzowym).

Stanowisko [REDACTED]

Według danych Poltransplantu w Polsce przeprowadzono w ubiegłym roku (2010) 999 przeszczepów nerek, 217 przeszczepów wątroby i 79 przeszczepów serca. Szacuje się, że w naszym Kraju żyje z przeszczepionym narządem ponad 12 tysięcy osób i liczba ta będzie wzrastała rocznie o 1300 – 1500 chorych.

Według danych POLTRASPLANTu:

Tabela 1. Statystyka przeszczepów w latach 2009 i 2010.

Statystyka przeszczepiania narządów od zmarłych dawców w latach:		
	2009	2010
Nerka	762	949
Nerka i trzustka	20	20
Wątroba	214	217
Serce	71	79
Płuco	10	12
Statystyka przeszczepiania narządów pobranych od żywych dawców		
Nerka	bd	50
wątroba	bd	20

Źródło: <http://www.poltransplant.org.pl/statystyka>

Tabela 2. Lista osób oczekujących na przeszczepienie narządu w latach 2009 i 2010.

Miesiąc	Liczba oczekujących na przeszczepienie nerki w latach:	
	2009	2010
Styczeń**	1501	1171*
Luty**	1512	1172*
Marzec**	1532	1188
Kwiecień**	1544	1234
Maj**	1553	1292
Czerwiec**	1574	1306
Lipiec**	1577	1341
Sierpień**	1604	1331
Wrzesień**	1636	1391
Październik**	1711	1409
Listopad**	1731	1390
Grudzień**	1768	1458

*Osoby zgłoszone do krajowej listy osób oczekujących na przeszczepienie po zakwalifikowaniu do przeszczepienia w Ośrodku Kwalifikacyjnym

**Oczekujących ostatniego dnia miesiąca

Źródło: <http://www.poltransplant.org.pl/statystyka>

Według wytycznych PTT 2010:

Wg danych USRDS 2009 w USA **takrolimus** otrzymuje 85% biorców **nerki**, cyklosporynę 10%, MMF - 75%, MPS - 16%. Schemat **takrolimus**+MPA+GS stosowany jest u 51,4% biorców, **takrolimus**+MMF/MPS (bez GS) u 27,6% pacjentów.

Dane z raportów NAPRTCS (*North American Pediatric Renal Transplant Cooperative Study*) potwierdzają **dominację takrolimusu** i mykofenolanu mofetylu oraz niewielki udział cyklosporyny, azatiopryny i sirolimusu w podstawowej immunosupresji u **dzieci po transplantacji nerki**.

2.3. Interwencje wnioskowane i komparatory

2.3.1. Interwencje

Prograf®

- **Substancja chemiczna:** takrolimus
- **Postać farmaceutyczna i zarejestrowane dawki:**
(Rp): kapsułki, twarde: 0,5 mg, 1mg, 5 mg;
(Lz): koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji: 5 mg/ml
- **Grupa farmakoterapeutyczna:** inhibitory kalcyneuryny, kod ATC: L04AD02

Mechanizm działania

Przedstawione poniżej zalecenia dotyczące dawek początkowych należy traktować wyłącznie jako wskazówkę. Dawkowanie produktu Prograf należy początkowo ustalać indywidualnie na podstawie klinicznej oceny odrzucania i tolerowania przeszczepu oraz monitorowania stężenia leku we krwi.

Profilaktyka odrzucania przeszczepu – dorośli

Przeszczepienie nerki lub wątroby

Doustne leczenie produktem Prograf należy rozpocząć od dawki: przeszczepienie nerki - 0,20 mg/kg mc/dobę do 0,30 mg/kg mc/dobę, przeszczepienie wątroby - 0,10 mg/kg mc/dobę do 0,20 mg/kg mc/dobę, podawanej w dwóch dawkach podzielonych (np. rano i wieczorem). Podawanie należy rozpocząć: przeszczepienie nerki - w ciągu 24 godzin po zakończeniu zabiegu chirurgicznego, przeszczepienie wątroby - po ok. 12 godzinach od zakończenia zabiegu chirurgicznego.

Jeśli kliniczny stan pacjenta nie pozwala na doustne podawanie dawki, należy rozpocząć dożylnie podawanie takrolimusu w dawce: przeszczepienie nerki - 0,05 mg/kg mc/dobę do 0,10 mg/kg mc/dobę, przeszczepienie wątroby - 0,01 mg/kg mc/dobę do 0,05 mg/kg mc/dobę, we wlewie ciągłym trwającym 24 godziny.

Przeszczepienie serca

Prograf można stosować jednocześnie z indukcją przeciwciałami (co pozwala na późniejsze rozpoczęcie leczenia produktem leczniczym Prograf lub, alternatywnie, u stabilnych klinicznie pacjentów bez indukcji przeciwciałami).

Po indukcji przeciwciałami doustne leczenie produktem Prograf należy rozpocząć od dawki 0,075 mg/kg mc/dobę podawanej w dwóch dawkach podzielonych (np. rano i wieczorem). Podawanie należy rozpocząć w ciągu 5 dni po zakończeniu zabiegu chirurgicznego, niezwłocznie po ustabilizowaniu stanu klinicznego pacjenta. Jeśli kliniczny stan pacjenta nie pozwala na doustne podawanie dawki, należy rozpocząć dożylnie podawanie w dawce 0,01 mg/kg mc/dobę do 0,02 mg/kg mc/dobę, we wlewie ciągłym trwającym 24 godziny. Opublikowano także inny schemat dawkowania, który polega na podawaniu takrolimusu doustnie w ciągu 12 godzin po zabiegu przeszczepienia. Ten schemat stosowano jedynie u pacjentów, u których nie stwierdzano niewydolności narządu (np. niewydolności nerek). W tym przypadku stosowano początkową dawkę takrolimusu wynoszącą od 2 mg/dobę do 4 mg/dobę, podając jednocześnie mykofenolan mofetylu i kortykosteroidy lub syrolimus i kortykosteroidy.

Profilaktyka odrzucania przeszczepu - dzieci

Przeszczepienie nerki lub wątroby

Początkową dawkę doustną 0,30 mg/kg mc/dobę należy podać w dwóch dawkach podzielonych (np. rano i wieczorem). Jeśli kliniczny stan pacjenta nie pozwala na doustne podawanie dawki, początkową dawkę: przeszczepienie nerki - 0,075 mg/kg mc/dobę do 0,100 mg/kg mc/dobę, przeszczepienie wątroby - 0,05 mg/kg mc/dobę, należy podawać w ciągłym wlewie dożylnym przez 24 godziny.

Przeszczepienie serca

Po przeszczepieniu serca u dzieci, produkt Prograf stosowano z indukcją przeciwciałami lub bez. U pacjentów bez indukcji przeciwciałami, jeśli leczenie produktem Prograf rozpoczyna się od dożylnego

podawania leku, zalecana dawka początkowa wynosi 0,03 mg/kg mc/dobę do 0,05 mg/kg mc/dobę w ciągłym wlewie przez 24 godziny, aż do osiągnięcia stężenia takrolimusu w pełnej krwi, wynoszącego od 15 ng/ml do 25 ng/ml. Należy zmienić drogę podania na podanie doustne, gdy tylko jest to możliwe z klinicznego punktu widzenia. Pierwsza dawka stosowana w leczeniu doustnym powinna wynosić 0,30 mg/kg mc/dobę, a podawanie należy rozpocząć od 8 do 12 godzin po zaprzestaniu wlewu dożylnego.

Po indukcji przeciwciałami, gdy podawanie produktu Prograf rozpoczyna się doustnie, zalecana dawka początkowa wynosi 0,10 mg/kg mc/dobę do 0,30 mg/kg mc/dobę, w dwóch dawkach podzielonych (np. rano i wieczorem).

Leczenie odrzucania przeszczepu - dorośli i dzieci

W epizodach odrzucania stosowano zwiększone dawki produktu Prograf, uzupełniające leczenie kortykosteroidami oraz wprowadzono krótkotrwale podawanie przeciwciał mono-/poliklonalnych. W razie stwierdzenia objawów działania toksycznego (np. nasilenie działań niepożądanych, może być konieczne zmniejszenie dawki produktu Prograf.

W przypadku zmiany leczenia innymi lekami immunosupresyjnymi na stosowanie produktu Prograf, leczenie należy rozpocząć od doustnej dawki początkowej zalecanej w immunosupresji pierwotnej.

Źródło:

ChPL

Obwieszczenie Prezesa URPLW MiPB z dnia 31 marca 2011 r. w sprawie ogłoszenia Urzędowego Wykazu Produktów Leczniczych Dopuszczonych do Obrotu na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej <http://www.mz.gov.pl/wwwmz/index?mr=b4&ms=631&ml=pl&mi=631&mx=0&ma=17531>

biuletyny URPLW MiPB: <http://bip.urpl.gov.pl/produkty-lecznicze/biuletyny-2011-1>

2.3.1.1. Zagadnienia rejestracyjne

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu:

Prograf 1 mg, kapsułki twarde; Prograf 5 mg, kapsułki twarde oraz Prograf koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji 5 mg/ml – 20.10.1999 r.

Prograf 0,5 mg, kapsułki twarde – 30.04.2004 r.

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: wszystkie preparaty - 25.06.2008 r.

Źródło: ChPL

2.3.1.2. Wskazania zarejestrowane

Profilaktyka odrzucania przeszczepu u biorców allogenicznych przeszczepów wątroby, nerki lub serca.

Leczenie w przypadkach odrzucania przeszczepu allogenicznego, opornych na terapię innymi immunosupresyjnymi produktami leczniczymi

Źródło: ChPL

2.3.1.3. Wskazania, których dotyczy wniosek

Profilaktyka odrzucenia przeszczepu u biorców allogenicznych przeszczepów nerek, wątroby lub serca oraz leczenie w przypadkach odrzucenia przeszczepu allogenicznego opornego na terapię innymi immunosupresyjnymi produktami leczniczymi przy wykorzystaniu produktu leczniczego takrolimus (Prograf®)

2.3.1.4. Wskazania, w których stosowanie technologii jest akceptowalne klinicznie

Stanowisko

(...) Prograf jest wskazany w podstawowych schematach immunosupresji u biorców nerki, wątroby, serca (około 1000 nowych biorców w danym roku kalendarzowym). Jest również wskazany w sytuacjach konieczności intensyfikacji leczenia immunosupresyjnego, sytuacjach ostrego odrzucania przeszczepu lub przewlekłego odrzucania przeszczepu (zwłaszcza humoralnego). Stosowany jest w schematach z ograniczaniem glikokortykosteroidów (ze względu na działania niepożądane tych leków).

Stanowisko

Według danych Poltransplantu w Polsce przeprowadzono w ubiegłym roku (2010) 999 przeszczepów nerek, 217 przeszczepów wątroby i 79 przeszczepów serca. Szacuje się, że w naszym Kraju żyje z przeszczepionym narządem ponad 12 tysięcy osób i liczba ta będzie wzrastała rocznie o 1300 – 1500 chorych.

Stanowisko

Przeszczepianie narządów jamy brzusznej i klatki piersiowej. Dane z piśmiennictwa znajdują się w Zaleceniach Polskiego Towarzystwa Transplantacyjnego

2.3.1.5. Dotychczasowe postępowanie administracyjne w Polsce z technologią wnioskowaną

Preparat Prograf® (takrolimus) jest finansowany ze środków publicznych w Polsce dla we wskazaniu stan po przeszczepie narządów unaczynionych bądź szpiku w ramach grupy limitowej: 139.0, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - leki immunosupresyjne - inhibitory kalcyneuryny – takrolimus, poziom odpłatności ryczałt.

Źródło: Załączniki do Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 29 grudnia 2011 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 stycznia 2012 r. <http://www.mz.gov.pl/wwwmz/index?mr=q491&ms=383&ml=pl&mi=383&mx=0&mt=&my=419&ma=19077>

2.3.2. Komparatory

Leki immunosupresyjne dostępne w Polsce

1. Leki hamujące produkcję cytokin biorących udział w aktywacji komórek i ich klonalnej ekspansji.
 - inhibitory kalcyneuryny (CNI): cyklosporyna (CsA) – Neoral, **takrolimus (TAC) – Prograf**, takrolimus o przedłużonym uwalnianiu – Advagraf;
 - wczesne inhibitory sygnału proliferacji PSIs (inhibitory mTOR): sirolimus (SRL) - Rapamune, everolimus (EVERL) – Certican;
 - glikokortykosteroidy (GS): prednizon – Encorton, prednizolon – Fenicort, Solupred, metylprednizolon (MP) – Solumedrol, Medrol, Metypred;
2. Leki hamujące podziały komórkowe.
 - nieselektywne – azatiopryna (AZA) – Imuran;
 - selektywne – mykofenolan mofetylu (MMF) – CellCept, mykofenolan sodu (MPS) – Myfortic;
3. Preparaty biologiczne.
 - Powodujące deplecję limfocytów
 - Przeciwciała poliklonalne – globuliny antytymocytarne lub antylimfocytarne - ATG Fresenius S, Thymoglobulin - Genzyme;
 - Przeciwciała monoklonalne
 - ✓ anty-CD3 – OKT3 (mysie) /tylko w imporcie docelowym/
 - ✓ anty-CD52 (IL-2R) skierowane przeciwko łańcuchowi alfa receptora dla interleukiny-2
 - Nie powodujące deplecji limfocytów
 - anty-CD25 (IL-2RA) skierowane przeciwko łańcuchowi alfa receptora dla interleukiny-2: basiliximab – Simulect;

- antyCD20: rituximab - Rituxan, MabThera (niezarejestrowany w Polsce do stosowania w transplantologii);

4. Leki i procedury ponadstandardowe.

- ludzkie globuliny poliwalentne;
- plazmafereza, immunoadsorpcja;

Źródło: *Polskie Towarzystwo Transplantacyjne. Durlik M, Rowiński W (red.): Zalecenia dotyczące leczenia immunosupresyjnego po przeszczepieniu narządów unaczynionych. 2010*

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

Stanowisko

Standardowy schemat immunosupresji po przeszczepieniu nerki, wątroby i serca obejmuje 3 leki immunosupresyjne (o różnym mechanizmie działania) w połączeniu lub bez z leczeniem indukcyjnym.

Najczęściej jest to: inhibitor kalcyneuryny (cyklosporyna A lub takrolimus) + lek antyproliferacyjny (mykofenolan mofetylu MMF lub mykofenolan sodu MPS)+ glikokortykosteroidy.

Zamiast MMF/MPS w schemacie immunosupresji w skojarzeniu z inhibitorem kalcyneuryny mogą być stosowane inhibitory sygnału proliferacji (inhibitory mTOR)- sirolimus lub everolimus.

Możliwe jest także kojarzenie MMF/MPS z inhibitorami mTOR + glikokortykosteroidy

W późniejszym okresie po transplantacji dokonywane są modyfikacje leczenia immunosupresyjnego (indywidualizacja) w zależności od czynności przeszczepu i występujących powikłań u biorcy. U części pacjentów odstawiany jest jeden z leków (wówczas pacjent otrzymuje schemat dwulekowy) lub dokonuje się zamiany leczenia. Bardzo rzadko, w pojedynczych przypadkach stosuje się monoterapię takrolimusem (raczej u biorców wątroby, która jest mniej immunogenna niż serce czy nerka).

Stanowisko

Schematy leczenia immunosupresyjnego u chorych po przeszczepieniu narządu obejmują stosowanie łącznie leków z inhibitorów kalcyneuryny, inhibitorów TOR, mykofenolanów i steroidów

Stanowisko

Tacrolimus w bieżącej praktyce transplantacyjnej zastąpił u 80% biorców przeszczepów narządowych cyklosporynę.

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

Stanowisko

W chwili obecnej nie ma dostępnej technologii medycznej, którą można zastąpić Prograf. Alternatywnym lekiem jest takrolimus o przedłużonym uwalnianiu (Advagraf), w praktyce i Prograf i Advagraf są takrolimusem, czyli mają taki sam mechanizm działania.

Cyklosporyna w rzeczywistej praktyce medycznej nie może zastąpić takrolimusa (patrz punkt 1.)

Po 10 latach przerwy został zarejestrowany w 2011 roku nowy lek immunosupresyjny, o odmiennym mechanizmie działania immunosupresyjnego, który ma być alternatywą dla nefrotoksycznych inhibitorów kalcyneuryny – inhibitor ko stymulacji- belatacept (Nulojix, BMS). Nie jest on jeszcze w Polsce dostępny a jego rozpowszechnienie w transplantologii jest jeszcze kwestią przyszłości.

Stanowisko [REDACTED]

Nie ma możliwości zastąpienia tacrolimusu. Leczenie immunosupresyjne u chorych po przeszczepieniu narządu musi być indywidualizowane w zależności od sytuacji klinicznej

Stanowisko [REDACTED]

Trudno mówić o zastępowaniu technologii, skoro mykofenolan mofetylu już obecnie jest najczęściej stosowanym u biorców przeszczepów narządowych w Polsce i na świecie lekiem antyproliferacyjnym.

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

Stanowisko [REDACTED]

Lekiem tańszym jest cyklosporyna A, starszy inhibitor kalcyneuryny. Częstość procesu ostrego odrzucania jest wyższa przy stosowaniu CsA. Proces ostrego odrzucania, jeśli wystąpi jest czynnikiem ryzyka późnej utraty przeszczepu. CsA może być stosowana u chorych niskiego ryzyka immunologicznego, jednak u chorych podwyższonego i dużego ryzyka wskazany jest takrolimus.

Stanowisko [REDACTED]

Koszt leczenia nie może stanowić żadnego argumentu w przypadku leczenia chorych po przeszczepieniu narządu

Stanowisko [REDACTED]

Jak podano u 80% biorców przeszczepów narządowych Tacrolimus zastąpił w programach immunosupresji cyklosporynę

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

Stanowisko [REDACTED]

Najskuteczniejszą technologią jest schemat : takrolimus+ MMF/MPS+ glikokortykosteroidy+ indukcja
Nie ma dostępnego alternatywnego schematu leczenia immunosupresyjnego, liczba leków immunosupresyjnych jest ograniczona, dysponujemy: takrolimus, cyklosporyna, MMF, MPS, sirolimus, everolimus, azatiopryna i tylko te leki kojarzone są ze sobą.

Stanowisko [REDACTED]

Skuteczność stosowanego schematu zależy od sytuacji klinicznej Nie ma jednej, najskuteczniejszej technologii w przypadku leczenia immunosupresyjnego po przeszczepieniu narządów

Stanowisko [REDACTED]

Ze względu na siłę działania immunosupresyjnego Tacrolimus jest najskuteczniejszym preparatem immunosupresyjnym w narządowej transplantologii.

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

Stanowisko

Zalecany schemat to: inhibitor kalcyneuryny (takrolimus ewentualnie cyklosporyna A) + MPA (MMF/MPS)+ glikokortkosteroidy+ indukcja (bazyliksymab lub Thymoglobulin lub ATG).

1. KDIGO Clinical Practice Guideline for Care of Kidney Transplant Recipients. Am J Transplant 2009, 9, supplement 3.
2. Zalecenia dotyczące leczenia immunosupresyjnego po przeszczepieniu narządów unaczynionych. Opracowane przez: Polskie towarzystwo Transplantacyjne, Krajowa Rada transplantacyjną i Konsultanta Krajowego w dziedzinie transplantologii klinicznej. Redakcja: M.Durlik i W. Rowiński. Warszawa 2010.
3. Costanzo MR, et al.; International Society of Heart and Lung Transplantation Guidelines. The International Society of Heart and Lung Transplantation Guidelines for the care of heart transplant recipients. J Heart Lung Transplant. 2010 Aug;29(8):914-56

Stanowisko

Rekomendacje PTT i KDIGO poddane zostały przy ocenie mykofenolanów

Stanowisko

Tacrolimus w połączeniu z mykofenolanami mofetilu i sodu, prednizonem oraz simulectem jest najbardziej rekomendowanym programem immunosupresji

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

Tabela 3. Interwencje podlegające wcześniej ocenie w AOTM, które wiążą się merytorycznie z dokonywaną oceną.

Data i nr stanowiska/rekomendacji	Preparat	Wskazanie	Rekomendacja
Stanowisko Rady Konsultacyjnej nr 105/2011 z dnia 5 grudnia 2011 r.	ewerolimus (Certican®)	Profilaktyka odrzucenia narządu u dorosłych biorców allogenicznych przeszczepów nerek lub serca, u których istnieje małe lub umiarkowane ryzyko immunologiczne odrzucenia	Rada Konsultacyjna uważa za zasadne pozostawienie dotychczasowego sposobu finansowania świadczenia gwarantowanego „Profilaktyka odrzucenia narządu u dorosłych biorców alogenicznych przeszczepów nerek lub serca, u których istnieje małe lub umiarkowane ryzyko immunologiczne odrzucenia, przy wykorzystaniu produktów leczniczych zawierających substancje czynną ewerolimus (Certican®)” oraz utworzenie wspólnej grupy limitowej dla inhibitorów mTOR.
Stanowisko Rady Konsultacyjnej nr 104/2011 z dnia 5 grudnia 2011 r.	mykofenolan sodu (Myfortic®)	Profilaktyka ostrego odrzucenia przeszczepu u dorosłych pacjentów, którzy otrzymali allogeniczny przeszczep nerki	Rada Konsultacyjna uważa za zasadne pozostawienie dotychczasowego sposobu finansowania świadczenia gwarantowanego „Profilaktyka ostrego odrzucenia przeszczepu u dorosłych pacjentów, którzy otrzymali allogeniczny przeszczep nerki przy wykorzystaniu produktu leczniczego acidum mycophenolicum (Myfortic®)” oraz utworzenie wspólnej grupy limitowej dla mykofenolanów.

Data i nr stanowiska/ rekomendacji	Preparat	Wskazanie	Rekomendacja
Stanowisko Rady Konsultacyjnej nr 102/2011 z dnia 21 listopada 2011 r.	syrolimus (Rapamune®)	profilaktyka odrzucenia przeszczepu u dorosłych biorców allogenicznych przeszczepów nerek, obciążonych małym lub umiarkowanym ryzykiem immunologicznym odrzucenia	Rada Konsultacyjna uważa za zasadne utrzymanie sposobu finansowania świadczenia gwarantowanego „Profilaktyka odrzucenia przeszczepu u dorosłych biorców allogenicznych przeszczepów nerek, obciążonych małym lub umiarkowanym ryzykiem immunologicznym odrzucenia, przy wykorzystaniu produktów leczniczych zawierających substancję czynną syrolimus (Rapamune®)” oraz wprowadzenie proponowanych przez Radę nowych grup limitowych.
Stanowisko Rady Konsultacyjnej nr 101/2011 z dnia 21 listopada 2011 r.	mykofenolan mofetylu (m.in. CellCept®)	profilaktyka ostrego odrzucenia przeszczepu u pacjentów, którzy otrzymali allogeniczny przeszczep nerki, serca lub wątroby	Rada Konsultacyjna uważa za zasadne utrzymanie sposobu finansowania świadczenia gwarantowanego „Profilaktyka ostrego odrzucenia przeszczepu u pacjentów, którzy otrzymali allogeniczny przeszczep nerki, serca lub wątroby, przy wykorzystaniu produktów leczniczych zawierających substancję czynną mofetili mycophenolas (m.in. CellCept®)” oraz wprowadzenie proponowanych przez Radę nowych grup limitowych.

<http://www.aotm.gov.pl/index.php?id=141>

3. Opinie ekspertów

Stanowisko

- **Technologia powinna być finansowana ze środków publicznych:**

Takrolimus jest podstawowym lekiem stosowanych w schematach leczenia immunosupresyjnego u dorosłych biorców nerki, wątroby, serca. Jest inhibitorem kalcyneuryny wprowadzonym do transplantologii w połowie lat 90-tych (1994). W ciągu kilkunastu lat takrolimus stopniowo zastąpił starszy lek z tej samej grupy-cyklosporynę i stał się najczęściej stosowanym lekiem immunosupresyjnym u biorców nerki, wątroby i serca. Obecnie około 80%- 85% biorców de novo otrzymuje takrolimus w skojarzeniu z MMF/MPS z lub bez steroidów. Prograf można także kojarzyć z inhibitorami kinazy mTOR (zamiast MPA). W wytycznych KDIGO 2009 (Kidney Disease Improving Global Outcomes) zaleca się aby lekiem pierwszego wyboru u biorców nerki był takrolimus, gdyż zmniejsza on częstość występowania procesu ostrego odrzucenia przeszczepu w pierwszym roku po transplantacji. Jest również lekiem z wyboru u większości biorców wątroby i serca. Jako silny lek immunosupresyjny zalecany jest u biorców podwyższonego ryzyka immunologicznego (kolejne transplantacje, chorzy wysokoimmunizowani). W skojarzeniu z MMF jest zalecany w zapobieganiu i leczeniu procesu odrzucenia zależnego od przeciwciał (humoralnego). W poprzedniej dekadzie stał się podstawowym lekiem stosowanym w schematach z ograniczaniem glikokortykosteroidów (w skojarzeniu z leczeniem indukcyjnym). Badania kliniczne wykazały także, że w skojarzeniu z MMF, steroidami i leczeniem indukcyjnym można stosować zredukowane dawki takrolimusa (mniejsza nefrotoksyczność i mniej innych działań niepożądanych) z zachowaniem skuteczności (niska częstość procesu odrzucania i GFR lepszy w porównaniu z leczonymi cyklosporyną).

Przeszczepianie narządów jest zabiegiem ratującym życie, a skuteczna immunosupresja jest niezbędna do zachowania jak najdłużej dobrej czynności przeszczepu. Utrata przeszczepu z powodu ostrego lub przewlekłego odrzucania u biorców serca lub wątroby często oznacza zgon a u biorców nerki powrót do leczenia dializami. Osoby oczekujące na kolejną transplantację zwiększają zapotrzebowanie na narządy.

- **Technologia nie powinna być finansowana ze środków publicznych:**

Trudno znaleźć argumenty przeciwko finansowaniu terapii lekiem Prograf. Jeżeli leczenie immunosupresyjne nie byłoby dostępne dla biorców przeszczepów, to nie należałoby wykonywać zabiegów transplantacji. Prograf jest lekiem powszechnie stosowanym o sprawdzonej skuteczności i bezpieczeństwie.

- **Stanowisko własne:**

Uważam, że Prograf powinien być finansowany ze środków publicznych, jest podstawowym lekiem immunosupresyjnym, o sprawdzonej skuteczności i bezpieczeństwie. Podawany jest u ponad 80% biorców nerki, serca, wątroby w skojarzeniu z MMF/MPS i glikokortykosteroidami. Obecnie schemat: takrolimus+MMF+ glikokortykosteroidy zapewnia najlepszą przeżywalność pacjentów i przeszczepów. (Badanie „Symphony”, publikacja Guerra G. i wsp.).

Uważam, że nie należy łączyć takrolimusa i cyklosporyny w jedną grupę limitową inhibitorów kalcyneuryny. Są to dwie zupełnie odmienne cząsteczki, wprowadzając obie hamują interleukinę 2 ale mają inne odmienne mechanizmy działania na wewnątrzkomórkowe szlaki aktywacji i cechują się odmiennym profilem działań niepożądanych. Cyklosporyna stosowana może być u chorych niskiego ryzyka immunologicznego, u chorych podwyższonego i dużego ryzyka immunologicznego należy stosować takrolimus. Cyklosporyna A wiążąc się z cyklofiliną A hamuje kalcyneurynę co powoduje supresję promotora genu dla IL-2, głównej cytokiny biorącej udział w aktywacji limfocytów. Takrolimus wiąże się wewnątrzkomórkowo z receptorem o wysokim powinowactwie, którym jest immunofilina - FK-BP-12 (białko wiążące FK506), co bezpośrednio hamuje transkrypcję genów dla IL-2, W grupie osób leczonych takrolimusem rzadziej występuje neurotoksyczność (obecnie stosuje się zredukowane dawki leku), nadciśnienie tętnicze, hiperlipidemia, hiperurikemia, częściej cukrzyca potransplantacyjna.

Stanowisko

- **Technologia powinna być finansowana ze środków publicznych:**

Tacrolimus, należący do grupy inhibitorów kalcyneuryny, jest jednym z dwu podstawowych leków o działaniu immunosupresyjnym, który stosowany jest po przeszczepieniu narządów jamy brzusznej (wątroby, nerek, trzustki, jelit) oraz klatki piersiowej (serca., płuca). w skojarzeniu z preparatami mykofenolanów i steroidami. Drugim preparatem tej grupy jest cyklosporyna. Ze względu na konieczność indywidualizacji immunosupresji nie mogą one znajdować się w tej samej grupie limitowej mimo analogicznego mechanizmu działania. Wynika to z odmiennych działań ubocznych (wpływ na układ krążenia, gospodarkę węglowodanową i przemianę tłuszczów)

Zarówno takrolimus jak i cyklosporyna pozwalają na osiągnięcie porównywalnego przeżycia pacjentów czynnym przeszczepem nerki przez co najmniej pięć lat. To jednak przy wyborze należy kierować się zapobieganiem objawom niepożądanym takim jak nadciśnienie tętnicze, zaburzenia lipidowe, cukrzyca, neurotoksyczność, niekiedy objawy kosmetyczne.

Wymienne (w zależności od sytuacji klinicznej) stosowanie obydwu leków jest rekomendowane w wytycznych a KDIGO oraz Polskiego Towarzystwa Transplantacyjnego.

Lek musi być umieszczony na liście leków refundowanych i to w oddzielnej grupie limitowej, a nie w tej samej w której znajduje się cyklosporyna.

- **Technologia nie powinna być finansowana ze środków publicznych:**

[brak argumentów – przyp. analityka]

- **Stanowisko własne:**

Moim zdaniem refundowanie wszystkich leków immunosupresyjnych nie powinno budzić żadnych wątpliwości. Nadrząd niezbędny do przeszczepienia jest nieocenionym darem społeczeństwa i wkładem do systemu ochrony zdrowia. Koszty skutecznego leczenia immunosupresyjnego są znacznie niższe niż, w przypadku nerek, koszty dializoterapii

Stanowisko

- **Technologia powinna być finansowana ze środków publicznych:**

Tacrolimus (Prograf) stał się w ostatnich 15 latach podstawowym inhibitorem kalcyneuryny stosowanym w programach immunosupresji u biorców przeszczepów narządowych. Obecnie lek ten pobiera w zależności od kraju 80-85% osób, otrzymujących przeszczep narządu. Tacrolimus zmniejsza częstość ostrego odrzucania narządów w porównaniu do starszego inhibitora kalcyneuryny – cyklosporyny i ten fakt jest powodem jego dominującej pozycji. Cyklosporyna w bieżących przeszczepach bywa już stosowana niemal wyłącznie u biorców w starszym wieku, mających niskie ryzyko odrzucania, narażonych natomiast w większym stopniu na rozwój powikłań infekcyjnych i wystąpienie potransplantacyjnej cukrzycy.

- **Technologia nie powinna być finansowana ze środków publicznych:**

Nie ma przesłanek dla takiej opinii.

- **Stanowisko własne:**

Stanowisko przedstawione w punkcie 1a) oddaje moją osobistą opinię. Siłą działania immunosupresyjnego tacrolimus przewyższa od 50 – 100 cyklosporynę, co wynika z odmiennego wewnątrzkomórkowego przekaźnika obu leków. W przypadku tacrolimusu jest to białko FK-BP-12, co powoduje bezpośrednie zahamowanie transkrypcji genów syntezy interleukiny-2, natomiast cyklosporyna wiąże się z cyklofiliną A, hamując ekspresję promotora genu syntezy interleukiny-2.

Tacrolimus jest składnikiem najczęściej stosowanego we wszystkich światowych ośrodkach transplantacyjnych programu immunosupresji w połączeniu z przeciwciałem wobec receptora dla interleukiny (basiliximab – simulect), mykofenolanem mofetilu i prednizonem.

4. Rekomendacje dotyczące technologii wnioskowanej

Tabela 4. Rekomendacje kliniczne i finansowe dotyczące zastosowania preparatu Prograf w leczeniu immunosupresyjnym po przeszczepieniu nerki, serca i/lub wątroby.

	Kraj / region	Organizacja	Rok	Profilaktyka odrzucania przeszczepu												Leczenie odrzucania przeszczepu						
				nerki				wątroby				serca				Pozyt.	Pozyt. z ograniczeniami	Negat.	Uwagi			
				Pozyt.	Pozyt. z ograniczeniami	Negat.	Uwagi	Pozyt.	Pozyt. z ograniczeniami	Negat.	Uwagi	Pozyt.	Pozyt. z ograniczeniami	Negat.	Uwagi							
Rekomendacje kliniczne	Polska	PTT	2010	x				x					x				x					
	Europa	EAU	2009	x													x					
	UK	The Renal Association	2011	x																		
	Francja	Prescrire	2007											x								
			1998																x			
			1997		x																	
	USA	KDIGO	2009	x																		
		ISHLT	2010										x						x			
		AST i ASTS	2009						x										x			
	Kanada	BC Transpl	2011	x					x					x					x			
CCS		2008											x					x				
Rekomendacje finansowe	UK	NICE	2006	x			ogólnie TAC											x		ogólnie TAC	dzieci	
			2004	x															x			dorośli
		SMC	2007											x								
		ELMMB	2012	x				ogólnie TAC														
		Lincolnshire	2011		x			ogólnie TAC, shared care												x		ogólnie TAC, shared care
	Francja	HAS	2008	x					x					x					x			
			2007												x				x			
			2002	x						x												
	Australia	PBAC	2007											x								
			2001	x						x												

4.1. Rekomendacje kliniczne

- **Polska**

Polskie Towarzystwo Transplantacyjne (PTT) - 2010

PTT rekomenduje stosowanie Prografu w profilaktyce odrzucania przeszczepu nerki, wątroby lub serca oraz w leczeniu odrzucania przeszczepu.

Przeszczepienie nerki – Prograf wchodzi w skład standardowego schematu trójlekowego, tj. inhibitor kalcyneuryny + lek antyproliferacyjny + GS (najczęściej: Prograf(TAC)/ Advagraf(TAC)/ Neoral(CsA) + CellCept(MMF)/ Myfortic (MPS) + GS), a także jest stosowany w schematach czterolekowych, innych protokołach immunosupresji, protokołach uzupełniających. Ponadto według rekomendacji „w przewlekłym humoralnym odrzucaniu należy intensyfikować immunosupresję, dobre efekty opisano po konwersji leczenia na Prograf (TAC) + MMF (MMF hamuje produkcję przeciwciał).

Przeszczepienie wątroby – na Prografie opiera się schemat podstawowy immunosupresji, obecnie powszechnie zalecany, tj. Prograf (takrolimus) + Prednison. Prograf wchodzi również w skład II schematu: Cyklosporyna/Takrolimus + Azatiopryna/CellCept + Prednison, stosowanego dla wskazań: pierwotna marskość żółciowa (PBC), pierwotne stwardniające zapalenie dróg żółciowych (PSC), autoimmunologiczne zapalenie wątroby (AIH).

Przeszczepienie serca - podstawowy schemat immunosupresji składa się z inhibitora kalcyneuryny (coraz częściej takrolimus zamiast cyklosporyny), pochodnych kwasu mykofenolowego i steroidów.

Źródło: http://www.p-t-t.org/pdf/zalecenia/zalecenia_immunosupresja_2010.pdf

- **Europa**

European Association of Urology (EAU) – 2009

EAU rekomenduje stosowanie takrolimusu w profilaktyce odrzucania przeszczepu nerki. Takrolimus jest silniejszym środkiem immunosupresyjnym niż cyklosporyna, jego stosowanie wiąże się jednak z występowaniem u pacjentów cukrzycy, neurologicznych działań niepożądanych (drżenia, bóle głowy), łysieniem, działaniami niepożądanymi żołądkowo-jelitowymi (np. biegunka, mdłości, wymioty) i hipomagnezemią. Obie postacie takrolimusu – Prograf® i Advagraf® wykazują podobną do cyklosporyny skuteczność w profilaktyce odrzucania przeszczepu. W rekomendacji zwrócono uwagę, że stosowanie takrolimusu w skojarzeniu z mykofenolanami może powodować nadmierną immunosupresję (nadmierna ekspozycja na MPA w porównaniu do terapii skojarzonej z cyklosporyną) prowadzącą do zapalenia nerek na skutek zakażenia polyomawirusem.

EAU rekomenduje również zmianę terapii na takrolimus, jako jedną z opcji leczenia ostrego odrzucania przeszczepu nerki.

http://www.uroweb.org/fileadmin/tx_eauguidelines/2009/Full/Renal_Transplant.pdf

- **Wielka Brytania**

Anglia - The Renal Association (RA) – 2011

RA rekomenduje stosowanie inhibitorów kalcyneuryny, w tym takrolimusu, w profilaktyce odrzucania przeszczepu nerki. Badania kliniczne wykazały, że stosowanie takrolimusu w porównaniu do cyklosporyny zmniejsza ryzyko wystąpienia ostrego odrzucania przeszczepu i zwiększa czas przeżycia przeszczepu, jednakże zwiększa ryzyko wystąpienia cukrzycy (NODAT).

<http://www.renal.org/clinical/GuidelinesSection/Post-operative-Care-Kidney-Transplant-Recipient.aspx>

- **Francja**

Prescrire – 1997, 1998, 2007

Prescrire stosowanie preparatu Prograf® w profilaktyce odrzucania przeszczepu nerki, wątroby (rekomendacja z 1997 r.) lub serca (rekomendacja z 2007 r.) oraz w leczeniu odrzucania przeszczepu opornego na terapię glikokortykosteroidami (rekomendacja z 1998 r.) jako preparatu „być może użytecznego” („possibly helpful”). Według rekomendacji z 1997 r. efektywność kliniczna takrolimus i cyklosporyny jest porównywalna, a porównanie profilu bezpieczeństwa wymaga dłuższego okresu obserwacji. Dopóki nie zostanie sprawdzone, czy potencjalna przewaga efektywności klinicznej takrolimus nie wiąże się z większą toksycznością, takrolimus powinien być stosowany jedynie w przypadkach braku skuteczności lub złej tolerancji cyklosporyny.

<http://english.prescrire.org/en/Search.aspx>

- **USA**

Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) – 2009

KDIGO rekomenduje stosowanie takrolimus w profilaktyce odrzucania przeszczepu nerki jako inhibitora kalcyneuryny I rzutu. W porównaniu do cyklosporyny takrolimus zmniejsza częstość występowania ostrego odrzucania przeszczepu i poprawia przeżycie przeszczepu w ciągu pierwszego roku po transplantacji. Stosowanie niskich dawek takrolimus zmniejsza ryzyko wystąpienia cukrzycy potransplantacyjnej (NODAT).

http://www.kdigo.org/clinical_practice_guidelines/pdf/KITxpGL_summary.pdf

http://www.kdigo.org/clinical_practice_guidelines/pdf/TxpGL_publVersion.pdf

The International Society for Heart & Lung Transplantation (ISHLT) – 2010

ISHLT rekomenduje stosowanie takrolimus w profilaktyce odrzucania przeszczepu serca oraz w leczeniu odrzucania przeszczepu. Takrolimus i cyklosporyna mają porównywalny profil bezpieczeństwa, jednakże takrolimus jest związany z rzadszym występowaniem nadciśnienia, dislipidemii, kamicy pęcherzyka żółciowego, rozrostu dziąseł hirsutyizmu, natomiast częstszym występowaniem cukrzycy, drżenia, anemii. Wczesne badania europejskie wykazywały podobną częstość odrzucania przeszczepu przy stosowaniu takrolimus lub cyklosporyny (Reichart 1998, Taylor 1999), wyniki późniejszej próby klinicznej przemawiają na korzyść takrolimus (Kobashigawa 2006).

<http://www.jhltonline.org/article/S1053-2498%2810%2900358-X/>

http://www.ishlt.org/ContentDocuments/ISHLT_GL_TaskForce1_080410.pdf

http://www.ishlt.org/ContentDocuments/ISHLT_GL_TaskForce2_110810.pdf

The American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons (AST i ASTS) – 2009

AST i ASTS rekomendują stosowanie takrolimus (preparatu Prograf) w profilaktyce odrzucania przeszczepu wątroby. W rekomendacji zwrócono uwagę, że stosowanie obu inhibitorów kalcyneuryny wiąże się z działaniami niepożądanymi, takimi jak hiperkalemia, nadciśnienie, neurotoksyczność (ból głowy, drżenia, neuropatia i ataki) oraz neurotoksyczność. Cyklosporyna częściej powoduje dislipidemię i rozrost dziąseł, natomiast takrolimus – cukrzycę. W USA takrolimus jest stosowany u większości pacjentów po przeszczepieniu wątroby i jest związany z mniejszą częstością odrzucania przeszczepu niż CsA.

Źródło: http://www.a-s-t.org/files/pdf/library/long-term_management_liver_transplant_patient.pdf

- **Kanada**

British Columbia Transplant (BC Transplant) – 2011

BC Transplant rekomenduje stosowanie preparatów Prograf® i Advagraf® u pacjentów po transplantacji narządów mięsnych – w profilaktyce i w leczeniu odrzucania przeszczepu.

http://www.transplant.bc.ca/Clinical_Guidelines_for_Transplant_Medications/Mycophenolic_Acids.pdf

Canadian Cardiovascular Society Consensus. Conference update on cardiac transplantation – 2008

CCS rekomenduje stosowanie inhibitorów kalcyneuryny (w tym takrolimusu) w profilaktyce odrzucania przeszczepu serca oraz stosowanie takrolimusu jako alternatywy do cyklosporyny w leczeniu odrzucania opornego na inne terapie.

http://www.ccs.ca/download/consensus_conference/consensus_conference_archives/2009_CardiacTransplantationUpdate.pdf

4.2. Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych

- **Wielka Brytania**

National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) – 2004, 2006

NICE **rekomenduje stosowanie** takrolimusu u osób dorosłych (rekomendacja z 2004 r.) oraz dzieci i młodzieży (rekomendacja z 2006 r.) jako alternatywy cyklosporyny w przypadku, kiedy inhibitory kalcyneuryny są wskazane jako część immunosupresji inicjującej lub podtrzymującej u pacjentów po przeszczepieniu nerki. Wybór takrolimusu lub cyklosporyny powinien bazować na relatywnym znaczeniu działań niepożądanych związanych ze stosowaniem tych leków dla indywidualnych pacjentów.

W przypadku ostrego odrzucania przeszczepu opornego na glikokortykosteroidy, jako jedną z opcji poleca się przejście w obrębie inhibitora kalcyneuryny na wysokie dawki takrolimusu. W trakcie leczenia epizodów odrzucania należy zwiększać dawki takrolimusu.

W rekomendacji odniesiono się do wyników 13 badań RCT porównujących takrolimus z którąś z dwóch postaci cyklosporyny (postać standardowa – Sandimmun, mikroemulsja – Neoral), w większości badań inhibitory kalcyneuryny stosowano w skojarzeniu z lekami antyproliferacyjnymi (azatiopryna lub mykofenolan mofetilu) i glikokortykosteroidami. W obu przypadkach zaobserwowano niższy odsetek pacjentów z ostrym odrzucaniem przeszczepu potwierdzonym biopsją, jednakże nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic w śmiertelności i utracie przeszczepionej nerki. W porównaniu do mikroemulsji CsA, w grupie przyjmującej TAC zaobserwowano statystycznie istotny wzrost częstości występowania drżenia, z kolei w grupie przyjmującej mikroemulsję zaobserwowano wzrost częstości występowania hirsutyizmu, hiperlipidemii i zapalenia dziąseł. Nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic w jakości życia wg skali SF-36 między grupą przyjmującą TAC a grupą przyjmującą postać standardową CsA, natomiast jakość życia wg skali Bergnera wyższa była w grupie przyjmującej TAC.

Według NICE wyniki badań RCT wykazały, że takrolimus jest przynajmniej tak samo skuteczny jak cyklosporyna przy zastosowaniu jako immunosupresja inicjująca lub podtrzymująca oraz istnieją pewne dowody na wyższą skuteczność takrolimusu w zapobieganiu ostrego odrzucania przeszczepu. Zwrócono jednak uwagę na pewne trudności w interpretowaniu wyników badań ze względu na różnice w dawkowaniu w badaniach i w praktyce klinicznej. Ze względu na różnice w działaniach niepożądanych obie opcje terapeutyczne – zarówno TAC jak i CsA powinny być dostępne dla pacjentów.

Spośród sześciu opublikowanych analiz ekonomicznych porównujących TAC z CsA (oba w skojarzeniach z innymi preparatami), trzy analizy efektywności kosztów sugerują, że TAC jest najmniej kosztowną opcją terapeutyczną. Podobnie dwie spośród trzech analiz kosztów, a w jednej analizie kosztów nie wykazano różnic.

Przedłożona przez producenta analiza efektywności kosztów obejmująca minimum roczny okres obserwacji wykazała wyższy koszt takrolimusu w porównaniu do cykloporyny, jednakże przy mniejszej częstotliwości epizodów ostrego odrzucania przeszczepu.

Model ekonomiczny wykonany przez NICE sugeruje niższe koszty schematu TAC+AZA+GS w porównaniu do CsA+AZA+GS.

<http://guidance.nice.org.uk/nicemedia/live/11544/32940/32940.pdf>

<http://guidance.nice.org.uk/nicemedia/live/11576/33295/33295.pdf>

Anglia, NHS Lincolnshire - 2011

NHS Lincolnshire rekomenduje finansowanie takrolimusu u pacjentów po przeszczepieniu nerki, w systemie podziału kosztów (ang. shared care) w oparciu o wytyczne kliniczne NICE 2004.

<http://www.lincolnshire.nhs.uk/Documents/Commissioning/Prescribing/Traffic%20Light%20List%20%20September%202011%20.pdf>

Anglia, East Lancashire Health Economy Medicines Management Board (ELMMB) - 2012

ELMMB rekomenduje finansowanie takrolimusu jako leku immunosupresyjnego.

<http://www.elmmb.nhs.uk/formularies/joint-medicines-formulary/8/8-2/>

Szkocja, Scottish Medicines Consortium – 2007

SMC rekomenduje finansowanie preparatu Prograf w profilaktyce odrzucania przeszczepu serca w oparciu o porównywalną skuteczność zapobieganiu epizodom ostrego odrzucania przeszczepu do schematów opartych na cyklosporynie. Stosowanie takrolimusu jest ograniczone do pacjentów, u których nie można zastosować cyklosporyny.

http://www.scottishmedicines.org.uk/files/tacrolimus_Prograf_346-07_.pdf

- **Francja**

Haute Autorité de santé (HAS) – 2002, 2007, 2008

HAS rekomenduje finansowanie preparatu Prograf® w profilaktyce odrzucania nerki, wątroby (rekomendacja z 2002 r.) lub serca (rekomendacja z 2007 r.) oraz w leczeniu odrzucania allogenicznego przeszczepu opornego na terapię innymi środkami immunosupresyjnymi (rekomendacja z 2007 r.). Poziom refundacji 100%.

http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2008-07/ct-5329_prograf_.pdf

http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2010-02/prograf_ct_3738.pdf

http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/ct-3738_prograf_.pdf

http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2008-07/ct-5329_prograf_.pdf

- **Australia**

Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC) – 2001, 2007

PBAC rekomenduje finansowanie preparatu Prograf® w profilaktyce odrzucania przeszczepu nerki lub wątroby (rekomendacja z 2001 r.) oraz serca (rekomendacja z 2007 r.). Rekomendację dotyczącą przeszczepu nerki lub wątroby oparto na analizie minimalizacji kosztów, rekomendację dotyczącą przeszczepienia serca – na analizie efektywności kosztów dla porównania z cyklosporyną.

<http://www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/health-pbs-general-listing-pbacrec-pbacrecjun01.htm>

<http://www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/pbacrec-Nov07-positive>

5. Finansowanie ze środków publicznych

5.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce

Preparat Prograf® (takrolimus) jest finansowany ze środków publicznych w Polsce dla we wskazaniu stan po przeszczepie narządów unaczynionych bądź szpiku w ramach grupy limitowej: 139.0, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - leki immunosupresyjne - inhibitory kalcyneuryny – takrolimus, poziom odpłatności ryczałt. Podstawą obliczania limitu dla tej grupy jest Prograf (takrolimus) - kapsułki twarde 1mg.

Tabela 5. Leki immunosupresyjne refundowane we wskazaniach po przeszczepieniu narządu

Subst. czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena detaliczna	Limit finansowania	Wskaźnik objęty refundacją	Poziom odpłatności	Dopłata świadczeniobiorcy
Tacrolimusum	Advagraf, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 0,5 miligram	30 kaps.	5909990 051052	139.0, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - leki immunosupresyjne - inhibitory kalcyneuryny - takrolimus	100,2	119,53	86,38	Stan po przeszczepie narządu unaczynionego bądź szpiku	ryczałt	36,35
	Advagraf, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 1 miligram	30 kaps.	5909990 051076		146,2	172,76	172,76		ryczałt	3,2
	Advagraf, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 5 miligram	30 kaps.	5909990 051137		995,16	1096,87	863,8		ryczałt	236,27
	Advagraf, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 3 miligram	30 kaps.	5909990 699957		592,73	658,45	518,28		ryczałt	143,37
	Cidimus, kaps. twarde, 0,5 mg	30 kaps.	5909990 783489	139.0, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - leki immunosupresyjne - inhibitory kalcyneuryny - takrolimus	74,41	91,94	86,38	Stan po przeszczepie narządu unaczynionego bądź szpiku	ryczałt	8,76
	Cidimus, kaps. twarde, 5 mg	30 kaps.	5909990 783533		729	812,08	812,08		ryczałt	3,2
	Cidimus, kaps. twarde, 1 mg	30 kaps.	5909990 783571		140,4	166,55	166,55		ryczałt	3,2
	Prograf, kaps. twarde, 1 miligram	30 kaps. (3 blist.po 10 szt.)	5909990 447213	139.0, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - leki immunosupresyjne - inhibitory kalcyneuryny - takrolimus	146,2	172,76	172,76	Stan po przeszczepie narządu unaczynionego bądź szpiku	ryczałt	3,2
	Prograf, kaps. twarde, 5 miligram	30 kaps. (3 blist.po 10 szt.)	5909990 447312		743,64	827,76	827,76		ryczałt	3,2
	Prograf, kaps. twarde, 0,5 miligram	30 kaps. (3 blist.po 10 szt.)	5909991 148713		74,41	91,94	86,38		ryczałt	8,76

Subst. czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena detaliczna	Limit finansowa nia	Wskaźnia objęte refundacją	Poziom odpłatności	Dopłata świadczeni obiorcy
Ciclosporinum	Equoral, kaps. elastyczne, 25 mg	50 kaps. (5 blist.po 10 szt.)	5909990 946426	137.1, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - leki immunosupresyjne - inhibitory kalcyneuryny - cyklosporyna do stosowania doustnego - stałe postacie farmaceutyczne	60,92	77,34	77,34	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ryczałt	3,2
	Equoral, kaps. elastyczne, 50 mg	50 kaps. (5 blist.po 10 szt.)	5909990 946525		122,36	147,08	147,08		ryczałt	3,2
	Equoral, kaps. elastyczne, 100 mg	50 kaps. (5 blist.po 10 szt.)	5909990 946624		286,2	326,39	326,39		ryczałt	3,2
	Equoral, roztwór doustny, 100 mg/ml	50 ml	5909990 946716	138.2, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - leki immunosupresyjne - inhibitory kalcyneuryny - cyklosporyna do stosowania doustnego - płynne postacie farmaceutyczne	286,2	326,39	326,39	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ryczałt	3,2
Ciclosporinum	Sandimmun Neoral, kaps. elastyczne, 25 mg	50 kaps.	5909990 336616	137.1, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - leki immunosupresyjne - inhibitory kalcyneuryny - cyklosporyna do stosowania doustnego - stałe postacie farmaceutyczne	104,72	124,21	81,6	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ryczałt	45,81
	Sandimmun Neoral, kaps. elastyczne, 50 mg	50 kaps.	5909990 336715		210,86	241,78	163,2		ryczałt	81,78
	Sandimmun Neoral, kaps. elastyczne, 100 mg	50 kaps.	5909990 336814		408,73	457,49	326,39		ryczałt	134,3
	Sandimmun Neoral, kaps. elastyczne, 10 mg	60 kaps.	5909990 406111		50,38	61,93	39,17		ryczałt	25,96
	Sandimmun Neoral, roztwór doustny, 100 mg/ml	50 ml	5909990 336913	138.2, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - leki immunosupresyjne - inhibitory kalcyneuryny - cyklosporyna do stosowania doustnego - płynne postacie farmaceutyczne	398,08	446,1	326,39	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ryczałt	122,91
Sirolimusum	Rapamune, Roztwór doustny, 1 mg/ml	60 ml (but.+30 strzyk.)	5909990 893645	135.1, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - leki immunosupresyjne - sirolimus	986,5	1094,05	1090,5	Stan po przeszczepie narządu unaczynionego bądź szpiku	ryczałt	6,75
	Rapamune, tabl. powł., 1 mg	30 tabl.	5909990 985210		485,76	545,25	545,25		ryczałt	3,2
Everolimsum	Certican, tabl. , 0,25 mg	60 tabl.	5909990 211654	135.2, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - leki immunosupresyjne - ewerolimus	428,61	482,52	471,75	Stan po przeszczepie narządu unaczynionego bądź szpiku	ryczałt	13,97
	Certican, tabl. , 0,75 mg	60 tabl.	5909990 211845		1280,03	1415,24	1415,24		ryczałt	3,2

Subst. czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena detaliczna	Limit finansowa nia	Wskaźnik objęte refundacją	Poziom odpłatności	Dopłata świadczeni obiorcy
Mycophenolates mofetil	CellCept, proszek do sporządzania zawiesiny doustnej, 1 g/5ml	110 g (175 ml)	5909990 980918	134.0, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - leki immunosupresyjne - kwas mykofenolowy i jego pochodne	291,6	336,73	336,73	Stan po przeszczepie narządu unaczynionego bądź szpiku	ryczałt	3,2
	CellCept, tabl. , 500 mg	50 tabl.	5909990 707515		326,39	370,46	370,46		ryczałt	3,2
	CellCept, kaps. twarde, 250 mg	100 kaps.	5909990 707614		326,39	370,46	370,46		ryczałt	3,2
	Limfocept, kaps. twarde, 250 mg	100 kaps. (10 blist.po 10 szt.)	5909990 752003	134.0, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - leki immunosupresyjne - kwas mykofenolowy i jego pochodne	115,16	144,45	144,45	Stan po przeszczepie narządu unaczynionego bądź szpiku	ryczałt	3,2
	Limfocept, kaps. twarde, 250 mg	300 kaps. (30 blist.po 10 szt.)	5909990 752034		259,33	316,18	316,18		ryczałt	4
	Limfocept, tabl. powł., 500 mg	50 tabl. (5 blist.po 10 szt.)	5909990 752355		178,2	211,9	211,9		ryczałt	3,2
	Limfocept, tabl. powł., 500 mg	150 tabl. (15 blist.po 10 szt.)	5909990 752362		534,6	610,71	610,71		ryczałt	4
Mycophenolates mofetil	Mycophenolate mofetil Apotex, kaps., 250 mg	100 kaps.	5909990 718375	134.0, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - leki immunosupresyjne - kwas mykofenolowy i jego pochodne	278,1	318,8	318,8	Stan po przeszczepie narządu unaczynionego bądź szpiku	ryczałt	3,2
	Mycophenolate mofetil Apotex, tabl. powł., 500 mg	50 tabl. (5 blist.po 10 szt.)	5909990 718405		278,1	318,8	318,8		ryczałt	3,2
	Myfenax, kaps. twarde, 250 mg	100 kaps.	5909990 638185	134.0, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - leki immunosupresyjne - kwas mykofenolowy i jego pochodne	327,42	371,57	370,46	Stan po przeszczepie narządu unaczynionego bądź szpiku	ryczałt	4,31
	Myfenax, tabl. powł., 500 mg	50 tabl.	5909990 638208		327,42	371,57	370,46		ryczałt	4,31
Acidum mycophenolicum	Myfortic, tabl. , 360 mg	120 tabl.	5909990 219209	134.0, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - leki immunosupresyjne - kwas mykofenolowy i jego pochodne	999	1102,38	889,1	Stan po przeszczepie narządu unaczynionego bądź szpiku	ryczałt	216,48
	Myfortic, tabl. , 180 mg	120 tabl.	5909990 219797		496,8	554,55	444,55		ryczałt	113,2
Azathioprinum	AZATHIOPRINE VIS, tabl., 50 mg	50 tabl.	5909990 232819	140.0, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - leki immunosupresyjne - azatiopryna	22,68	30,41	30,41	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ryczałt	3,2
	AZATHIOPRINE VIS, tabl., 50 mg	30 tabl.	5909990 232826		17,28	22,9	18,25		ryczałt	7,85
	Imuran, tabl. powł., 25 mg	100 tabl. (4 blist.po 25 szt.)	5909990 144211	140.0, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - leki immunosupresyjne - azatiopryna	31,21	39,53	30,41	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ryczałt	12,32
	Imuran, tabl. powł., 50 mg	100 tabl. (4 blist.po 25 szt.)	5909990 277810		50,22	63,09	60,82		ryczałt	5,83

Źródło: Załączniki do OBWIESZCZENIA MINISTRA ZDROWIA z dnia 29 grudnia 2011 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 stycznia 2012 r. <http://www.mz.gov.pl/wwwmz/index?mr=q491&ms=383&ml=pl&mi=383&mx=0&mt=&my=419&ma=19077>

Tabela 6. Leki immunosupresyjne będące podstawą limitu.

KEAN	Nazwa	Postać	Dawka	Nazwa międzynarodowa	Opakowanie	Rok obliczeń	Miesiąc obliczeń	Numer grupy limitowej	Identyfikator grupy limitowej	Nazwa grupy limitowej	DDD	Cena zbytu [PLN]	Limit [PLN]	Cena detaliczna [PLN]
59099904 47213	Prograf	kaps. twarde	1 mg	Tacrolimusum	30 kaps. (3 blis. po 10 szt.)	2011	9	43	139.0	Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - leki immunosupresyjne - inhibitory kalcyneuryny - takrolimus	6	146,2	172,76	172,76
59099909 46624	Equoral	kaps. elastyczne	100 mg	Ciclosporinum	50 kaps. (5 blis. po 10 szt.)	2011	9	41	137.1	Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - leki immunosupresyjne - inhibitory kalcyneuryny - cyklosporyna do stosowania doustnego - stałe postaci farmaceutyczne	20	286,2	326,39	326,39
59099909 46716	Equoral	roztwór doustny	100 mg/ml	Ciclosporinum	50 ml	2011	9	42	138.2	Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - leki immunosupresyjne - inhibitory kalcyneuryny - cyklosporyna do stosowania doustnego - płynne postaci farmaceutyczne	20	286,2	326,39	326,39
59099909 85210	Rapamune	tabl. powł.	1 mg	Sirolimusum	30 tabl.	2011	9	38	135.1	Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - leki immunosupresyjne - sirolimus	10	485,76	545,25	545,25
59099902 11845	Certican	tabl.	0,75 mg	Everolimusum	60 tabl.	2011	9	39	135.2	Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - leki immunosupresyjne - ewerolimus	30	1280,03	1415,24	1415,24
59099907 07515	CellCept	tabl.	500 mg	Mycophenolas mofetil	50 tabl.	2011	9	37	134.0	Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - leki immunosupresyjne - kwas mykofenolowy i jego pochodne	12,5	326,39	370,46	370,46
59099902 32819	AZATHIO PRINE VIS	tabl.	50 mg	Azathioprinum	50 tabl.	2011	9	44	140.0	Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - leki immunosupresyjne - azatiopryna	16,6666 6667	22,68	30,41	30,41

Źródło: Komunikat Ministra Zdrowia dla świadczeniodawców dotyczący leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych stanowiących podstawę limitu z dn. 9.01.2012 r. - Załącznik do komunikatu - wykaz leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych będących podstawą limitu wraz z ich ceną zbytu: <http://www.mz.gov.pl/wwwmz/index?mr=q101&ms=&ml=pl&mi=&mx=0&mt=&my=0&ma=01911>

Tabela 7. Refundacja inhibitorów kalcyneuryny w latach 2010-2011.

Substancja czynna	nazwa handlowa	kwota refundacji [PLN]	
		2010	Styczeń-październik 2011
Takrolimus	Advagraf	26 415 717	27 948 129
	Prograf	29 428 750	25 385 920
Cyklosporyna	Equoral	11 157 444	9 921 963
	Sandimmun Neoral	28 972 383	22 845 386

Źródło: <http://www.nfz.gov.pl/new/index.php?katnr=0&dzialnr=2&artnr=4756>

Opinie ekspertów:

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

Wspólne stanowisko dotyczące zasadności utworzenia wspólnej grupy limitowej dla preparatów stosowanych w leczeniu immunosupresyjnym z dnia 21.10.2011:

Jest oczywiste, że pacjenci po przeszczepieniu narządu muszą do końca życia (lub utraty przeszczepu) otrzymywać leczenie immunosupresyjne. Leczenie to polega zawsze na stosowaniu kombinacji 2 - 3 leków, których dobór i dawkowanie są indywidualizowane zależnie od tego jaki narząd przeszczepiono oraz od charakterystyki pacjentów. Stosunkowo często zdarza się, że stosowany lek immunosupresyjny musi zostać zamieniony na inny, ze względu na wystąpienie określonych objawów ubocznych. **Wszystkie leki immunosupresyjne powinny być umieszczone na liście refundacyjnej.**

Niezależnie od mechanizmu działania proponujemy stworzenie oddzielnych grup limitowych (obejmujących łącznie zarówno lek innowacyjny jak i leki generyczne) dla:

- Cyklosporyny (Neoral i preparaty generyczne)
- Takrolimusu (Prograf i preparaty generyczne)
- Advagrafu (mimo, że substancja czynna jest taka sama jak w takrolimucie, preparat ten ma inne dawkowanie i inną kinetykę wchłaniania)
- Mykofenolanów (CellCept i preparaty generyczne MMF **z wydzieleniem soli sodowej kwasu mykonenolowego** MPS - Myfortic (mimo że preparat ma taką samą substancję czynną obserwuje się inną tolerancję leku i kinetykę jego wchłaniania)
- Sirolimusu
- Everolimusu

Opinie wyrażone w stanowiskach eksperckich dotyczących preparatu Prograf®:

[Redacted] (27.12.2011):

Uważam, że nie należy łączyć takrolimusa i cyklosporyny w jedną grupę limitową inhibitorów kalcyneuryny. Są to dwie zupełnie odmienne cząsteczki, wprawdzie obie hamują interleukinę 2 ale mają inne odmienne mechanizmy działania na wewnątrzkomórkowe szlaki aktywacji i cechują się odmiennym profilem działań niepożądanych (...). [pełna treść opinii - s. 22 niniejszego raportu – przyp. analityka]

[Redacted] (27.12.2011):

Tacrolimus, należący do grupy inhibitorów kalcyneuryny, jest jednym z dwu podstawowych leków o działaniu immunosupresyjnym (...). Drugim preparatem tej grupy jest cyklosporyna. Ze względu na konieczność indywidualizacji immunosupresji nie mogą one znajdować się w tej samej grupie limitowej mimo analogicznego mechanizmu działania. Wynika to z odmiennych działań ubocznych (...) **Lek musi być umieszczony na liście leków refundowanych i to w oddzielnej grupie limitowej a nie w tej samej w której znajduje się cyklosporyna.** [pełna treść opinii s. 23 niniejszego raportu – przyp. analityka]

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

Tabela 8. Refundacja preparatu Prograf w krajach europejskich na podstawie danych firmy Astellas Pharma Sp. z o.o. (z dn. 23.12.2011 r.)

Kraj	Poziom refundacji preparatu Prograf		
	0,5 mg 30 kaps.	1 mg 30 kaps	5 mg 30 kaps
Bułgaria	100%	-	100%
Czechy	100%	-	100%
Grecja	100%	100%	100%
Hiszpania	90-100%	90-100%	90-100%
Lichtenstein	90%	90%	90%
Słowacja	-	-	100%
Słowenia	-	-	100%
Szwajcaria	90%	90%	90%
Węgry	100%	100%	100%
Włochy	Refundacja do ceny najtańszego leku generycznego	-	Refundacja do ceny najtańszego leku generycznego

6. Wskazanie dowodów naukowych

6.1. Analiza kliniczna

6.1.1. Metodologia analizy klinicznej

Podmiot odpowiedzialny przekazał analizę kliniczną:

- [redacted] Prograf® w profilaktyce odrzucania przeszczepionego narządu u biorców allogenicznych przeszczepów nerki, wątroby lub serca. Przegląd systematyczny. Część 1. Przeszczepienie nerki. Wersja 1.0. [redacted] maj 2011
- [redacted] Prograf® w profilaktyce odrzucania przeszczepionego narządu u biorców allogenicznych przeszczepów nerki, wątroby lub serca. Przegląd systematyczny. Część 2. Przeszczepienie wątroby. Wersja 1.0. [redacted] luty 2011
- [redacted] Prograf® w profilaktyce odrzucania przeszczepionego narządu u biorców allogenicznych przeszczepów nerki, wątroby lub serca. Przegląd systematyczny. Część 3. Przeszczepienie serca. Wersja 1.0. [redacted] luty 2011

Celem raportu jest porównawcza analiza skuteczności i bezpieczeństwa takrolimusu o standardowym uwalnianiu (Prograf) z: cyklosporyną stosowaną u dzieci i dorosłych w profilaktyce odrzucania przeszczepionego narządu u biorców allogenicznych przeszczepów nerki, wątroby lub serca; takrolimusem o przedłużonym uwalnianiu (AdvagrafR: TAC QD) stosowanym u dorosłych w profilaktyce odrzucania przeszczepionego narządu u biorców allogenicznych przeszczepów nerki lub wątroby.

Tabela 9. Badania włączone do cz. 1 analizy klinicznej producenta (przeszczepienie nerki)

Badania ^{a, b}	Randomizacja	Zaślepienie	Max. okres obserwacji	Liczba chorych	Komparator	Punktacja Jadad (0-5) lub NOS (0-8)	Sponsor
TAC BID vs CsA							
Abou-Jaoude 2003	Tak	Nie	6 m-cy	TAC BID: 25 CsA ME: 27	CsA ME	Jadad: 2 p.	bd
Anil Kumar 2008	Tak	Nie	5 lat	TAC BID: 100 CsA nME/ME: 100	CsA nME/ME	Jadad: 3 p.	bd
Brennan 2005	Tak	Nie	12 m-cy	TAC BID: 134 CsA nME/ME: 66	CsA nME/ME	Jadad: 3 p.	bd
Busque 2001	Tak	Nie	6 m-cy	TAC BID: 46 CsA ME: 21	CsA ME	Jadad: 2 p.	Fujisawa Canada Inc
Campos 2002	Tak	Nie	12 m-cy	TAC BID: 85 CsA ME: 81	CsA ME	Jadad: 2 p.	Janssen Cilag Brazil, Sao Paulo
Charpentier 2003	Tak	Nie	6 m-cy	TAC BID: 371 CsA ME: 184	CsA ME	Jadad: 3 p.	Fujisawa GmbH, Niemcy;
Chen 2008	Tak	Nie	12 m-cy	TAC BID: 21 CsA ME: 20	CsA ME	Jadad: 2 p.	National Taiwan University Hospital
Cheung 2006	Tak	Nie	srednia 73,2 m-ca	TAC BID: 38 CsA ME: 38	CsA ME	Jadad: 2 p.	bd
Ciancio 2004a	Tak	Nie	36 m-cy	TAC BID: 100 CsA ME: 50	CsA ME	Jadad: 3 p.	Wyeth-Ayerst, Hoffmann La Roche, Veterans Administration, Fujisawa Healthcare
Ekberg 2007	Tak	Nie	12 m-cy	TAC BID: 401 CsA nME/ME: 399	CsA nME/ME	Jadad: 3 p.	Hoffmann – La Roche
Garcia 2003	Tak	Nie	12 m-cy	TAC BID: 25 CsA nME/ME: 70	CsA nME/ME	Jadad: 2 p.	bd
Hernandez 2007	Tak	Nie	24 m-ce	TAC BID: 80 CsA ME: 80	CsA ME	Jadad: 3 p.	Instituto de Salud Carlos III, Spanish Ministry of Health

Badania ^{a, b}	Randomizacja	Zaslepienie	Max. okres obserwacji	Liczba chorych	Komparator	Punktacja Jadad (0-5) lub NOS (0-8)	Sponsor
TAC BID vs CsA							
Johnson 2000	Tak	Nie	26 m-cy	TAC BID: 148 CsA ME: 75	CsA ME	Jadad: 2 p.	Fujisawa Healthcare, Inc., Deerfield, IL.;
Jurewicz 1999	Tak	Nie	3 lata	TAC BID: 90 CsA ME: 89	CsA ME	Jadad: 2 p.	bd
Jurewicz 2003	Tak	Nie	6 lat	TAC BID: 115 CsA ME: 117	CsA ME	Jadad: 2 p.	bd
Kim 2004	Tak	Nie	12 m-cy	TAC BID: 43 CsA ME: 44	CsA ME	Jadad: 1 p.	bd
Kriesche 2005	Nie	Nie	3 lata, zbieranie danych z okresu 2000-2004;	TAC BID: 30 531 CsA ME: 14 384	CsA ME	NOS: 7 gwiazdek	bd
Margreiter 2002	Tak	Nie	24 m-ce	TAC BID: 286 CsA ME: 271	CsA ME	Jadad: 2 p.	Fujisawa GmbH, Monachium, Niemcy oraz SCubed Parexel, Sheffield Wlk. Brytania
Mayer 1997	Tak	Nie	4 lata	TAC BID: 303 CsA nME: 145	CsA nME	Jadad: 2 p.	Fujisawa GmbH (Munich, Germany)
Murphy 2003	Tak	Nie	12 m-cy	TAC BID: 52 CsA ME: 50	CsA ME	Jadad: 2 p.	bd
Nichelle 2002	Tak	Nie	36 m-cy	TAC BID: 46 CsA ME: 48	CsA ME	Jadad: 2 p.	bd
Park 2006	Tak	Nie	5 lat	TAC BID: 62 CsA ME: 55	CsA ME	Jadad: 1 p.	bd
Pirsch 1997	Tak	Nie	5 lat	TAC BID: 205 CsA nME: 207	CsA nME	Jadad: 2 p.	Fujisawa USA
Scholten 2006	Tak	Nie	12 m-cy	TAC BID: 63 CsA ME: 63	CsA ME	Jadad: 2 p.	bd
Toz 2004	Tak	Nie	średnio 18 m-cy	TAC BID: 17 CsA ME: 18	CsA ME	Jadad: 2 p.	bd
Trompeter 2002 (dzieci)	Tak	Nie	4 lata	TAC BID: 103 CsA ME: 93	CsA ME	Jadad: 3 p.	Fujisawa GmbH, Monachium, Niemcy
Van Duijnhoven 2002	Tak	Nie	3 lata	TAC BID: 11 CsA nME/ME: 12	CsA nME/ME	Jadad: 3 p.	bd
Vincenti 2007	Tak	Nie	6 m-cy	TAC BID: 346 CsA ME: 336	CsA ME	Jadad: 3 p.	Novartis Pharma AG
Wang 2000	Tak	Nie	średnio 12,1 m-ca	TAC BID: 25 CsA ME: 32	CsA ME	Jadad: 2 p.	bd
Yang 1999	Tak	Nie	12 m-cy	TAC BID: 30 CsA ME: 30	CsA ME	Jadad: 2 p.	bd
TAC BID vs TAC QD							
Silva 2007	Tak	Nie	12 m-cy	TAC BID: 212 TAC QD: 214 CsA ME: 212	TAC QD CsA ME	Jadad: 3 p.	Astellas Pharma US, Inc
Kramer 2010	Tak	Nie	12 m-cy	Populacja ITT: TAC BID: 336 TAC QD: 331 Populacja PP: TAC BID: 291 TAC QD: 280	TAC QD	Jadad: 4 p.	Astellas Pharma Europe Ltd.
Włodarczyk 2009	Tak	Nie	6 tyg.	TAC BID: 59 TAC QD: 60	TAC QD	Jadad: 2 p.	Astellas Pharma Europe, Staines, UK

^a badania superiority, oprócz: Silva 2007 - non-inferiority; Kramer 2010 – dla punktu końcowego – ostre odrzucanie przeszczepu – non-inferiority (pozostałe punkty końcowe superiority)

^b W badaniach włączonych do analizy najczęściej uczestniczyły osoby dorosłe, jednak do badań Włodarczyk 2009, Silva 2007, Park 2006, Ciancio 2004a, Kim 2004, Johnson 2000, Pirsch 1997 włączono również dzieci, a badanie Trompeter 2002 przeprowadzono wyłącznie na dzieciach.

Wg Tabeli 2 (s. 26-32) z cz. 1 analizy klinicznej producenta

Tabela 10. Badania włączone do cz. 2 analizy klinicznej producenta (przeszczepienie wątroby)

Badania ^a	Randomizacja	Zaślepienie	Max. okres obserwacji	Liczba chorych	Komparator	Punktacja Jadad (0-5) lub NOS (0-8)	Sponsor
TAC BID vs CsA							
Berenguer 2006	tak	nie	12 m-cy	TAC BID: 46 CsA ME: 44	CsA ME	Jadad: 2 p.	Instituto de Salud Carlos III (C03/02), Hiszpania
Fernandez-Miranda 1998	tak	nie	22,4 m-ca (średnia)	TAC BID: 13 CsA nME/ME: 14	CsA nME/ME	Jadad: 1 p.	bd
Fisher 1998	tak	nie	4 lata	TAC BID: 49 CsA ME: 50	CsA ME	Jadad: 2 p.	bd
Fung 1991	tak	nie	4 lata	(1991) TAC BID: 41 CsA nME: 40 (1996) TAC BID: 79 CsA nME: 75	CsA nME/ME	Jadad: 3 p.	National Institutes of Health, Bethesda, Maryland
Greig 2003	tak	nie	12 m-cy	TAC BID: 71 CsA ME: 72	CsA ME	Jadad: 2 p.	Fujisawa Canada
Jindal 1994	tak	nie	12 m-cy	TAC BID: 30 CsA nME/ME: 33	CsA nME/ME	Jadad: 2 p.	bd
Klupp 1999	tak	nie	18 m-cy (średnia)	TAC BID: 80 CsA ME: 40	CsA ME	Jadad: 2 p.	bd
Kuo 2010	nie	nie	22,8 m-cy (mediana)	TAC BID: 13 896 CsA nME/ME: 953	CsA nME/ME	NOS: 7 gwiazdek	częściowo Health Resources and Services Administration
Langrehr 2006	tak	nie	8 lat	TAC BID: 80 CsA ME: 40	CSA ME	Jadad: 2 p.	bd
Levy 2004	tak	nie	12 m-cy	TAC BID: 245 CsA ME: 250	CsA ME	Jadad: 2 p.	Novartis Pharma AG
Martin 2004	tak	nie	12 m-cy	TAC BID: 38 CsA ME: 41	CsA ME	Jadad: 3 p.	bd
Muhlbacher 2001	tak	nie	3 m-ce	TAC BID: 310 CsA ME: 305	CsA ME	Jadad: 2 p.	Fujisawa GmbH
Neuhaus 1994	tak	nie	10 lat	TAC BID: 284 CsA nME/ME: 265	CsA nME/ME	Jadad: 3 p.	Fujisawa Pharmaceutical Co Ltd, Osaka, Japonia
O'Grady 2002	tak	nie	3 lata	(2002): TAC BID: 301 CsA ME: 305; (2007): TAC BID: 250 CsA ME: 233	CsA ME	Jadad: 3 p.	Astellas (Fujisawa) I Novartis
Rolles 1999	tak	nie	26 m-cy (mediana)	TAC BID: 30 CsA ME: 34	CsA ME	Jadad: 2 p.	bd
Sakr 1992	tak	nie	12 m-cy	TAC BID: 75 CsA nME/ME: 65	CsA nME/ME	Jadad: 2 p.	NIDDK
Shenoy 2008	tak	nie	12 m-cy	TAC BID: 30 CsA ME: 30	CsA ME	Jadad: 2 p.	Novartis
SPLIT 2001	nie	nie	2 lata	TAC BID: 310 CsA nME/ME: 281	CsA nME/ME	NOS: 7 gwiazdek	bd

Badania ^a	Randomizacja	Zaślepienie	Max. okres obserwacji	Liczba chorych	Komparator	Punktacja Jadad (0-5) lub NOS (0-8)	Sponsor
TAC BID vs CsA							
Stegall 1997	tak	nie	6 m-cy	TAC BID: 35 CsA ME: 36	CsA ME	Jadad: 2 p.	bd
Therapondos 2002	tak	nie	57 m-cy (mediana)	TAC BID: 20 CsA ME: 20	CsA ME	Jadad: 2 p.	Fujisawa GmbH
Timmermann 2002	tak	nie	3 m-ce	TAC BID: 65 CsA ME: 69	CsA ME	Jadad: 2 p.	Fujisawa GmbH
US Multicenter Group 1994 ^b	tak	nie	5 lat	TAC BID: 263 CsA nME: 266	CsA nME	Jadad: 3 p.	Fujisawa USA, Inc, Deerfield, III
Zervos 1998	tak	nie	16,6 m-ca	TAC BID: 25 CsA ME: 25	CsA ME	Jadad: 2 p.	bd
TAC BID vs TAC QD							
Trunecka 2010	tak	tak	12 m-cy	ITT: TAC BID: 234 TAC QD: 237 PP: TAC BID: 178 TAC QD: 182	TAC QD	Jadad: 4 p.	Astellas Pharma Europe Ltd.

^a badania superiority, jedynie w Trunecka 2010 jeden punkt końcowy non-inferiority – ostre odrzucanie przeszczepu (pozostałe p. końcowe superiority)

^b w badaniu oprócz pacjentów dorosłych brały udział dzieci

Wg Tabeli 2 (s. 23-26) z cz. 2 analizy klinicznej producenta

Tabela 11. Badania włączone do cz. 3 analizy klinicznej producenta (przeszczepienie serca)

Badania ^a	Randomizacja	Zaślepienie	Max. okres obserwacji	Liczba chorych	Komparator	Punktacja Jadad (0-5) lub NOS (0-8)	Sponsor
TAC BID vs CsA							
Grimm 2006	Tak	Nie	18 m-cy	TAC BID: 157; CsA ME: 157	CsA ME	Jadad: 3 p.	Astellas Pharma GmbH, Munich, Germany
Kobashigawa 2006a	Tak	Nie	5 lat	TAC BID: 33; CsA ME: 34	CsA ME	Jadad: 2 p.	bd
Kobashigawa 2006b	Tak	Nie	1 rok	TAC BID: 219; CsA ME: 115	CsA ME	Jadad: 2 p.	Fujisawa Healthcare Inc, Deerfield, IL
Meiser 1998	Tak	Nie	36 m-cy	TAC BID: 43; CsA nME: 30	CsA nME	Jadad: 2 p.	częściowo Fujisawa GmbH
Meiser 2004	Tak	Nie	średnia: TAC BID 683 dni; CsA ME 586 dni	TAC BID: 30; CsA ME: 30	CsA ME	Jadad: 2 p.	Fujisawa GmbH (Niemcy), Novartis AG (Szwajcaria), Roche Pharmaceuticals Basel, Switzerland)
Pollock-BarZiv 2005 (dzieci)	Tak	Nie	średnia: TAC BID 24,2 m-ca; CsA ME 26,4 m-ca	TAC BID: 14; CsA ME: 12	CsA ME	Jadad: 2 p.	Fujisawa Canada I Novartis Canada
Reichart 1998	Tak	Nie	12 m-cy	TAC BID: 54; CsA nME: 28	CsA nME	Jadad: 2 p.	bd
Rinaldi 1997	Tak	Nie	12 m-cy	TAC BID: 15; CsA nME: 10	CsA nME	Jadad: 2 p.	bd
Taylor 1999	Tak	Nie	12 m-cy	TAC BID: 39; CsA nME: 46	CsA nME	Jadad: 2 p.	Fujisawa USA, Deerfield, Illinois

Badania ^a	Randomizacja	Zaślepienie	Max. okres obserwacji	Liczba chorych	Komparator	Punktacja Jadad (0-5) lub NOS (0-8)	Sponsor
TAC BID vs CsA							
Wang 2004	Tak	Nie	6 m-cy	TAC BID: 11; CsA ME: 10	CsA ME	Jadad: 2 p.	bd
Wang 2008	Tak	Nie	3 lata	TAC BID: 25; CsA ME: 24	CsA ME	Jadad: 2 p.	bd
Rejestr ISHLT 2010 (dorośli)	Nie	Nie	17 lat łącznie	58 698*	CsA nME/ME	NOS: 6 gwiazdek	bd
Rejestr ISHLT 2010 (dzieci)	Nie	Nie	17 lat	bd	CsA nME/ME	NOS: 6 gwiazdek	bd

^a badania superiority

Wg Tabeli 2 (s. 27-29) z cz.3 analizy klinicznej producenta

6.1.2. Kompletność dowodów naukowych, poziom wiarygodności oraz zgodność z Wytycznymi

Analiza efektywności klinicznej jest zgodna z Wytycznymi Oceny Technologii Medycznych przy ocenie większości wymagań krytycznych. Należy jednak zwrócić uwagę na następujące ograniczenia:

Ograniczenia dostrzeżone przez analityków

1. W analizie uwzględniono tylko jedno wskazanie, tj. profilaktykę odrzucania przeszczepu nerki, wątroby lub serca. Nie uwzględniono leczenia w przypadkach odrzucenia przeszczepu.
2. Według celu analizy porównanie TAC vs CsA miało być przeprowadzone zarówno w populacji dorosłych jak i dzieci.

W analizie dotyczącej pacjentów po przeszczepieniu nerki ograniczono się do podania, że „w badaniach włączonych do analizy najczęściej uczestniczyły osoby dorosłe, jednak do badań Włodarczyk 2009, Silva 2007, Park 2006, Ciancio 2004a, Kim 2004, Johnson 2000, Pirsch 1997 włączono również dzieci, a badanie Trompeter 2002 przeprowadzono wyłącznie na dzieciach”. Wyniki dotyczące tych badań i pozostałych zaprezentowano w tym samym zestawieniu. Nie wyodrębniono wyników pochodzących z badań obejmujących dzieci, ani nie uzasadniono braku takiego rozdzielenia wyników.

W analizie dotyczącej pacjentów po przeszczepieniu wątroby w opisie włączonych publikacji nie podano ile i jakie badania obejmują populację dziecięcą. Jedynie na podstawie tabel z charakterystyką badań można określić, że dzieci brały udział w badaniu US Multicenter Group 1994.

Jedynie z analizie dotyczącej pacjentów po przeszczepieniu serca wyraźnie wyodrębniono dane pochodzące od dzieci z The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT), ale wyniki badania obejmującego dzieci Pollock-BarZiv 2005 zestawiono razem z badaniami dotyczącymi pacjentów dorosłych

3. Analiza jest zbyt obszerna i za mało przejrzysta.
4. W analizie producenta dostrzeżono kilkanaście pomyłek i nieścisłości.

Ograniczenia wymienione przez podmiot odpowiedzialny

Cz. 1 analizy klinicznej - przeszczepienie nerki

1. W wielu badaniach nie zaznaczono czy wyniki dotyczące takich działań niepożądanych jak np. cukrzyca czy nowotwory, były przedstawiane jako nowozdiagnozowane czy przedstawione ogółem (bez względu na to, kiedy zostały zdiagnozowane) – niedokładne definiowanie punktów końcowych;
2. W przypadku przeliczania liczby chorych ze zdarzeniem z zaokrąglonych danych procentowych zawartych w badaniach istnieje ryzyko niedoszacowania, jak również przeszacowania efektu;
3. W badaniu Jurewicz 2003 bardzo niska jakość wyników;
4. W większości badań dopuszczalna była zmiana leczenia pomiędzy grupami (crossover), zatem w wynikach dla poszczególnych interwencji nie uwzględniono w rzeczywistości chorych otrzymujących wyłącznie takrolimus lub cyklosporynę, ale również chorych, którzy zmienili leczenie odpowiednio z takrolimusu na

cyklosporyna i z cyklosporyny na takrolimus. Należy jednak podkreślić fakt, iż większy odsetek chorych zmieniał leczenie z cyklosporyny na takrolimus.

Cz. 2 analizy klinicznej - przeszczepienie wątroby:

1. W większości badań niedokładnie definiowano punkty końcowe; w wielu badaniach nie określono czy działania niepożądane, np. cukrzyca były nowozdiagnozowanymi przypadkami czy zostały podane ogółem, zarówno dla chorych wcześniej jak i nowozdiagnozowanych;
2. W wielu publikacjach odnoszących się do badania głównego podano niespójne dane dla tego samego punktu końcowego w tym samym okresie obserwacji: różnice w wynikach występowały zarówno pomiędzy publikacjami Pichlmayr 1997, Bismuth 1995, Bechstein 1996 odnoszącymi się do badania Neuhaus 1994 jak i pomiędzy publikacjami i badaniem głównym (Neuhaus 1994);
3. Różnice w wynikach wystąpiły również pomiędzy publikacją Wiesner 1998 a badaniem głównym US Multicenter Group 1994, i publikacją O'Grady 2007 a badaniem O'Grady 2002; niespójne wyniki w obu przypadkach odnosiły się do nowozdiagnozowanych przypadków nowotworów;
4. W publikacji Bismuth 1995 do badania Neuhaus 1994 niejasno napisano w jakim okresie badano niektóre działania niepożądane;
5. Niespójne dane występowały również w samych badaniach: zazwyczaj pomiędzy tekstem badania a tabelami z wynikami, np. w badaniu Trunecka 2010 i publikacji O'Grady 2007;
6. Zaokrąglenia procentowe częstości występowania pewnych zdarzeń np. w badaniach O'Grady 2002, Levy 2004, Levy 2006 była niezgodna z zasadami matematyki;
7. Brak informacji o rodzaju cyklosporyny w niektórych badaniach np. Fung 1991, Trunecka 2010, US Multicenter 1994;
8. Rejestr Kuo 2010 zawiera dane do 2009 r., część chorych mogła więc otrzymać TAC QD. W analizie przyjęto, że wszyscy byli leczeni TAC BID, ponieważ nie odnaleziono danych, które pozwoliłyby określić ile pacjentów było objętych leczeniem takrolimusem QD. Z tego powodu wyniki mogą być obciążone błędem;
9. W badaniu O'Grady 2002 w kryteriach włączenia napisano, że nie randomizowano biorców z niezgodnością grup krwi z dawcami, jednak w danych demograficznych opisano tego typu chorych. Jest to jednak niewielki odsetek wszystkich chorych włączonych do tego badania;
10. W większości badań dopuszczalna była zmiana leczenia pomiędzy grupami (crossover), zatem w wynikach dla poszczególnych interwencji nie uwzględniono w rzeczywistości chorych otrzymujących wyłącznie takrolimus lub cyklosporynę, ale również chorych, którzy zmienili leczenie odpowiednio z takrolimusu na cyklosporyna i z cyklosporyny na takrolimus. Należy jednak podkreślić fakt, iż większy odsetek chorych zmieniał leczenie z cyklosporyny na takrolimus.

Cz. 3 analizy klinicznej - przeszczepienie serca:

1. Dane z rejestru ISHLT 2010 odczytywane były z wykresu a ich jakość ze względu na trudności z określeniem prawdziwego okresu obserwacji jakiego dotyczyły poszczególne dane jest stosunkowo niska;
2. W badaniu Kobashigawa 2006a precyzyjnej nie przedstawiono informacji na temat wieku chorych biorących w nim udział, dlatego też przyjęto założenie, że badanie to dotyczy zarówno dzieci, jak i dorosłych;
3. W przypadku przeliczania liczby chorych ze zdarzeniem z zaokrąglonych danych procentowych zawartych w badaniach istnieje ryzyko niedoszacowania, jak również przeszacowania efektu;
4. W większości badań dopuszczalna była zmiana leczenia pomiędzy grupami (crossover), zatem w wynikach dla poszczególnych interwencji nie uwzględniono w rzeczywistości chorych otrzymujących wyłącznie takrolimus lub cyklosporynę, ale również chorych, którzy zmienili leczenie odpowiednio z takrolimusu na cyklosporyna i z cyklosporyny na takrolimus. Należy jednak podkreślić fakt, iż większy odsetek chorych zmieniał leczenie z cyklosporyny na takrolimus.

6.1.3. Wyniki analizy klinicznej

6.1.3.1. Skuteczność (efektywność) kliniczna

6.1.3.1.1. Informacje z raportu

PRZESZCZEPIENIE NERKI

- TAC BID vs CsA

Tabela 12. Przeżycie pacjentów po przeszczepieniu nerki – takrolimus (TAC BID) vs cyklosporyna (CsA)

Punkt końcowy	Okres obserwacji	Publikacja	Postać CsA	% pacjentów		OR [95%CI]	RD / NNT [95%CI]
				TAC BID	CsA		
Przeżycie pacjentów	6-mies.	Abou-Jaoude 2003	ME	100	100	-	-
		Busque 2001		95,7	100	0,41 [0,02; 9,00]	-
		Charpentier 2003		98,4	98,4	1,01 [0,25; 4,08]	-
		Margreiter 2002		99,3	98,5	2,13 [0,39; 11,71]	-
		Trompeter 2002		97,1	96,8	1,11 [0,22; 5,65]	-
		Vincenti 2007		99,1	99,7	0,34 [0,04; 3,30]	-
		Wynik metaanalizy	ME	98,6	98,8	0,97 [0,45; 2,11]	-
	rok	Mayer 1997	nME	93,1	96,6	0,48 [0,18; 1,30]	-
		Pirsch 1997		95,6	96,6	0,76 [0,28; 2,09]	-
		Wynik metaanalizy	nME	94,1	96,6	0,59 [0,29; 1,19]	-
		Campos 2002	ME	91,8	97,5	0,28 [0,06; 1,40]	-
		Chen 2008		100	100	-	-
		Ciancio 2004a (Ciancio 2004b)		94,0	98,0	0,32 [0,04; 2,73]	-
		Johnson 2000		94,6	89,3	2,09 [0,75; 5,81]	-
		Margreiter 2002 (Kramer 2005b)		98,6	97,8	2,14 [0,53; 8,63]	-
		Murphy 2003		96,2	100	0,20 [0,01; 4,27]	-
		Park 2006		100	100	-	-
		Scholten 2006		98,4	96,8	2,03 [0,18; 23,01]	-
		Silva 2007		95,8	97,6	0,54 [0,18; 1,65]	-
		Wang 2000		100	100	-	-
		Yang 1999	90	100	0,13 [0,01; 2,61]	-	
		Wynik metaanalizy	ME	96,4	97,5	0,80 [0,48; 1,32]	-
		Brennan 2005	ME/ nME	97,3	98,2	0,63 [0,24; 1,65]	-
		Ekberg 2007		97,6	98,5	0,60 [0,24; 1,50]	-
		Wynik metaanalizy	ME/ nME	97,6	98,5	0,60 [0,24; 1,50]	-
	Wynik metaanalizy	ogółem	96,2	97,6	0,70 [0,48; 1,01]	-	
	1,5 roku	Pirsch 1997 (Miller 1997)	nME	95,1	95,7	0,89 [0,35; 2,23]	-
	2 lata	Hernandez 2007	ME	90	95	0,47 [0,14; 1,64]	-
		Johnson 2000 (Ahsan 2001)		95,3	88	2,75 [0,98; 7,69]	-
		Margreiter 2002 (Kramer 2005b)		98,6	97,4	1,87 [0,54; 6,46]	-
		Trompeter 2002 (Filler 2002)		97,1	95,7	1,50 [0,33; 6,88]	-
		Wynik metaanalizy	ME	96,4	95,4	1,43 [0,79; 2,59]	-
	3 lata	Pirsch 1997 (Jensik 1998)	nME	91,7	92,3	0,93 [0,45; 1,89]	-
Ciancio 2004a (Ciancio 2004b)		ME	91	96	0,42 [0,09; 2,03]	-	
Jurewicz 1999			95,6	92,1	1,84 [0,52; 6,50]	-	
Wynik metaanalizy		ME	93,2	93,5	0,97 [0,39; 2,41]	-	
Wynik metaanalizy		ogółem	92,4	92,8	0,94 [0,54; 1,65]	-	

Punkt końcowy	Okres obserwacji	Publikacja	Postać CsA	% pacjentów		OR [95%CI]	RD / NNT [95%CI]
				TAC BID	CsA		
	4 lata	Mayer 1997 (Mayer 1999)	nME	85,1	88,3	0,76 [0,42; 1,38]	-
		Trompeter 2002 (Filler 2002)	ME	95,1	95,7	0,88 [0,23; 3,38]	-
		Wynik metaanalizy	ogółem	87,7	91,2	0,78 [0,45; 1,34]	-
	5 lat	Pirsch 1997 (Vincenti 2002)	nME	80	82,6	0,84 [0,51; 1,38]	-
		Park 2006 (Lee 2010)	ME	98,4	98,2	1,13 [0,07; 2,22]	-
		Anil Kumar 2008	nME/ME	83	82	1,07 [0,52; 2,22]	-
		Wynik metaanalizy	ogółem	83,9	84,8	0,91 [0,61; 1,37]	-
	6 lat ^a	Cheung 2006 (Cheung 2009)	ME	94,7	84,2	3,38 [0,64; 17,92]	-

Wg Tabel 9-17 (s. 92-105) z cz.1 analizy klinicznej producenta

^a 73 miesiące

W badaniach RCT obejmujących pacjentów po przeszczepieniu nerki, w grupie przyjmującej immunosupresję opartą o takrolimus o standardowym uwalnianiu (TAC BID), w porównaniu do grupy przyjmującej cyklosporynę (postać standardową - nME lub mikroemulsję - ME), nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic w **przeżyciu pacjentów** (Tabela 12).

Tabela 13. Przeżycie przeszczepionego narządu u pacjentów po przeszczepieniu nerki – takrolimus (TAC BID) vs cyklosporyna (CsA)

Punkt końcowy	Okres obserwacji	Publikacja	Postać CsA	% pacjentów		OR/RD [95%CI]	RD / NNT [95%CI]
				TAC BID	CsA		
Przeżycie przeszczepionego narządu	6-mies.	Abou-Jaoude 2003	ME	100	100	-	-
		Charpentier 2003		94,1	90,8	1,61 [0,84; 3,12]	-
		Margreiter 2002		94,8	91,9	1,60 [0,81; 3,15]	-
		Trompeter 2002		92,2	86,0	1,93 [0,76; 4,89]	-
		Wynik metaanalizy	ME	94,3	91,0	1,67 [1,10; 2,54]	RD: 0,03 [0,01; 0,06] NNT: 34 [17; 100]
	rok	Mayer 1997	nME	82,5	86,2	0,75 [0,43; 1,32]	-
		Pirsch 1997		91,2	87,9	1,43 [0,75; 2,70]	-
		Wyniki metaanalizy	nME	86,0	87,2	0,99 [0,66; 1,49]	-
		Cheung 2006	ME	93,0	92,0	1,16 [0,32; 4,15]	-
		Chen 2008		100	90	5,81 [0,26; 128,90]	-
		Ciancio 2004a (Ciancio 2004b)		90,9	93,9	0,65 [0,10; 4,14]	-
		Scholten 2006		90,5	95,2	0,47 [0,11; 1,99]	-
		Wang 2000		100,0	93,8	4,18 [0,19; 91,10]	-
		Yang 1999		90,0	96,7	0,31 [0,03; 3,17]	-
		Wynik metaanalizy	ME	93,0	93,9	0,90 [0,45; 1,81]	-
		Ekberg 2007	ME/ nME	94,3	93,0	1,24 [0,70; 2,19]	-
	Wynik metaanalizy	ogółem	90,4	91,1	1,04 [0,77; 1,40]	-	
	1,5 roku	Pirsch 1997 (Miller 1997)	nME	89,3	86,5	1,30 [0,72; 2,36]	-
	2 lata	Hernandez 2007	ME	82,5	90,0	0,52 [0,21; 1,33]	-
		Johnson 2000 (Ahsan 2001)		83,8	76,0	1,63 [0,82; 3,24]	-
		Wynik metaanalizy	ME	83,3	83,2	0,97 [0,32; 2,94]	-

Punkt końcowy	Okres obserwacji	Publikacja	Postać CsA	% pacjentów		OR/RD [95%CI]	RD / NNT [95%CI]
				TAC BID	CsA		
	3 lata	Pirsch 1997 (Jensik 1998)	nME	82,0	77,8	1,30 [0,80; 2,10]	-
		Ciancio 2004a (Ciancio 2004b)	ME	85,0	88,0	0,77 [0,28; 2,13]	-
		Johnson 2000 (Gonwa 2003)		80,4	73,3	1,49 [0,78; 2,87]	-
		Jurewicz 1999		88,9	76,4	2,47 [1,09; 5,61]	-
		Wynik metaanalizy		ME	84,0	78,0	1,53 [0,98; 2,39]
		Wynik metaanalizy	ogółem	83,2	77,9	1,42 [1,02; 1,97]	-
	4 lata	Mayer 1997 (Mayer 1999)	nME	71,9	71,0	1,05 [0,68; 1,62]	-
		Trompeter 2002 (Filler 2002)	ME	86,4	68,8	2,88 [1,41; 5,88]	-
		Wynik metaanalizy	ogółem	75,6	70,2	1,67 [0,62; 4,48]	-
	5 lat	Pirsch 1997 (Vincenti 2002)	nME	64,4	61,8	1,12 [0,75; 1,67]	-
		Cheung 2006 (Cheung 2009)	ME	86,8	73,7	2,36 [0,72; 7,72]	-
		Anil Kumar 2008	nME/ME	63,0	60,0	1,14 [0,64; 2,01]	-
		Wynik metaanalizy	ogółem	66,5	62,6	1,19 [0,87; 1,62]	-
	6 lat	Jurewicz 2003	ME	80,9	59,8	2,84 [1,57; 5,14]	RD: 0,21 [0,10; 0,32] NNT: 5 [4; 10]

Wg Tabel 18-29 (s. 107-125) z cz.1 analizy klinicznej producenta

W badaniach RCT obejmujących pacjentów po przeszczepieniu nerki, w grupie przyjmującej immunosupresję opartą o takrolimus o standardowym uwalnianiu (TAC BID), w porównaniu do grupy przyjmującej cyklosporynę (postać standardową - nME lub mikroemulsję - ME), dla 6-miesięcznego okresu obserwacji metaanaliza 4 badań wykazała statystycznie istotny wyższy odsetek pacjentów z **przeżyciem przeszczepionego narządu** (różnice w poszczególnych badaniach nie były istotne statystycznie). Nie wykazano istotnych statystycznie różnic dla okresu obserwacji: 1,5 roku, 2 lat, 3 lata, 4 lata, 5 lat, natomiast w badaniu z 6-letnim okresem obserwacji różnica była istotna statystycznie (wyższy odsetek pacjentów w grupie TAC BID) (Tabela 13).

Tabela 14. Ostre odrzucanie przeszczepionego narządu potwierdzone biopsją u pacjentów po przeszczepieniu nerki – takrolimus (TAC BID) vs cyklosporyna (CsA)

Punkt końcowy	Okres obserwacji	Publikacja	Postać CsA	% pacjentów		OR [95%CI]	RD [95%CI]	NNT [95%CI]
				TAC BID	CsA			
Ostre odrzucanie przeszczepionego narządu potwierdzone biopsją	6-mies.	Busque 2001	ME	21,7	9,5	2,64 [0,52; 13,29]	-	-
		Charpentier 2003		20,2	21,2	0,94 [0,61; 1,46]	-	-
		Ciancio 2004a		2,0	6,0	0,32 [0,05; 1,98]	-	-
		Kim 2004		4,7	6,8	0,67 [0,11; 4,20]	-	-
		Margreiter 2002		19,6	37,3	0,41 [0,28; 0,60]	-0,18 [-0,25; -0,10]	6 [4; 10]
		Park 2006		7,4	6,3	1,17 [0,30; 4,57]	-	-
		Scholten 2006		6,3	15,9	0,36 [0,11; 1,21]	-	-
		Trompeter 2002		18,1	43,0	0,29 [0,15; 0,58]	-0,25 [-0,38; -0,12]	4 [3; 9]
		Vincenti 2007		6,9	10,1	0,66 [0,38; 1,14]	-	-
		Wynik metaanalizy	ME	13,8	20,8	0,59 [0,39; 0,87]	-0,06 [-0,11; -0,005]	17 [10; 200]
	rok	Pirsch 1997	nME	30,7	46,4	0,51 [0,34; 0,77]	-0,16 [-0,25; -0,06]	-
		Campos 2002	ME	34,5	38,8	0,83 [0,44; 1,57]	-	-
		Chen 2008		4,8	5,0	0,95 [0,06; 16,29]	-	-
		Cheung 2006 (Cheung 2009)		13,2	28,9	0,37 [0,12; 1,20]	-	-
		Ciancio 2004a		4,0	14,0	0,26 [0,07; 0,92]	-0,10 [-0,20; 0,004]	-
		Johnson 2000		16,2	20,0	0,77 [0,38; 1,58]	-	-

Punkt końcowy	Okres obserwacji	Publikacja	Postać CsA	% pacjentów		OR [95%CI]	RD [95%CI]	NNT [95%CI]
				TAC BID	CsA			
		Margreiter 2002 (Kramer 2005b)		21,0	41,0	0,38 [0,26; 0,56]	-0,20 [-0,28; -0,12]	5 [4; 9]
		Murphy 2003		34,6	36,0	0,94 [0,42; 2,12]	-	-
		Wang 2000		0,0	12,5	0,12 [0,01; 2,42]	-	-
		Yang 1999		13,3	13,3	1,00 [0,23; 4,43]	-	-
		Wynik metaanalizy	ME	18,5	31,3	0,52 [0,40; 0,67]	-0,09 [-0,14; -0,03]	12 [8; 34]
		Anil Kumar 2008	nME/ME	9,0	13,0	0,66 [0,27; 1,63]	-	
		Brennan 2005		4,5	6,1	0,73 [0,20; 2,67]	-	
		Ekberg 2007		15,5	27,3	0,49 [0,34; 0,69]	-0,12 [-0,17; -0,06]	9 [6; 17]
		Wynik meataanalizy	nME/ME	12,1	22,3	0,52 [0,38; 0,71]	-0,06 [-0,14; 0,01]	17 [8; 100]
		Wynik meataanalizy	ogółem	17,5	29,9	0,52 [0,43; 0,62]	-0,09 [-0,13; -0,04]	12 [8; 25]
	1,5 roku	Toz 2004	ME	29,4	33,3	0,83 [0,20; 3,49]	-	-
	2 lata	Ciancio 2004a (Ciancio 2006)	ME	14,0	18,0	0,74 [0,30; 1,85]	-	-
		Hernandez 2007		16,3	13,8	1,22 [0,51; 2,91]	-	-
		Johnson 2000 (Ahsan 2001)		17,6	22,7	0,73 [0,37; 1,44]	-	-
		Margreiter 2002 (Kramer 2005b)		21,7	41,7	0,39 [0,27; 0,56]	-0,20 [-0,28; -0,12]	5 [4; 9]
		Wynik meataanalizy		18,7	31,5	0,65 [0,38; 1,11]	-	-
	3 lata	Ciancio 2004a (Ciancio 2006)	ME	18,0	20,0	0,88 [0,37; 2,08]	-	-
		Johnson 2000 (Gonwa 2003)		18,9	25,3	0,69 [0,35; 1,34]	-	-
		Jurewicz 1999		23,3	41,6	0,43 [0,22; 0,82]	-0,18 [-0,32; -0,05]	-
		Wynik meataanalizy		19,8	30,8	0,60 [0,40; 0,90]	-0,09 [-0,17; -0,02]	-
4,5 roku	Park 2006 (Lee 2010)	ME	8,1	16,4	0,45 [0,14; 1,43]	-	-	
6 lat ^a	Cheung 2006 (Cheung 2009)	ME	18,4	42,1	0,31 [0,11; 0,88]	-0,24 [-0,44; -0,04]	5 [3; 25]	
Ostre odrzucanie przeszczepionego narządu potwierdzone biopsją - lokalnie	6 m-cy	Silva 2007	ME	3,8	11,8	0,29 [0,13; 0,67]	-0,08 [-0,13; -0,03]	13 [8; 34]
	rok	Mayer 1997	nME	24,1	43,4	0,41 [0,27; 0,63]	-0,19 [-0,29; -0,10]	6 [4; 10]
		Silva 2007	ME	7,5	13,7	0,52 [0,27; 0,98]	-0,06 [-0,12; -0,003]	17 [9; 334]
		Wyniki metaanalizy	ogółem	17,3	25,8	0,44 [0,31; 0,63]	-0,12 [-0,26; 0,02]	-
Ostre odrzucanie przeszczepionego narządu potwierdzone biopsją - centralnie	rok	Mayer 1997	nME	17,5	35,9	0,38 [0,24; 0,59]	-0,18 [-0,27; -0,09]	6 [5; 10]
		Pirsch 1997		27,8	44,4	0,48 [0,32; 0,73]	-0,17 [-0,26; -0,08]	6 [4; 13]
		Wyniki meataanalizy	nME	21,7	40,9	0,43 [0,32; 0,59]	-0,18 [-0,24; -0,11]	6 [5; 10]
		Silva 2007	ME	4,0	7,0	0,56 [0,23; 1,36]	-	-
		Wyniki metaanalizy	ogółem	16,7	28,6	0,45 [0,33; 0,59]	-0,12 [-0,26; 0,01]	-
Ostre odrzucanie przeszczepionego narządu potwierdzone biopsją - z wykluczeniem przypadków granicznych	6 m-cy	Ekberg 2007	nME/ME	11,2	21,8	0,45 [0,31; 0,67]	-0,11 [-0,16; -0,05]	10 [7; 20]
	rok			12,2	24,1	0,44 [0,30; 0,64]	-0,12 [-0,17; 0,07]	9 [6; 15]

Wg Tabel 33-45 (s. 137-160) z cz.1 analizy klinicznej producenta

^a 73 miesiące

W badaniach RCT obejmujących pacjentów po przeszczepieniu nerki, w grupie przyjmującej immunosupresję opartą o takrolimus o standardowym uwalnianiu (TAC BID), w porównaniu do grupy przyjmującej cyklosporynę (postać standardową - nME lub mikroemulsję - ME), zaobserwowano statystycznie istotny niższy odsetek pacjentów z **ostrym odrzucaniem przeszczepionego narządu potwierdzonym biopsją** w okresie obserwacji: 6-miesięcznym - 2 z 9 badań i wynik metaanalizy, rocznym - 5 z 13 badań i wynik metaanalizy; 2-letnim - 1 z 4 badań, 3-letnim - 1 z 3 badań i wynik metaanalizy, 6-letnim - 1 badanie; nie zaobserwowano natomiast istotnych statystycznie różnic w 1,5-rocznym i 4,5-letnim okresie obserwacji (po jednym badaniu). W większości badań punkty końcowe ostre odrzucanie przeszczepionego narządu potwierdzone lokalnie biopsją oraz ostre odrzucanie przeszczepionego narządu potwierdzone centralnie biopsją, w grupie TAC BID odnotowano u niższego odsetek pacjentów (Tabela 14).

Tabela 15. Ostre odrzucanie przeszczepionego narządu ogółem u pacjentów po przeszczepieniu nerki – takrolimus (TAC BID) vs cyklosporyna (CsA)

Punkt końcowy	Okres obserwacji	Publikacja	Postać CsA	% pacjentów		OR [95%CI]	RD [95%CI]	NNT [95%CI]
				TAC BID	CsA			
Ostre odrzucanie przeszczepionego narządu ogółem	6 m-cy	Abou-Jaoude 2003	ME	20,0	7,4	3,13 [0,55; 17,84]	-	-
		Busque 2001		21,7	9,5	2,64 [0,52; 13,29]	-	-
		Charpentier 2003		27,8	37,0	0,66 [0,45; 0,95]	-0,09 [-0,18; -0,01]	12 [6; 100]
		Ciancio 2004a		2,0	6,0	0,32 [0,05; 1,98]	-	-
		Ekberg 2007		11,2	21,8	0,45 [0,31; 0,67]	-0,11 [-0,16; -0,05]	10 [7; 20]
		Kim 2004		4,7	6,8	0,67 [0,11; 4,20]	-	-
		Margreiter 2002		32,5	51,3	0,46 [0,32; 0,65]	-0,19 [-0,27; -0,11]	6 [4; 10]
		Park 2006		7,4	6,3	1,17 [0,30; 4,57]	-	-
		Scholten 2006		6,3	15,9	0,36 [0,11; 1,21]	-	-
		Silva 2007		3,8	11,8	0,29 [0,13; 0,67]	-0,08 [-0,13; -0,03]	13 [8; 34]
		Trompeter 2002		36,9	59,1	0,40 [0,23; 0,72]	-0,22 [-0,36; -0,09]	5 [3; 12]
		Vincenti 2007		6,9	10,1	0,66 [0,38; 1,14]	-	-
		Wyniki metaanalizy		16,4	24,5	0,53 [0,44; 0,62]	-0,06 [-0,11; -0,02]	17 [10; 50]
	rok	Mayer 1997	nME	32,3	54,5	0,40 [0,27; 0,60]	-0,22 [-0,32; -0,12]	5 [4; 9]
		Pirsch 1997	nME	30,7	46,4	0,51 [0,34; 0,77]	-0,16 [-0,25; -0,06]	7 [4; 17]
		Wynik metaanalizy	nME	31,7	49,7	0,45 [0,34; 0,60]	-0,19 [-0,26; -0,12]	6 [4; 9]
		Campos 2002	ME	41,7	43,8	0,92 [0,49; 1,71]	-	-
		Chen 2008		4,8	5,0	0,95 [0,06; 16,29]	-	-
		Cheung 2006 (Cheung 2009)		13,2	28,9	0,37 [0,12; 1,20]	-	-
		Ciancio 2004a		4,0	14,0	0,26 [0,07; 0,92]	-0,10 [-0,20; 0,004]	-
		Johnson 2000		16,2	20,0	0,77 [0,38; 1,58]	-	-
		Margreiter 2002 (Kramer 2005b)		21,0	41,0	0,38 [0,26; 0,56]	-0,20 [-0,28; -0,12]	5 [4; 9]
		Murphy 2003		34,6	36,0	0,94 [0,42; 2,12]	-	-
		Silva 2007		7,5	13,7	0,52 [0,27; 0,98]	-0,06 [-0,12; -0,003]	17 [9; 334]
		Wang 2000		0,0	12,5	0,12 [0,01; 2,42]	-	-
		Yang 1999		13,3	13,3	1,00 [0,23; 4,43]	-	-
		Wynik metaanalizy	ME	16,8	27,4	0,53 [0,42; 0,67]	-0,10 [-0,14; -0,06]	10 [8; 17]
		Anil Kumar 2008	nME/ME	9,0	13,0	0,66 [0,27; 1,63]	-	-
		Brennan 2005		4,5	6,1	0,73 [0,20; 2,67]	-	-
		Ekberg 2007		17,2	29,6	0,49 [0,35; 0,69]	-0,12 [-0,18; -0,07]	9 [6; 15]
		Garcia 2003		4,0	12,9	0,28 [0,03; 2,35]	-	-
		Wynik metaanalizy	nME/ME	12,9	22,7	0,51 [0,38; 0,69]	-0,09 [-0,13; -0,05]	12 [8; 20]
Wynik metaanalizy	ogółem	19,1	30,0	0,50 [0,43; 0,59]	-0,12 [-0,14; -0,09]	9 [8; 12]		

Wg Tabel 30-32 i 46-48 (s. s. 126-133 i 161-170) z cz.1 analizy klinicznej producenta

W badaniach RCT obejmujących pacjentów po przeszczepieniu nerki, w grupie przyjmującej immunosupresję opartą o takrolimus o standardowym uwalnianiu (TAC BID), w porównaniu do grupy przyjmującej cyklosporynę (postać standardową - nME lub mikroemulsję - ME), zaobserwowano statystycznie istotny niższy odsetek pacjentów z **ostrym odrzucaniem przeszczepionego narządu ogółem** w okresie obserwacji 6-miesięcznym - 5 z 12 badań i wynik metaanalizy, rocznym - 6 z 16 badań i wynik metaanalizy (Tabela 15).

Tabela 16. Efektywność kliniczna - wyniki badań obserwacyjnych – takrolimus (TAC BID) vs cyklosporyna (CsA)

Punkt końcowy	Okres obserwacji	Publikacja	Postać CsA	% pacjentów		OR [95%CI]	RD [95%CI]	NNT [95%CI]
				TAC BID	CsA			
Przeżycie pacjentów	3 lata	Meier-Kriesche 2005	ME	91,9	90,9	1,14 [0,005; 0,02]	-	100 [50; 200]
Przeżycie przeszczepionego narządu z wykluczeniem zgonu biorecy	3 lata			91,5	92,0	0,93 [0,87; 1,00]	-	-
Przeżycie przeszczepionego narządu	rok			93,9	92,9	1,18 [1,09; 1,28]	0,01 [0,01; 0,02]	100 [50; 100]
	3 lata			85,3	84,9	1,03 [0,97; 1,09]	-	-
Ostre odrzucanie przeszczepionego narządu	6 m-cy			12,1	12,4	0,97 [0,91; 1,03]	-	-
	1 rok			14,0	14,7	0,94 [0,89; 0,99]	-0,01 [-0,01; -0,0001]	100 [100; 10 000]

Wg Tabel 49-54 (s. 171-174) z cz.1 analizy klinicznej producenta

W badaniu obserwacyjnym Meier-Kriesche 2005, obejmującym pacjentów po przeszczepieniu nerki, w grupie przyjmującej immunosupresję opartą o takrolimus o standardowym uwalnianiu (TAC BID), w porównaniu do grupy przyjmującej cyklosporynę (postać standardową - nME lub mikroemulsję - ME), zaobserwowano następujące statystycznie istotne różnice: nieznacznie wyższy odsetek pacjentów z 3-letnim przeżyciem oraz rocznym przeżyciem przeszczepionego narządu, nieznacznie niższy odsetek pacjentów, u których w ciągu roku wystąpiło ostre odrzucanie przeszczepionego narządu (Tabela 16).

- TAC BID vs TAC QD

Tabela 17. Efektywność kliniczna takrolimusu u pacjentów po przeszczepieniu nerki - takrolimus o standardowym uwalnianiu (TAC BID) vs takrolimus o przedłużonym uwalnianiu (TAC QD)

Punkt końcowy	Okres obserwacji	Publikacja	% pacjentów		OR [95%CI]	RD / NNT [95%CI]
			TAC BID	TAC QD		
Przeżycie pacjentów	6 tyg.	Włodarczyk 2009	100	100	-	-
	6 m-cy	Kramer 2010	98,8	98,8	1,02 [0,25; 4,09]	-
		rok	Kramer 2010	97,5	96,9	1,28 [0,50; 3,28]
	Silva 2007		95,7	98,6	0,32 [0,09; 1,59]	-
	Wynik metaanalizy	96,9	97,6	0,69 [0,18; 2,67]	-	
Przeżycie przeszczepionego narządu	6 tyg.	Włodarczyk 2009	93,2	98,3	0,23 [0,03; 2,15]	-
	6 m-cy	Kramer 2010	98,8	98,8	1,02 [0,25; 4,09]	-
		rok	Kramer 2010	92,8	91,5	1,20 [0,68; 2,12]
	Silva 2007		92,9	96,7	0,44 [0,18; 1,11]	-
	Wynik metaanalizy	92,9	93,6	0,78 [0,30; 2,06]	-	
Ostre odrzucanie przeszczepionego narządu potwierdzone biopsją	6 m-cy	Silva 2007	3,8	7,9	0,45 [0,19; 1,08]	-
	rok	Kramer 2010	14,9	17,8	0,81 [0,53; 1,22]	-
		Silva 2007	7,5	10,3	0,71 [0,36; 1,40]	-

Punkt końcowy	Okres obserwacji	Publikacja	% pacjentów		OR [95%CI]	RD / NNT [95%CI]
			TAC BID BID	TAC BID QD		
		Wynik metaanalizy	12,0	14,9	0,78 [0,55; 1,11]	-
Ostre odrzucanie przeszczepionego narządu potwierdzone biopsją - centralnie	rok	Silva 2007	4,0	4,8	0,83 [0,32; 2,14]	-
Ostre odrzucanie przeszczepionego narządu	6 tyg.	Włodarczyk 2009	15,3	13,3	1,17 [0,42; 3,27]	-
	rok	Kramer 2010	24,4	28,4	0,81 [0,58; 1,15]	-

Wg Tabel 299-310 (s. 446-458) z cz.1 analizy klinicznej producenta

W badaniach RCT obejmujących pacjentów po przeszczepieniu nerki, w grupie przyjmującej immunosupresję opartą o takrolimus o standardowym uwalnianiu (TAC BID - Prograf), w porównaniu do grupy przyjmującej takrolimus o przedłużonym uwalnianiu (TAC QD - Advagraf), nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic w efektywności klinicznej w zakresie punktów końcowych: przeżycie pacjentów, przeżycie przeszczepionego narządu, ostre odrzucanie przeszczepionego narządu - ogółem, potwierdzone biopsją, potwierdzone centralnie biopsją (Tabela 17).

PRZESZCZEPIENIE WĄTROBY

- TAC BID vs CsA

Tabela 18. Przeżycie pacjentów po przeszczepieniu wątroby – TAC BID vs CsA

Punkt końcowy	Okres obserwacji	Publikacja	Postać CsA	% pacjentów		OR [95%CI]	RD / NNT [95%CI]
				TAC BID	CsA		
Przeżycie pacjentów	3 m-ce	Fung 1991	nME	100	90,0	10,23 [0,53; 196,57]	-
		Greig 2003	ME	97,2	93,1	2,57 [0,48; 13,73]	-
		Muhlbacher 2001		91,0	92,5	0,82 [0,46; 1,46]	-
		Therapondos 2002		90,0	95,0	0,47 [0,04; 5,69]	-
		Timmermann 2002		89,1	89,9	0,94 [0,31; 2,83]	-
		Wynik metaanalizy		ME	91,6	92,3	0,92 [0,57; 1,47]
		Wynik metaanalizy	ogółem	92,3	92,1	1,03 [0,65; 1,62]	-
	6 m-cy	Fung 1991	nME	95,1	85,0	3,44 [0,65; 18,19]	-
		Levy 2004	ME	93,9	92,0	1,33 [0,67; 2,67]	-
		Stegall 1997		88,6	94,4	0,46 [0,08; 2,67]	-
		Wynik metaanalizy	ME	93,2	92,3	1,14 [0,61; 2,16]	-
		Neuhaus 1994 (Neuhaus 1994b)	nME/ME	83,5	79,1	1,34 [0,87; 2,07]	-
		Wynik metaanalizy	ogółem	88,9	85,8	1,34 [0,94; 1,90]	-
	rok	Fung 1991	nME	92,7	80,0	3,17 [0,77; 12,94]	-
		US Multicenter Group 1994		88,2	87,6	1,06 [0,63; 1,79]	-
		Wynik metaanalizy	nME	88,8	86,6	1,23 [0,76; 1,99]	-
		Berenguer 2006	ME	87,0	86,4	1,05 [0,31; 3,55]	-
		Greig 2003		97,0	88,9	4,31 [0,88; 21,07]	-
		Langrehr 2006		95,0	95,0	1,00 [0,18; 5,71]	-
		Martin 2004		84,2	78,0	1,29 [0,40; 4,14]	-

Punkt końcowy	Okres obserwacji	Publikacja	Postać CsA	% pacjentów		OR [95%CI]	RD / NNT [95%CI]	
				TAC BID	CsA			
		O'Grady 2002		83,4	76,4	1,55 [1,04; 2,32]	RD: 0,07 [0,01;0,13] NNT: 15 [8; 100]	
		Rolles 1999		86,7	79,4	1,69 [0,44; 6,44]	-	
		Shenoy 2008		93,3	90,0	1,56 [0,24; 10,05]	-	
		Wynik metaanalizy		87,6	81,3	1,55 [1,12; 2,16]	RD: 0,06 [0,01; 0,10] NNT: 17 [10; 100]	
		Neuhaus 1994 (Bismuth 1995)		nME/ME	82,6	77,0	1,42 [0,92; 2,17]	-
		Sakr 1992		nME/ME	89,3	93,8	0,55 [0,16; 1,92]	-
		Wynik metaanalizy		nME/ME	84,1	80,3	1,27 [0,85; 1,90]	-
		Wynik metaanalizy		ogółem	86,9	82,4	1,39 [1,11; 1,74]	RD: 0,04 [0,01; 0,07] NNT: 25 [15; 100]
1,5 roku	Zervos 1998 *	ME	68,0	68,0	1,00 [0,30; 3,28]	-		
	Klupp 1999	ME	92,5	82,5	2,62 [0,82; 8,39]	-		
2 lata	Neuhaus 1994 (Bechstein 1996, Bismuth 1995)	nME/ME	80,6	74,8	1,41 [0,94; 2,13]	-		
2,5 roku	Rolles 1999	ME	80,0	73,5	1,44 [0,44; 4,66]	-		
3 lata	US Multicenter Group 1994	nME	83,7	78,6	1,40 [0,90; 2,16]	-		
	Langrehr 2006	ME	87,5	82,5	1,48 [0,52; 4,25]	-		
	O'Grady 2002		76,4	73,8	1,15 [0,80; 1,67]	-		
	Wynik metaanalizy	ME	78,7	74,8	1,18 [0,84; 1,68]	-		
	Neuhaus 1994 (Pichlmayr 1997)	nME/ME	77,3	70,2	1,44 [0,98; 2,13]	-		
	Wynik metaanalizy	ogółem	79,7	74,5	1,32 [1,05; 1,65]	RD: 0,05 [0,01; 0,09] NNT: 20 [12; 100]		
4 lata	Fischer 2004	ME	89,8	96,0	0,37 [0,07; 1,99]	-		
	Fung 1991 (Fung 1996)		78,5	80,0	0,91 [0,42; 1,99]	-		
	Wynik metaanalizy	ME	82,8	86,4	0,77 [0,38; 1,54]	-		
5 lat	US Multicenter Group 1994	nME	79,1	73,3	1,38 [0,92; 2,06]	-		
	Langreher 2006	ME	83,8	80,0	1,29 [0,49; 3,42]	-		
	Wynik metaanalizy	ogółem	80,2	74,2	1,36 [0,94; 1,98]	-		
8 lat	Langrehr 2006	ME	81,3	77,5	1,26 [0,50; 3,19]	-		

Wg Tabel 7-18 (s. 67-85) z cz.2 analizy klinicznej producenta

* przeżycie w czasie 16,6 miesiąca

W badaniach RCT obejmujących pacjentów po przeszczepieniu wątroby, w grupie przyjmującej immunosupresję opartą o takrolimus o standardowym uwalnianiu (TAC BID), w porównaniu do grupy przyjmującej cyklosporynę (postać standardową - nME lub mikroemulsję - ME) zaobserwowano statystycznie istotny wyższy **odsetek pacjentów z przeżyciem**: rocznym - 1 z 11 badań i wyniki metaanalizy, 3-letnim - wyniki metaanalizy (różnice nieistotne statystycznie w poszczególnych badaniach). Nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic dla okresu obserwacji: 3 miesiące, 6 miesięcy, 1,5 roku, 2 lata, 2,5 roku, 4 lata, 5 lat, 8 lat (Tabela 19).

Tabela 19. Przeżycie przeszczepionego narządu u pacjentów po przeszczepieniu wątroby – TAC BID vs CsA

Punkt końcowy	Okres obserwacji	Publikacja	Postać CsA	% pacjentów		OR [95%CI]	RD / NNT [95%CI]
				TAC BID	CsA		
Przeżycie przeszczepionego narządu	3 m-ce	Fung 1991	nME	95,1	82,5	4,14 [0,80; 21,29]	-
		Muhlbacher 2001	ME	87,7	90,2	0,78 [0,47; 1,30]	-
		Timmermann 2002		85,2	82,6	1,31 [0,51; 3,35]	-
		Wynik metaanalizy	ME	87,5	88,8	0,88 [0,56; 1,37]	-
		Wynik metaanalizy	ogółem	88,2	88,2	1,22 [0,56; 2,63]	-
	6 m-cy	Fung 1991	nME	92,7	77,5	3,68 [0,92; 14,77]	-
		Stegall 1997	ME	85,7	91,7	0,55 [0,12; 2,48]	-
		Wynik metaanalizy	ogółem	89,5	84,2	1,45 [0,22; 9,42]	-
	rok	Fung 1991	nME	90,2	70,0	3,96 [1,15; 13,61]	-
		US Multicenter Group 1994		82,0	79,0	1,23 [0,80; 1,89]	-
		Wynik metaanalizy	nME	83,2	77,8	1,41 [0,95; 2,12]	-
		Rolles 1999	ME	73,3	61,8	1,70 [0,59; 4,94]	-
		Wynik metaanalizy	ogółem	82,3	76,2	1,45 [0,99; 2,11]	-
	1,5 roku	Zervos 1998 *	ME	56,0	64,0	0,72 [0,23; 2,23]	-
		Klupp 1999		90,0	72,5	3,41 [1,25; 9,35]	RD: 0,18 [0,02; 0,33] NNT: 6 [4; 50]
	2 lata	Neuhaus 1994 (Bismuth 1995)	nME/ME	74,9	70,0	1,27 [0,87; 1,87]	-
	3 lata	Langrehr 2006	ME	83,8	72,5	1,95 [0,78; 4,87]	-
		Rolles 1999		73,3	61,8	1,70 [0,59; 4,94]	-
		Wynik metaanalizy	ME	80,9	67,6	1,84 [0,92; 3,68]	-
		Neuhaus 1994 (Pichlmayr 1997)	nME/ME	70,6	65,2	1,27 [0,88; 1,83]	-
Wynik metaanalizy		ogółem	73,5	65,8	1,37 [0,99; 1,90]	-	
4 lata	Fischer 2004	ME	87,6	90	0,80 [0,23; 2,80]	-	
5 lat	US Multicenter Group 1994 (Wiesner 1998)	nME	71,9	66,6	1,28 [0,89; 1,86]	-	
	Langrehr 2006	ME	80,0	70,0	1,71 [0,72; 4,09]	-	
	Wynik metaanalizy	ogółem	73,8	67,0	1,34 [0,95; 1,89]	-	
8 lat	Langrehr 2006	ME	77,5	65,0	1,85 [0,80; 4,28]	-	

Wg Tabel 19-29 (s. 87-100) z cz.2 analizy klinicznej producenta

* w czasie 16,6 miesiąca

W badaniach RCT obejmujących pacjentów po przeszczepieniu wątroby, w grupie przyjmującej immunosupresję opartą o takrolimus o standardowym uwalnianiu (TAC BID), w porównaniu do grupy przyjmującej cyklosporynę (postać standardową - nME lub mikroemulsję - ME), jedynie dla 1,5-letniego okresu obserwacji wykazano statystycznie istotny wyższy odsetek pacjentów z **przeżyciem przeszczepionego narządu** - 1 z 2 badań. Nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic dla okresu obserwacji: 3 miesiące, 6 miesięcy, rok, 2 lata, 3 lata, 4 lata, 5 lat, 8 lat (Tabela 19).

Tabela 20. Ostre odrzucanie przeszczepionego narządu u pacjentów po przeszczepieniu wątroby – TAC BID vs CsA

Punkt końcowy	Okres obserwacji	Publikacja	Postać CsA	% pacjentów		OR [95%CI]	RD / NNT [95%CI]
				TAC BID	CsA		
Ostre odrzucanie przeszczepionego narządu potwierdzone biopsją	3 m-ce	Greig 2003	ME	29,6	40,3	0,62 [0,31; 1,25]	-
		Levy 2004		23,7	26,0	0,88 [0,59; 1,33]	-
		Martin 2004		28,9	29,3	0,98 [0,37; 2,60]	-
		Timmermann 2002		30,8	34,8	0,83 [0,40; 1,72]	-
		Wynik metaanalizy	ME	26,3	30,1	0,83 [0,40; 1,72]	-
	6 m-cy	Fisher 1998	ME	16,7	22,4	0,69 [0,25; 1,90]	-
		Muhlbacher 2001		36,1	40,0	0,85 [0,61; 1,18]	-
		Stegall 1997		42,3	46,0	0,83 [0,29; 2,36]	-
		Wynik metaanalizy	ME	34,1	38,3	0,83 [0,62; 1,12]	-
	rok	US Multicenter Group 1994	nME	58,6	65,0	0,76 [0,53; 1,08]	-
		Greig 2003	ME	35,2	43,1	0,72 [0,37; 1,41]	-
		Levy 2006		26,1	29,2	0,86 [0,58; 1,27]	-
		Martin 2004		28,9	39,0	0,64 [0,25; 1,63]	-
		Wynik metaanalizy	ME	28,2	33,1	0,80 [0,58; 1,10]	-
		Neuhaus 1994	nME/ME	40,5	49,8	0,69 [0,49; 0,97]	RD: -0,09 [-0,18;-0,01] NNT: 12 [6; 100]
		Wynik metaanalizy	ogółem	41,0	47,5	0,75 [0,62; 0,91]	RD: -0,07 [-0,11;-0,02] NNT: 15 [10; 50]
	1,5 roku	Zervos 1998 *	nME	24,0	48,0	0,34 [0,10; 1,14]	-
		Klupp 1999		51,3	82,5	0,22 [0,09; 0,56]	RD: -0,31 [-0,47; -0,15] NNT: 4 [3; 7]
	2 lata	Neuhaus 1994 (Bechstein 1996)	nME/ME	42,0	50,6	0,71 [0,50; 1,00]	RD: -0,09 [-0,17; 0,00] NNT: 4 [3; 7]
	3 lata	Rolles 1999 **	ME	66,7	64,7	1,09 [0,39; 3,07]	-
US Multicenter Group 1994 (Wiesner 1998)		nME	85,2	89,1	0,70 [0,42; 1,18]	-	
Neuhaus 1994 (Pichlmayr 1997)		nME	45,4	55,1	0,68 [0,48; 0,96]	RD: -0,10 [-0,18;-0,01] NNT: 15 [9; 50]	
Wynik metaanalizy		nME	65,3	72,1	0,69 [0,52; 0,91]	RD: -0,07 [-0,12;-0,02] NNT: 15 [9; 50]	
4 lata	Fischer 2004	ME	24,5	34,0	0,58 [0,24; 1,38]	-	
5 lat	US Multicenter Group 1994 (Wiesner 1998)	nME	90,1	95,5	0,43 [0,21; 0,87]	RD: -0,05 [-0,10;-0,01] NNT: 20 [10; 100]	
Ostre odrzucanie przeszczepionego narządu	3 m-ce	Timmermann 2002	ME	36,9	46,4	0,68 [0,34; 1,35]	-

Wg Tabel 30-41 (s. 101-118) z cz.2 analizy klinicznej producenta

* 16,6 miesiąca

** 33 m-ce

W badaniach RCT obejmujących pacjentów po przeszczepieniu wątroby, w grupie przyjmującej immunosupresję opartą o takrolimus o standardowym uwalnianiu (TAC BID), w porównaniu do grupy przyjmującej cyklosporynę (postać standardową - nME lub mikroemulsję - ME), zaobserwowano niższy odsetek pacjentów z **ostrym odrzucaniem przeszczepionego narządu potwierdzonym biopsją** w okresie obserwacji: rocznym - 1 z 5 badań i wynik metaanalizy, 1,5-rocznym - 1 z 2 badań, 2-letnim - dostępne 1 badanie, 3-letnim - 1 z 3 badań i wynik metaanalizy, 5-letnim - dostępne 1 badanie; w badaniu z 4-letnim okresem obserwacji różnice nie były istotne statystycznie (Tabela 20).

• TAC BID vs TAC QD

Tabela 21. Efektywność kliniczna takrolimusu pacjentów po przeszczepieniu wątroby – TAC BID vs TAC QD

Punkt końcowy	Okres obserwacji	Publikacja	% pacjentów		OR [95%CI]	RD /NNT [95%CI]
			TAC BID	TAC QD		
Przeżycie pacjentów	rok	Trunecka 2010	90,8	89,2	1,19 [0,65; 2,16]	-
Przeżycie przeszczepionego narządu	rok		85,6	85,3	1,02 [0,61; 1,70]	-
Ostre odrzucanie przeszczepionego narządu	rok		26,9	29,5	0,88 [0,59; 1,31]	-

Wg Tabel z cz.2 analizy klinicznej producenta

W badaniach RCT obejmującym pacjentów po przeszczepieniu wątroby, w grupie przyjmującej immunosupresję opartą o takrolimus o standardowym uwalnianiu (TAC BID - Prograf), w porównaniu do grupy przyjmującej takrolimus o przedłużonym uwalnianiu (TAC QD - Advagraf), nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic w efektywności klinicznej dla rocznego okresu obserwacji w zakresie punktów końcowych: **przeżycie pacjentów, przeżycie przeszczepionego narządu, ostre odrzucanie przeszczepionego narządu** (Tabela 21).

PRZESZCZEPIENIE SERCA

• TAC BID vs CsA

Tabela 22. Przeżycie pacjentów po przeszczepieniu serca – TAC BID vs CsA

Punkt końcowy	Okres obserwacji	Publikacja	Postać CsA	% pacjentów		OR [95%CI]	RD /NNT [95%CI]
				TAC BID	CsA		
Przeżycie pacjentów	rok	Reichart 1998	nME	79,6	92,9	0,30 [0,06; 1,46]	-
		Rinaldi 1997		86,7	100,0	0,26 [0,01; 5,95]	-
		Taylor 1999		89,7	91,3	0,83 [0,19; 3,58]	-
		Wynik metaanalizy	nME	84,3	92,9	0,46 [0,17; 1,22]	-
		Grimm 2006	ME	93,0	91,7	1,20 [0,52; 2,76]	-
		Kobashigawa 2006a		84,8	85,3	0,97 [0,25; 3,70]	-
		Kobashigawa 2006b		93,2	89,6	1,58 [0,72; 3,51]	-
		Wang 2008		80,0	91,7	0,36 [0,06; 2,09]	-
		Wynik metaanalizy	ME	91,7	90,3	1,16 [0,70; 1,91]	-
		Wynik metaanalizy	ogółem	90,2	90,8	0,94 [0,60; 1,46]	-
	1,25 roku	Sanchez-Lazaro 2010	ME	81,1	88,7	0,55 [0,18; 1,64]	-
	1,5 roku	Grimm 2006	ME	92,9	89,8	1,51 [0,68; 3,36]	-
	2 lata	Meiser 2004	ME	93,3	90,0	1,56 [0,24; 10,05]	-
	26-27 m-cy	Meiser 1998	nME	83,7	83,3	1,03 [0,29; 3,61]	-
		Pollock-BarZiv 2005	ME	85,7	58,3	4,29 [0,65; 28,26]	-
		Wynik metaanalizy	ogółem	84,2	76,2	1,63 [0,60; 4,44]	-
	3 lata	Meiser 1998 (Goetzner 2001)	nME	83,7	86,7	0,79 [0,20; 2,99]	-
		Wang 2008	ME	80,0	79,2	1,05 [0,26; 4,22]	-
		Wynik metaanalizy	ogółem	82,4	83,3	0,91 [0,35; 2,36]	-
	5 lat	Kobashigawa 2006a	ME	78,8	70,6	1,55 [0,51; 4,71]	-

Wg Tabel 8-15 (s. 54-62) z cz.3 analizy klinicznej producenta

W badaniach RCT obejmujących pacjentów po przeszczepieniu serca, w grupie przyjmującej immunosupresję opartą o takrolimus o standardowym uwalnianiu (TAC BID), w porównaniu do grupy przyjmującej cyklosporynę (postać standardową - nME lub mikroemulsję - ME), nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic w przeżyciu pacjentów (Tabela 22).

Tabela 23. Ostre odrzucanie przeszczepionego narządu u pacjentów po przeszczepieniu serca – TAC BID vs CsA

Punkt końcowy	Okres obserwacji	Publikacja	Postać CsA	% pacjentów		OR [95%CI]	RD /NNT [95%CI]	
				TAC BID	CsA			
Ostre odrzucanie przeszczepionego narządu potwierdzone biopsją	stopnia \geq 1B	3 m-ce	Wang 2004	ME	9,1	40,0	0,15 [0,01; 1,68]	-
		6 m-cy			9,1	60,0	0,07 [0,01; 0,75]	RD: -0,51 [-0,86;-0,16] NNT: 2 [2; 7]
		3 lata			8,0	16,7	0,43 [0,07; 2,63]	-
	stopnia \geq 3A	3 m-ce	Pollock-BarZiv 2005	ME	60,0	33,3	3,00 [0,20;45,24]	-
		11-12 m-cy	Rinaldi 1997	nME	6,7	0,0	2,17 [0,08;58,76]	-
			Kobashigawa 2006b	ME	23,4	33,3	0,61 [0,37; 1,01]	-
			Pollock-BarZiv 2005		50,0	0,0	7,00 [0,29; 170,05]	-
			Wynik metaanalizy	ME	24,6	33,3	1,22 [0,14; 10,69]	-
		Wynik metaanalizy	ogółem	23,5	29,9	1,00 [0,28; 3,58]	-	
	wszystkie stopnie	11-12 m-cy	Reichart 1998	nME	70,4	78,6	0,65 [0,22; 1,90]	-
			Kobashigawa 2006b	ME	38,5	59,6	0,42 [0,27; 0,67]	RD: -0,21 [-0,32;-0,10] NNT: 5 [4; 10]
			Wynik metaanalizy	ogółem	44,9	63,4	0,45 [0,30; 0,70]	RD: -0,19 [-0,28;-0,09] NNT: 6 [4; 12]
Ostre odrzucanie przeszczepionego narządu potwierdzone biopsją - lokalnie	stopnia \geq 1B	6 m-cy	Grimm 2006	ME	62,0	68,9	0,74 [0,46; 1,19]	-
	stopnia \geq 3A	6 m-cy	Grimm 2006	ME	31,2	37,6	0,75 [0,47; 1,20]	-
	wszystkie stopnie	1,5 roku	Grimm 2006	ME	64,6	72,6	0,68 [0,42; 1,10]	-
Ostre odrzucanie przeszczepionego narządu potwierdzone biopsją - centralnie	stopnia \geq 1B	6 m-cy	Grimm 2006	ME	54,0	66,4	0,59 [0,37; 0,95]	RD: -0,12 [-0,23;-0,01] NNT: 9 [5; 10]
	stopnia \geq 3A	6 m-cy	Grimm 2006	ME	28,0	42,0	0,54 [0,34; 0,86]	RD: -0,14 [-0,24;-0,04] NNT: 8 [5; 25]

Wg Tabel 16-23 (s. 63-76) z cz.3 analizy klinicznej producenta

W badaniach RCT obejmujących pacjentów po przeszczepieniu serca, w grupie przyjmującej immunosupresję opartą o takrolimus o standardowym uwalnianiu (TAC BID), w porównaniu do grupy przyjmującej cyklosporynę (postać standardową - nME lub mikroemulsję - ME), zaobserwowano istotny statystycznie niższy odsetek pacjentów, u których wystąpiło **ostre odrzucanie przeszczepionego narządu potwierdzone biopsją**: stopnia \geq 1B w ciągu 6 miesięcy, wszystkich stopni - w ciągu 11-12 miesięcy (Tabela 23).

Ocena jakości życia [poniższy tekst pochodzi ze s. 77 cz.3 analizy klinicznej producenta]

Oceny jakości życia dokonano na podstawie Steinbuchel 2000, będącym dodatkową publikacją do badania Reichart 1997. W publikacji tej oceniano zmianę wyników w poszczególnych domenach skali SF-36 uzyskanych przez chorych odpowiednio w 6 tygodniu oraz w 12-tym miesiącu obserwacji.

Z uwagi na fakt, że autorzy nie przedstawili danych umożliwiających oszacowanie różnic pomiędzy grupą TAC BID i CsA ME, przedstawiono jedynie wyniki w 6 tygodniu oraz 12 miesiącu obserwacji oraz wartości p dla różnicy pomiarami w każdej z grup.

W grupie chorych poddanej terapii takrolimusem istotny statystycznie wzrost wyniku uzyskano w 7 z 10 analizowanych domen: ból cielesny, aktywność fizyczna, ograniczenia funkcjonowania związane ze stanem psychicznym oraz fizycznym, funkcjonowanie w rolach społecznych, witalność oraz ogólna ocena stanu fizycznego.

Natomiast w grupie chorych poddanych terapii cyklosporyną w postTAC BIDI mikroemulsji znamiennej statystycznie zmianę wyniku stwierdzono w odniesieniu do 3 z 10 poddanych ocenie domen (ból cielesny, ograniczenia funkcjonowania związane ze stanem fizycznym oraz ogólna ocena stanu fizycznego).

Tabela 24. Ostre odrzucanie przeszczepionego narządu u pacjentów po przeszczepieniu serca wg danych z rejestru ISHLT – TAC BID vs CsA

Punkt końcowy	Okres obserwacji	Publikacja	% pacjentów		OR [95%CI]	RD [95%CI]	NNT [95%CI]
			TAC BID (n=4099)	CsA (N=2718)			
Ostre odrzucanie przeszczepionego narządu	rok	Rejestr ISHLT 2010	25	38	0,54 [0,49; 0,60]	-0,13 [-0,15; -0,11]	8 [7; 10]

Wg Tabeli 25 (s. 79) z cz.3 analizy klinicznej producenta

Według rejestru ISHLT obejmującego pacjentów po przeszczepieniu serca, w grupie przyjmującej immunosupresję opartą o takrolimus o standardowym uwalnianiu (TAC BID), w porównaniu do grupy przyjmującej cyklosporynę (postać standardową - nME lub mikroemulsję - ME), zaobserwowano statystycznie istotny niższy odsetek pacjentów, u których w ciągu roku wystąpiło **ostre odrzucanie przeszczepionego narządu** (Tabela 24).

Ponadto wg Rejestru ISHLT 2010 u dzieci po przeszczepieniu serca, u pacjentów leczonych takrolimusem w porównaniu do pacjentów leczonych cyklosporyną, rzadziej występuje ostre odrzucanie przeszczepionego narządu w ciągu roku ($p=0,0268$), między 1. a 10. Rokiem ($p<0,05$) i między 11. a 17. rokiem obserwacji ($p=0,0005$).

6.1.3.1.2. Inne odnalezione informacje

Według przeglądu systematycznego **Teh 2011**, do którego włączono 7 badań RCT obejmujących pacjentów po **przeszczepieniu nerki lub wątroby** (N=2415), w których porównywano efektywność kliniczną takrolimusu z innymi środkami immunosupresyjnymi, takimi jak glikokortykosteroidy i cyklosporyna, stosowanie takrolimusu było związane ze zmniejszeniem ryzyka ostrego odrzucania przeszczepu potwierdzonego biopsją w ciągu 3 miesięcy po transplantacji (OR: 0,69, 95%CI: 0,49; 0,96).

Według przeglądu **Haddad 2009** (The Cochrane Collaboration), do którego włączono 16 badań RCT obejmujących pacjentów **po przeszczepieniu wątroby** (TAC - 1899, CsA - 1914), takrolimus w porównaniu do cyklosporyny w rocznym okresie obserwacji istotnie zmniejsza ryzyko:

- zgonu: RR=0,85; 95%CI: 0,73; 0,99;
- utraty przeszczepionego narządu: RR=0,73, 96%CI: 0,61; 0,86;
- ostrego odrzucania przeszczepu: RR=0,81, 95%CI: 0,75; 0,88
- odrzucania przeszczepu opornego na terapię sterydami: RR=0,54, 95%CI: 0,47; 0,74.

Według metaanalizy **Penninga 2010** obejmującej 10 badań RCT dotyczących pacjentów **po przeszczepieniu serca** (N=952), w grupie przyjmującej takrolimus w porównaniu do grupy przyjmującej CsA w postaci mikroemulsji (ME) zaobserwowano rzadsze występowanie

- zgonu pacjentów: RR=0,64; 95%CI: 0,42; 0,96, $p=0,03$;
- ostrego odrzucania przeszczepu potwierdzone biopsją: RR=0,71; 95%CI: 0,56; 0,90, $p=0,004$;

Nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic między takrolimusem a obiema postaciami cyklosporyny (postać standardowa lub mikroemulsja) w odniesieniu do punktu końcowego: ostre odrzucanie powodujące niestabilność hemodynamiczną.

6.1.3.2. Bezpieczeństwo

Działania niepożądane, prawdopodobnie lub możliwe związane z podaniem produktu wg ChPL

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

Wiele niepożądanych działań leku wymienionych poniżej jest odwracalnych i (lub) ustępuje po zmniejszeniu dawki. Wydaje się, że stosowanie produktu drogą doustną związane jest z mniejszą częstością występowania działań niepożądanych w porównaniu do stosowania dożylnego. W poszczególnych układach narządów działania niepożądane zostały uporządkowane w następujących kategoriach: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10000$ do $< 1/1000$); bardzo rzadko ($< 1/10000$); nieznana częstość (nie istnieją dostępne dane). W poszczególnych kategoriach częstości występowania, działania niepożądane zostały uporządkowane według malejącej ciężkości przebiegu.

Zaburzenia serca

często: choroba niedokrwienności serca, tachykardia

niezbyt często: zaburzenia rytmu serca pochodzenia komorowego i zatrzymanie czynności serca, niewydolność serca, kardiomiopatie, przerost komór, zaburzenia rytmu serca pochodzenia nadkomorowego, kołatanie serca, nieprawidłowy zapis EKG, nieprawidłowe tętno i częstość akcji serca

rzadko: wysięk osierdziowy

bardzo rzadko: nieprawidłowości w echokardiogramie

Zaburzenia krwi i układu chłonnego

często: niedokrwistość, leukopenia, trombocytopenia, leukocytoza, nieprawidłowe

wyniki badań krwinek czerwonych

niezbyt często: koagulopatie, nieprawidłowe parametry krzepnięcia krwi i krwawienia, pancytopenia, neutropenia

rzadko: plamica zakrzepowa małopłytkowa, hipoprotrombinemia

nieznana: aplazja czysto czerwonych krwinek

Zaburzenia układu nerwowego

bardzo często: drżenie mięśniowe, ból głowy

często: drgawki, zaburzenia świadomości, parestezje i zaburzenie czucia, neuropatia obwodowa, zawroty głowy, trudności w pisaniu, zaburzenia układu nerwowego

niezbyt często: śpiączka, krwawienie do ośrodkowego układu nerwowego i epizod naczyniowo-mózgowy, porażenie i niedowład, encefalopatia, zaburzenia mowy i wysławiania, amnezja

rzadko: hipertonia

bardzo rzadko: nużliwość mięśni

Zaburzenia oka

często: niewyraźne widzenie, światłowstręt, schorzenia oczu

niezbyt często: zaćma

rzadko: ślepotą

Zaburzenia ucha i błędnika

często: szumy uszne

niezbyt często: niedosłuch

rzadko: nerwowo-czuciowa głuchota

bardzo rzadko: zaburzenia słuchu

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia

często: duszność, śródmiąższowe choroby płuc, wysięk opłucnowy, zapalenie gardła, kaszel, przekrwienie i zapalenie błon śluzowych nosa

niezbyt często: niewydolność oddechowa, zaburzenia układu oddechowego, astma

rzadko: zespół ostrego wyczerpania oddechowego

Zaburzenia żołądka i jelit

bardzo często: biegunka, nudności

często: stany zapalne żołądka i jelit, owrzodzenie i perforacja żołądka i jelit, krwotok z żołądka lub jelit, zapalenie i owrzodzenie jamy ustnej, wodobrzusze, wymioty, bóle żołądkowo-jelitowe i bóle brzucha, przedmiotowe i podmiotowe objawy dyspepsji, zaparcia, wzdęcia z oddawaniem wiatrów, wzdęcia i rozdęcie, luźne stolce, objawy żołądkowo-jelitowe przedmiotowe i podmiotowe

niezbyt często: porażenna niedrożność jelita, zapalenie otrzewnej, ostre i przewlekłe zapalenie trzustki, zwiększona aktywność amylazy we krwi, refluks żołądkowo-przelykowy, zaburzenia opróżniania żołądka

rzadko: podniedrożność przewodu pokarmowego, torbiel rzekoma trzustki

Zaburzenia nerek i dróg moczowych

bardzo często: zaburzenie czynności nerek

często: niewydolność nerek, ostra niewydolność nerek, skąpomocz, martwica kanalików nerkowych, toksyczna nefropatia, nieprawidłowe wyniki badania moczu, zaburzenia pęcherza i cewki moczowej

niezbyt często: bezmocz, zespół hemolityczno-mocznicowy

bardzo rzadko: nefropatie, krwotoczne zapalenie pęcherza moczowego

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

często: świąd, wysypka, łysienie, trądzik, nadmierne pocenie

niezbyt często: zapalenie skóry, nadwrażliwość na światło

rzadko: toksyczna nekroliza naskórka (zespół Lyella)

bardzo rzadko: zespół Stevensa-Johnsona

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej

często: bóle stawów, kurcze mięśni, ból kończyn i pleców

niezbyt często: zaburzenia stawów

Zaburzenia endokrynologiczne

rzadko: hirsutyzm

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania

bardzo często: hiperglikemia, cukrzyca, hiperkaliemia

często: hipomagnezemia, hipofosfatemia, hipokaliemia, hipokalcemia, hiponatremia, zatrzymanie płynów w ustroju, zwiększone stężenie kwasu moczowego we krwi, zmniejszenie apetytu, jadłowstręt, kwasica metaboliczna, biperlipidemia, zwiększone stężenie cholesterolu we krwi, zwiększone stężenie triglicerydów, inne zaburzenia elektrolitowe

niezbyt często: odwodnienie, hipoproteinemia, hiperfosfatemia, hipoglikemia

Zakażenia i zarażenia pasożytnicze

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

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

Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach

często: pierwotne zaburzenia czynności przeszczepu

Obserwowano przypadki błędnego stosowania produktu, w tym nieumyślną, niezamierzoną lub nienadzorowaną przez lekarza zamianę produktu leczniczego zawierającego takrolimus o szybkim lub przedłużonym uwalnianiu na inny produkt leczniczy zawierający takrolimus. W związku z nimi zgłaszano szereg przypadków odrzucenia przeszczepionego narządu (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)

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

Zaburzenia naczyniowe

bardzo często: nadciśnienie

często: krwotok, zdarzenia zakrzepowo-zatorowe i niedokrwienne, choroby naczyń obwodowych, niedociśnienie pochodzenia obwodowego

niezbyt często: zawał, zakrzepica żył głębokich kończyn, wstrząs

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

często: osłabienie, gorączka, obrzęki, dolegliwości bólowe i złe samopoczucie, zwiększona aktywność fosfatazy zasadowej, zwiększenie masy ciała, zaburzenia zdolności odczuwania temperatury ciała

niezbyt często: niewydolność wielonarządowa, objawy grypopodobne, nietolerancja temperatury, uczucie ucisku w klatce piersiowej, zdenerwowanie, złe samopoczucie, zwiększenie aktywności dehydrogenazy mleczanowej we krwi, zmniejszenie masy ciała

rzadko: pragnienie, upadek, ucisk w klatce piersiowej, zmniejszenie ruchliwości,

owrzodzenia

bardzo rzadko: zwiększenie ilości tkanki tłuszczowej

Zaburzenia układu immunologicznego

U pacjentów otrzymujących takrolimus obserwowano reakcje alergiczne i anafilaktoidalne

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

często: zaburzenia czynności wątroby i nieprawidłowe wyniki badań enzymów wątrobowych, zastój żółci i żółtaczką, uszkodzenie komórek wątroby i zapalenie wątroby, zapalenie dróg żółciowych

rzadko: zakrzepica tętnicy wątrobowej, weno-okluzyjna choroba wątroby

bardzo rzadko: niewydolność wątroby, zwężenie przewodów żółciowych

Zaburzenia układu rozrodczego i piersi

niezbyt często: bolesne miesiączkowanie, krwawienie z macicy

Zaburzenia psychiczne

bardzo często: bezsenność
 często: objawy niepokoju, stany splątania i dezorientacja, depresja, obniżenie nastroju, zaburzenia nastroju, koszmary senne, omamy, zaburzenia psychiczne
 niezbyt często: zaburzenia psychiatryczne

6.1.3.2.1. Informacje z raportu

PRZESZCZEPIENIE NERKI

- TAC BID vs CsA

Tabela 25. Działania niepożądane ogółem u pacjentów po przeszczepieniu nerki – TAC BID vs CsA

Punkt końcowy		Publikacja włączone do metaanalizy	Postać CsA	% pacjentów		OR [95%CI]	RD [95%CI]	NNT [95%CI]
				TAC BID	CsA			
Działania niepożądane ogółem	6 m-cy	Charpentier 2003, Trompeter 2002, Vincenti 2007	ME	96,0	98,7	0,31 [0,14; 0,67]	-0,03 [-0,05; -0,01]	34 [20; 100]

* Infekcje wymagające hospitalizacji

Wg Tabeli 55 (s. 177) z cz.1 analizy klinicznej producenta

Tabela 26. Infekcje i zakażenia u pacjentów po przeszczepieniu nerki – TAC BID vs CsA

Punkt końcowy	Okres obserwacji	Badanie (publikacja)	Postać CsA	Wynik TAC BID vs CsA
Infekcje ogółem	6 m-cy	Abou-Jaoude 2003, Trompeter 2002, Vincenti 2007	ME	ns
		Charpentier 2003		OR: 0,57 [0,38; 0,84]
		Wynik metaanalizy	ME	OR: 0,85 [0,59; 1,23]
	rok	Mayer 1997, Pirsch 1997	nME	ns
		Wynik metaanalizy	nME	ns
		Chen 2008, Ciancio 2004a (Ciancio 2004b)*, Wang 2000, Yang 1999	ME	ns
		Wynik metaanalizy	ME	ns
3 lata	Wynik metaanalizy	ogółem	ns	
3 lata	Ciancio 2004a (Ciancio 2006)*	ME	ns	
Ciężkie infekcje ogółem	6 m-cy	Vincenti 2007	ME	ns
	5 lat	Anil Kumar 2008	nME/ME	ns
Ciężkie infekcje lub infekcje ogółem	rok	Ekberg 2007	nME/ME	ns
Infekcje oportunistyczne	rok	Ekberg 2007	nME/ME	ns
	3 lata	Cheung 2006	ME	ns
	5 lat	Park 2006 (Lee 2010)	ME	ns
	6 lat	Cheung 2006 (Cheung 2009)	ME	ns
Posocznica	rok	Ciancio 2004a (Ciancio 2004b)*	ME	ns
Infekcje i choroby pasożytnicze	rok	Ekberg 2007	nME/ME	ns
Infekcje bakteryjne	6 m-cy	Charpentier 2003, Trompeter 2002	ME	ns
		Wynik metaanalizy	ME	ns
	rok	Mayer 1997	nME	ns

Punkt końcowy	Okres obserwacji	Badanie (publikacja)	Postać CsA	Wynik TAC BID vs CsA
		Silva 2007, Yang 1999	ME	ns
		Wynik metaanalizy	ME	ns
		Wynik metaanalizy	ogółem	ns
	5 lat	Park 2006 (Lee 2010)	ME	ns
Infekcje grzybicze	6 m-cy	Charpentier 2003, Trompter 2002	ME	ns
		Wynik metaanalizy	ME	ns
	rok	Mayer 1997	nME	ns
		Silva 2007, Yang 1999	ME	ns
		Wynik metaanalizy	ME	ns
		Wynik metaanalizy	ogółem	ns
Infekcje grzybicze inne niż kandydoza i aspergiloza	rok	Johnson 2000	ME	ns
Infekcje pierwotniakowe	6 m-cy	Charpentier 2003, Trompter 2002	ME	ns
		Wynik metaanalizy	ME	ns
	rok	Mayer 1997	nME	OR: 4,49 [1,01; 19,98]
Kandydoza	rok	Pirsch 1997	nME	ns
		Johnson 2000	ME	ns
		Ekberg 2007	nME/ME	ns
		Wynik metaanalizy	ogółem	ns
Aspergiloza	rok	Pirsch 1997	nME	ns
		Johnson 2000	ME	ns
		Wynik metaanalizy	ogółem	ns
Toksoplazmoza	rok	Pirsch 1997	nME	ns
Głębokie lub ogólnoustrojowe zakażenia grzybicze	rok	Mayer 1997	nME	ns
Zakażenie Pneumocystis carinii	rok	Mayer 1997	nME	ns
		Johnson 2000	ME	ns
		Wynik metaanalizy	ogółem	ns
Zakażenie kryptokokami	rok	Mayer 1997	nME	ns
Infekcje wirusowe ogółem	6 m-cy	Trompeter 2002	ME	ns
	rok	Mayer 1997	nME	ns
		Silva 2007	ME	ns
		Wynik metaanalizy	ogółem	ns
Infekcje wirusem Ebsteina-Barra	rok	Mayer 1997	nME	ns
		Ciancio 2004a (Ciancio 2004b), Johnson 2000	ME	ns
		Wyniki metaanalizy	ME	ns
		Wynik metaanalizy	ogółem	ns
Wiremia lub wiruria wirusów BK	rok	Brennan 2005	nME/ME	ns
Infekcje Herpes	rok	Yang 1999	ME	ns
Infekcje Herpes simplex	rok	Pirsch 1997	nME	ns
		Johnson 2000	ME	ns
		Ekberg 2007, Garcia 2003	nME/ME	ns
		Wynik metaanalizy	nME/ME	ns
		Wynik metaanalizy	ogółem	ns
Herpes zoster	rok	Pirsch 1997	nME	ns
		Ciancio 2004a (Ciancio 2004b)*, Johnson 2000	ME	ns
		Wynik metaanalizy	ME	ns
		Wynik metaanalizy	ogółem	ns

Punkt końcowy	Okres obserwacji	Badanie (publikacja)	Postać CsA	Wynik TAC BID vs CsA
Infekcje Herpes inne niż simple i zoster	rok	Johnson 2000	ME	ns
Zakażenia Pseudomonas	rok	Pirsch 1997	nME	ns
Zakażenie Mycobacterium	rok	Pirsch 1997	nME	ns
Infekcja ludzkim polyomawirusem	rok	Silva 2007	ME	ns
	3 lata	Ciancio 2004a, Ciancio 2006	ME	ns
Infekcje CMV	6 m-cy	Charpentier 2003, Margreiter 2002	ME	ns
		Vincenti 2007		OR: 0,44 [0,25; 0,77]
		Wynik metaanalizy	ME	ns
	rok	Mayer 1997, Pirsch 1997	nME	ns
		Wynik metaanalizy	nME	ns
		Ciancio 2004a (Ciancio 2004b)*, Johnson 2000**, Silva 2007, Yang 1999	ME	ns
		Wynik metaanalizy	ME	ns
		Brennan 2005 (Hardinger 2005), Ekberg 2007	nME/ME	ns
		Wynik metaanalizy	nME/ME	ns
	2 lata	Hernandez 2007	ME	ns
	5 lat	Anil Kumar 2008	ME	ns
Wiremia CMV	rok	Silva 2007	ME	ns
Cytomegalia	rok	Pirsch 1997 (Pirsch 1999)	nME	ns
		Johnson 2000, Yang 1999	ME	ns
		Wynik metaanalizy	ME	ns
		Wynik metaanalizy	ogółem	ns
	2 lata	Hernandez 2007	ME	ns
Gruźlica	rok	Yang 1999	ME	ns

Wg Tabel 58-103 (s. 181-224) z cz.1 analizy klinicznej producenta

* wymagająca hospitalizacji

Tabela 27. Nowotwory, zaburzenia krwi i układu chłonnego u pacjentów po przeszczepieniu nerki – TAC BID vs CsA

Punkt końcowy	Okres obserwacji	Badanie (publikacja)	Postać CsA	Wynik TAC BID vs CsA
Nowotwory złośliwe	6 m-cy	Margreiter 2002, Trompeter 2002	ME	ns
		Wynik metaanalizy	ME	ns
	rok	Mayer 1997	nME	ns
		Brennan 2005 (Hardinger 2005)	nME/ME	ns
		Wynik metaanalizy	ogółem	ns
	1,5 roku	Pirsch 1997 (Miller 1997)	nME	ns
	3 lata	Cheung 2006*	ME	ns
		Pirsch 1997 (Jensik 1998)	nME	ns
	5 lat	Pirsch 1997 (Vincenti 2002)	nME	ns
6 lat **	Cheung 2006, Cheung 2009	ME	ns	
Nowotwory	6 m-cy	Vincenti 2007	ME	ns
	rok	Ekberg 2007	nME/ME	ns
	2 lata	Hernandez 2007	ME	ns

Punkt końcowy	Okres obserwacji	Badanie (publikacja)	Postać CsA	Wynik TAC BID vs CsA
Chłoniaki	8 lat	Anil Kumar 2008	nME/ME	ns
	rok	Mayer 1997	nME	ns
	5 lat	Pirsch 1997 (Vincenti 2002)	nME	ns
PotransplanTAC BIDyjny zespół limfoproliferacyjny	6 m-cy	Trompeter 2002	ME	ns
	4 lata	Trompeter 2002 (Filler 2005)	ME	ns
Chłoniaki lub potransplanTAC BIDyjny zespół limfoproliferacyjny	3 lata	Pirsch 1997 (Jensik 1998)	nME	ns
Zaburzenia krwi i układu chłonnego ogółem	rok	Ekberg 2007	nME/ME	ns
Ciężkie zaburzenia krwi i ukł. chłonnego ogółem	rok	Ekberg 2007	nME/ME	ns
Anemia	6 m-cy	Charpentier 2003, Margreiter 2002 (Sperschneider 2001), Vincenti 2007	ME	ns
		Wynik metaanalizy	ME	ns
	rok	Mayer 1997	nME	ns
		Ekberg 2007	nME/ME	ns
	Wynik metaanalizy	ogółem	ns	
Leukopenia	rok	Mayer 1997	nME	ns
		Ekberg 2007	nME/ME	ns
	5 lat	Park 2006 (Lee 2010)	ME	ns
Trombocytopenia	6 m-cy	Charpentier 2003	ME	ns
Torbiel limfatyczna	rok	Ciancio 2004a (Ciancio 2004b), Silva 2007	ME	ns
		Wynik metaanalizy	ME	ns
Ciężkie zaburzenia ukł. immunolog. ogółem	rok	Ekberg 2007	nME/ME	ns

* 34 m-ce; ** 73 m-ce

Wg Tabel 105-133 (s. 232-258) z cz.1 analizy klinicznej producenta

Tabela 28. Zaburzenia endokrynologiczne, metabolizmu i odżywiania u pacjentów po przeszczepieniu nerki – TAC BID vs CsA

Punkt końcowy	Okres obserwacji	Publikacje	Postać CsA	Wynik TAC BID vs CsA
Hirsutyzm	6 m-cy	Margreiter 2002	ME	OR: 0,04 [0,00; 0,61]
		Vincenti 2007 ^a		OR: 0,06 [0,01; 0,25]
		Wynik metaanalizy	ME	OR: 0,05 [0,01; 0,19]
	rok	Mayer 1997	nME	OR: 0,01 [0,00; 0,25]
		Pirsch 1997	nME	OR: 0,05 [0,01; 0,39]
		Wynik metaanalizy		OR: 0,03 [0,01; 0,16]
		Silva 2007	ME	OR: 0,02 [0,00; 0,41]
	Wynik metaanalizy	ogółem	OR: 0,03 [0,01; 0,12]	
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	rok	Ekberg 2007	nME/ME	ns
Ciężkie zaburzenia metabolizmu i odżywiania	rok	Ekberg 2007	nME/ME	ns
Cukrzyca	1 m-c	Van Duijnhoven 2002	nME/ME	ns
	6 m-cy	Charpentier 2003	ME	OR: 5,30 [1,23; 22,95]
		Mergreiter 2002, Trompeter 2002		ns
		Vincenti 2007		OR: 2,07 [1,23; 3,46]

Punkt końcowy	Okres obserwacji	Publikacje	Postać CsA	Wynik TAC BID vs CsA
	rok	Wyniki metaanalizy	ME	OR: 2,36 [1,55; 3,61]
		Mayer 1997	nME	OR: 4,26 [1,26; 14,34]
		Piersch 1997		OR: 5,99 [2,41; 14,87]
		Wyniki metaanalizy	nME	OR: 5,30 [2,56; 10,97]
		Campos 2002, Chen 2008, Johnson 2000, Kim 2004, Murphy 2003, Silva 2007, Yang 1999	ME	ns
		Ciancio 2004a (Ciancio 2004b)		OR: 0,36 [0,15; 0,87]
		Wynik metaanalizy	ME	ns
		Brennan 2005 (Haringer 2005)	nME/ME	ns
		Ekberg 2007		OR: 2,12 [1,16; 3,86]
		Wyniki metaanalizy	ME	OR: 2,15 [1,20; 3,82]
	Wyniki metaanalizy	ogółem	OR: 2,05 [1,20; 3,50]	
	1,5 roku	Pirsch 1997 (Miller 1997)	nME	OR: 4,20 [1,53; 11,57]
	2 lata	Hernandez 2007, Johnson 2000 (Ashan 2001), Mergreiter 2002 (Kramer 2005b)	ME	ns
		Wyniki metaanalizy	ME	ns
	3 lata	Cheung 2006 *, Ciancio 2004a (Ciancio 2006), Johnson 2000 (Gonwa 2003)	ME	ns
		Wyniki metaanalizy	ME	ns
Anil Kumar 2008		nME/ME	ns	
Wyniki metaanalizy		ogółem	ns	
5 lat	Park 2006 (Lee 2010)	ME	ns	
6 lat **	Cheung 2006 (Cheung 2009)	ME	ns	
Obniżenie poziomu hemoglobiny	5 lat	Anil Kumar 2008	nME/ME	ns
Hiperlipidemia	rok	Pirsch 1997	nME	ns
		Chen 2008 ***, Silva 2007	ME	ns
		Wyniki metaanalizy	ME	ns
		Ekberg 2007	nME/ME	ns
		Wyniki metaanalizy	ogółem	OR: 0,72 [0,56; 0,92]
2 lata	Hernandez 2007	ME	ns	
Dyslipidemia	rok	Brennan 2005 (Hardinger 2005) ****	nME/ME	ns
Hipercholesterolemia	6 m-cy	Charpentier 2003	ME	OR: 0,32 [0,13; 0,79]
		Johnson 2000		OR: 0,42 [0,21; 0,81]
		Margreiter 2002		OR: 0,45 [0,22; 0,92]
		Wyniki metaanalizy	ME	OR: 0,40 [0,26; 0,62]
	rok	Pirsch 1997	nME	OR: 0,50 [0,26; 0,95]
		Chen 2008, Kim 2004	ME	ns
		Wyniki metaanalizy	ME	ns
		Ekberg 2007	nME/ME	OR: 0,43 [0,24; 0,76]
	3 lata	Wyniki metaanalizy	ogółem	OR: 0,47 [0,32; 0,68]
		Cheung 2006 *	ME	OR: 0,28 [0,08; 0,98]
6 lat	Cheung 2006 (Cheung 2009) **	ME	OR: 0,34 [0,13; 0,86]	
Hipertrójglicerydemia	rok	Ekberg 2007	nME/ME	ns
Hiperglikemia	rok	Mayer 1997	nME	OR: 2,60 [1,28; 5,30]
		Ekberg 2007	nME/ME	ns
		Wyniki metaanalizy	ogółem	2,12 [1,28; 3,52]
Hiperurykemia	rok	Ekberg 2007	nME/ME	ns
Hipofosfatemia	rok	Ekberg 2007	nME/ME	ns

Punkt końcowy	Okres obserwacji	Publikacje	Postać CsA	Wynik TAC BID vs CsA
Hipomagnezemia	6 m-cy	Margreiter 2002	ME	OR: 4,75 [1,59; 14,15]
		Trompeter 2002		OR: 3,47 [1,67; 7,21]
		Wyniki metaanalizy	ME	OR: 3,88 [2,11; 7,11]
Konieczność zastosowania terapii obniżającej poziom lipidów	5 lat	Park 2006, Lee 2010	ME	ns
Kwasica	rok	Mayer 1997	nME	ns

* 34 m-ce ** 73 m-ce *** hiperlipidemia wymagająca leczenia vibratami **** wymagająca przerwania leczenia
^a hirsutyzm lub nadmierne owłosienie

Wg Tabel 132-163 (s. 257-298) z cz.1 analizy klinicznej producenta

Tabela 29. Zaburzenia układu nerwowego u pacjentów po przeszczepieniu nerki – TAC BID vs CsA

Punkt końcowy	Okres obserwacji	Publikacje	Postać CsA	Wynik TAC BID vs CsA
Zaburzenia układu nerwowego ogółem	rok	Ekberg 2007	nME/ME	OR: 1,74 [1,14; 2,65]
Neurotoksyczność	3 lata *	Cheung 2006	ME	ns
Drżenie	6 m-cy	Charpentier 2003	ME	OR: 3,04 [1,16; 7,98]
		Margreiter 2002		OR: 3,30 [1,64; 6,63]
		Trompeter 2002		ns
		Vincenti 2007		OR: 1,58 [1,07; 2,35]
		Wynik metaanalizy	ME	OR: 2,09 [1,52; 2,87]
	rok	Mayer 1997	nME	OR: 3,99 [2,28; 6,98]
		Pirsch 1997		OR: 2,31 [1,55; 3,44]
		Wynik metaanalizy	nME	OR: 2,85 [2,07; 3,93]
		Silva 2007	ME	OR: 2,13 [1,37; 3,30]
		Yang 1999		ns
Wynik metaanalizy	ME	OR: 2,16 [1,40; 3,33]		
Wynik metaanalizy	ogółem	OR: 2,59 [2,00; 3,35]		
1,5 roku	Pirsch 1997 (Miller 1997)	nME	OR: 2,31 [1,55; 3,44]	
Bezsenność	rok	Mayer 1997, Pirsch 1997	nME	ns
		Wynik metaanalizy	nME	ns
		Silva 2007	ME	OR: 1,60 [1,04; 2,49]
		Wynik metaanalizy	ogółem	ns
Ból głowy	rok	Mayer 1997, Pirsch 1997	nME	ns
		Wynik metaanalizy	nME	OR: 1,40 [1,02; 1,92]
		Ekberg 2007	nME/ME	ns
		Wynik metaanalizy	ogółem	OR: 1,38 [1,04; 1,84]
Drętwienie	rok	Pirsch 1997	nME	OR: 1,67 [1,02; 2,75]
		Silva 2007	ME	OR: 0,22 [0,06; 0,78]
		Wynik metaanalizy	ogółem	ns
Niepokój/lęk	rok	Pirsch 1997	nME	ns
Zawroty głowy	rok	Pirsch 1997	nME	ns
Atak padaczkowy	rok	Yang 1999	ME	ns
Zaburzenia w obrębie oka	rok	Silva 2007	ME	ns

* 34 m-ce

Wg Tabel 165-178 (s. 305-323) z cz.1 analizy klinicznej producenta

Tabela 30. Zaburzenia układu krążenia i oddechowego u pacjentów po przeszczepieniu nerki – TAC BID vs CsA

Punkt końcowy	Okres obserwacji	Publikacje	Postać CsA	Wynik TAC BID vs CsA
Zaburzenia sercowo-naczyniowe ogółem	rok	Mayer 1997	nME	ns
Ciężkie zaburzenia serca ogółem	rok	Ekberg 2007	nME/ME	ns
Zawał serca	rok	Mayer 1997	nME	ns
Choroba wieńcowa	rok	Mayer 1997	nME	ns
Ból w klatce piersiowej	rok	Pirsch 1997	nME	ns
Zapalenie wsierdzia	rok	Ciancio 2004a (Ciancio 2004b)*	ME	ns
Dusznicza bolesna	rok	Mayer 1997	ME	OR: 3,31 [1,26; 8,67]
Arytmia	rok	Mayer 1997	ME	OR: 0,20 [0,06; 0,67]
Zaburzenia naczyń ogółem	rok	Ekberg 2007	nME/ME	ns
Ciężkie zaburzenia naczyń	rok	Ekberg 2007	nME/ME	ns
Nadciśnienie	3 m-ce	Nichelle 2002	ME	ns
	6 m-cy	Charpentier 2003, Trompeter 2002, Vincenti 2007	ME	ns
		Margreiter 2002		OR: 0,62 [0,40; 0,94]
		Wynik metaanalizy	ME	ns
	rok	Mayer 1997, Pirsch 1997	nME	ns
		Wynik metaanalizy	nME	ns
		Campos 2002	ME	OR: 0,39 [0,16; 0,91]
		Kim 2004, Nichelle 2002		ns
		Wynik metaanalizy	ME	ns
		Ekberg 2007	nME/ME	ns
		Wynik metaanalizy	ogółem	ns
	2 lata	Hernandez 2007	ME	ns
	3 lata	Cheung 2006 **	ME	ns
		Nicelle 2002		OR: 0,33 [0,14; 0,80]
5 lat	Park 2006 (Lee 2010)	ME	ns	
6 lat	Cheung 2006 (Cheung 2009) ***	ME	ns	
Niedociśnienie ortostatyczne	rok	Silva 2007	ME	ns
Zakrzepica	6 m-cy	Margreiter 2002	ME	OR: 3,18 [1,02; 9,87]
Zakrzepica żył głębokich	rok	Pirsch 1997	nME	OR: 11,68 [1,49; 91,32]
Zakrzepica przetoki tętniczo-żylniej	rok	Silva 2007	ME	ns
Ciężkie zaburzenia klatki piersiowej i śródpiersia	rok	Ekberg 2007	nME/ME	ns
Zapalenia nosogardzieli	rok	Ekberg 2007	nME/ME	ns
Zapalenia zatok	rok	Silva 2007	ME	ns
Zapalenia płuc	rok	Chen 2008, Ciancio 2004a (Ciancio 2004b) *	ME	ns
		Wynik metaanalizy	ME	ns
		Ekberg 2007	nME/ME	ns
		Wynik metaanalizy	ogółem	ns
	2 lata	Hernandez 2007	ME	ns

* wymagające hospitalizacji

** 34 m-ce *** 73 m-ce

Wg Tabel 179-207 (s. 324-350) z cz.1 analizy klinicznej producenta

Tabela 31. Zaburzenia układu pokarmowego u pacjentów po przeszczepieniu nerki – TAC BID vs CsA

Punkt końcowy	Okres obserwacji	Publikacje	Postać CsA	Wynik TAC BID vs CsA
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	rok	Ekberg 2007	nME/ME	OR: 1,46 [1,10; 1,95]
Ciężkie zaburzenia żołądkowo-jelitowe	rok	Ekberg 2007	nME/ME	ns
Wirusowe zapalenia żołądka i jelit	rok	Ciancio 2004a (Ciancio 2004b)*	ME	ns
Nieżyt żołądkowo-jelitowy	rok	Silva 2007	ME	ns
Zapalenie uchyłków jelita	rok	Ciancio 2004a (Ciancio 2004b)*	ME	ns
Zapalenie błony śluzowej żołądka	6 m-cy	Margreiter 2002	ME	OR: 8,77 [1,10; 69,71]
Krwotok żołądkowo-jelitowy	6 m-cy	Margreiter 2002	ME	ns
Owrzodzenie jamy ustnej	5 lat	Anil Kumar 2008	nME/ME	ns
Refluks żołądkowo-przełykowy	5 lat	Anil Kumar 2008	nME/ME	ns
Biegunka	6 m-cy	Trompeter 2002	ME	OR: 4,72 [1,31; 16,99]
		Vincenti 2007		OR: 1,93 [1,33; 2,81]
		Wynik metaanalizy	ME	OR: 2,11 [1,48; 3,01]
	rok	Mayer 1997, Pirsch 1997	nME	ns
		Wynik metaanalizy	nME	ns
		Silva 2007	ME	OR: 2,33 [1,55; 3,52]
		Yang 1999		ns
		Wynik metaanalizy	ME	ns
Ekberg 2007	nME/ME	OR: 2,27 [1,57; 3,27]		
Wynik metaanalizy	ogółem	OR: 1,84 [1,25; 2,71]		
Ciężka biegunka	5 lat	Anil Kumar 2008	nME/ME	ns
Luźne stolce	rok	Silva 2007	ME	OR: 3,96 [1,29; 12,14]
Zaparcia	6 m-cy	Vincenti 2007	ME	ns
	rok	Mayer 1997, Pirsch 1997	nME	ns
		Wynik metaanalizy	nME	ns
		Ekberg 2007	nME/ME	ns
Wynik metaanalizy	ogółem	ns		
Nudności	6 m-cy	Vincenti 2007	ME	ns
	rok	Mayer 1997, Pirsch 1997	nME	ns
Wymioty	rok	Mayer 1997, Pirsch 1997	nME	ns
		Wynik metaanalizy	nME	ns
		Ekberg 2007	nME/ME	ns
		Wynik metaanalizy	ogółem	OR: 1,43 [1,04; 1,97]
Ból brzucha	rok	Mayer 1997	nME	ns
		Ekberg 2007	nME/ME	ns
		Wynik metaanalizy	ogółem	ns
Niestrawność	rok	Mayer 1997, Pirsch 1997	nME	ns
		Wynik metaanalizy	nME	OR: 1,42 [0,004; 0,11]
Żółtaczką	6 m-cy	Margreiter 2002	ME	ns

* wymagające hospitalizacji

Wg Tabel 208-230 (s. 351-377) z cz.1 analizy klinicznej producenta

Tabela 32. Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej, mięśnie-szkieletowe, tkanki łącznej i kości u pacjentów po przeszczepieniu nerki – TAC BID vs CsA

Punkt końcowy	Okres obserwacji	Publikacje	Postać CsA	Wynik TAC BID vs CsA
Świąd	rok	Pirsch 1997	nME	OR: 2,28 [1,19; 4,37]
Łysienie	6 m-cy	Margreiter 2002, Vincenti 2007	ME	ns
		Wynik metaanalizy	ME	OR: 3,40 [1,18; 9,80]
Nadmierne owłosienie	rok	Pirsch 1997	nME	OR: 12,32 [2,86; 53,12]
	6 m-cy	Trompeter 2002	ME	OR: 0,06 [0,00; 0,99]
Trądzik	rok	Silva 2007	ME	OR: 0,13 [0,03; 0,58]
	6 m-cy	Mayer 1997	nME	OR: 0,25 [0,10; 0,62]
Martwica kości	5 lat	Park 2006 (Lee 2010)	ME	ns

Wg Tabel 231-239 (s. 378-388) z cz.1 analizy klinicznej producenta

Tabela 33. Zaburzenia nerek i dróg moczowych u pacjentów po przeszczepieniu nerki – TAC BID vs CsA

Punkt końcowy	Okres obserwacji	Publikacje	Postać CsA	Wynik TAC BID vs CsA
Zaburzenia nerek i dróg moczowych ogółem	rok	Ekberg 2007	nME/ME	ns
Ciężkie zaburzenia nerek i dróg moczowych ogółem	rok	Ekberg 2007	nME/ME	ns
Zaburzenia nerek ogółem	6 m-cy	Vincenti 2007	ME	ns
Nefropatia toksyczna	rok	Mayer 1997	nME	ns
		Silva 2007	ME	OR: 0,12 [0,01; 0,97]
		Wynik metaanalizy	ogółem	ns
Konieczność dializoterapii	rok	Mayer 1997	nME	ns
Odmiedniczkowe zapalenie nerek	5 lat	Anil Kumar 2008 *	nME/ME	ns
Ostra martwica kanalików nerkowych	6 m-cy	Charpentier 2003	ME	ns
	rok	Mayer 1997	nME	ns
Wodonercze	rok	Silva 2007	ME	ns
Choroba układu moczowego	6 m-cy	Margeiter 2002	ME	OR: 0,51 [0,26; 0,99]
Infekcje dróg moczowych	6 m-cy	Charpentier 2003, Margreiter 2002, Trompeter 2002, Vincenti 2007	ME	ns
		Wynik metaanalizy	ME	ns
	rok	Chen 2008, Ciancio 2004a (Ciancio 2004b) **	ME	ns
		Wynik metaanalizy	ME	ns
		Ekberg 2007	nME/ME	ns
	2 lata	Wynik metaanalizy	ogółem	ns
		Hernandez 2007	ME	ns
3 lata	Cheung 2006 ***	ME	ns	
Krwiomocz	rok	Ekberg 2007	nME/ME	ns
Białkomocz	rok	Ekberg 2007	nME/ME	OR: 2,61 [1,14; 6,00]
Skąpomocz	rok	Pirsch 1997	nME	ns
Ropień gruczołu krokowego	rok	Ciancio 2004a (Ciancio 2004b) **	ME	ns
Łagodny rozrost gruczołu krokowego	rok	Silva 2007	ME	ns
Bilirubinemia	6 m-cy	Margreiter 2002	ME	OR: 0,10 [0,01; 0,81]
Hiponatremia	rok	Silva 2007	ME	OR: 0,19 [0,04; 0,89]

* wywołane grzybami z rodzaju Candida ** wymagające hospitalizacji *** 34 m-cy

Wg Tabel 240-261 (s. 389-408) z cz.1 analizy klinicznej producenta

Tabela 34. Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania – TAC BID vs CsA

Punkt końcowy	Okres obserwacji	Publikacje	Postać CsA	Wynik TAC BID vs CsA
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania ogółem	rok	Ekberg 2007	nME/ME	ns
Ciężkie zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania ogółem	rok	Ekberg 2007	nME/ME	ns
Obrzęk obwodowy	6 m-cy	Vincenti 2007	ME	OR: 0,56 [0,38; 0,83]
	rok	Mayer 1997	nME	ns
		Silva 2007	ME	OR: 0,64 [0,43; 0,94]
		Ekberg 2007	nME/ME	ns
		Wynik metaanalizy	ogółem	ns
Gorączka	6 m-cy	Charpentier 2003	ME	OR: 0,40 [0,24; 0,65]
	rok	Chen 2008	ME	ns
		Ekberg 2007	nME/ME	ns
		Wynik metaanalizy	ogółem	OR: 0,88 [0,48; 1,60]
Duszność	rok	Mayer 1997	nME	ns
Choroba posurowicza	6 m-cy	Charpentier 2003	ME	OR: 0,47 [0,27; 0,81]
Objawy grypy	rok	Trompeter 2002	nME	OR: 0,12 [0,02; 0,69]
Zapalenie dziąseł	rok	Pirsch 1997	nME	OR: 0,16 [0,05; 0,54]
Przerost dziąseł	6 m-cy	Margreiter 2002	ME	OR: 0,12 [0,04; 0,41]
		Trompeter 2002	ME	OR: 0,12 [0,02; 0,69]
		Wynik metaanalizy	ME	OR: 0,12 [0,04; 0,33]
	rok	Mayer 1997	nME	OR: 0,20 [0,06; 0,67]
		Pirsch 1997		OR: 0,09 [0,01; 0,68]
		Wynik metaanalizy	nME	OR: 0,15 [0,05; 0,41]
		Silva 2007	ME	OR: 0,05 [0,00; 0,78]
		Yang 1999		ns
		Wynik metaanalizy	ME	OR: 0,07 [0,01; 0,56]
		Wynik metaanalizy	ogółem	OR: 0,12 [0,05; 0,30]
3 lata	Cheung 2006 *	ME	ns	
5 lat	Park 2006 (Lee 2010)	ME	ns	
Zapalenie powięzi	rok	Ciancio 2004a (Ciancio 2004b) **	ME	ns
Zapalenie tkanki łącznej	rok	Ciancio 2004a (Ciancio 2004b) **	ME	ns

* 34 m-ce ** wymagające hospitalizacji

Wg Tabel 262-278 (s. 409-427) z cz.1 analizy klinicznej producenta

Tabela 35. Urazy, zatrucia, procedury medyczne i chirurgiczne u pacjentów po przeszczepieniu nerki – TAC BID vs CsA

Punkt końcowy	Okres obserwacji	Publikacje	Postać CsA	Wynik TAC BID vs CsA
Urazy, zatrucia i inne komplikacje ogółem	rok	Ekberg 2007	nME/ME	ns
Ciężkie urazy, zatrucia i inne komplikacje ogółem	rok	Ekberg 2007	nME/ME	ns
Ciężkie zaburzenia związane z rana pooperacyjną	rok	Ekberg 2007	nME/ME	ns
Zaburzenia funkcjonowania przeszczepionego narządu	rok	Ekberg 2007	nME/ME	ns
Obrzęk limfatyczny	rok	Ekberg 2007	nME/ME	ns

Punkt końcowy	Okres obserwacji	Publikacje	Postać CsA	Wynik TAC BID vs CsA
Opóźnione gojenie rany	2 tyg.	Ekberg 2007	nME/ME	ns
Opóźnione gojenie ran lub infekcja miejsca nacięcia chirurgicznego	5 lat	Anil Kumar 2008	nME/ME	ns
Zaburzenia gojenia rany	rok	Chen 2008, Ciancio 2004a (Ciancio 2004b)	ME	ns
		Wynik metaanalizy	ME	ns
Zapalenie otrzewnej związane z dializą	rok	Chen 2008	ME	ns
Zapalenie otrzewnej	rok	Ciancio 2004a (Ciancio 2004b) **	ME	ns

Wg Tabel 278-289 (s. 428-436) z cz.1 analizy klinicznej producenta

Tabela 36. Nieprawidłowości wyników badań laboratoryjnych u pacjentów po przeszczepieniu nerki – TAC BID vs CsA

Punkt końcowy	Okres obserwacji	Publikacje	Postać CsA	Wynik TAC BID vs CsA
Nieprawidłowości wyników badań laboratoryjnych	rok	Ekberg 2007	nME/ME	ns
Ciężkie nieprawidłowości wyników badań laboratoryjnych	rok	Ekberg 2007	nME/ME	OR: 2,18 [1,08; 4,41]
Podwyższona kreatynina	6 m-cy	Charpentier 2003, Trompeter 2002	ME	ns
		Wynik metaanalizy	ME	ns
	rok	Mayer 1997	nME	OR: 2,06 [1,29; 3,29]
		Pirsch 1997		ns
		Wynik metaanalizy	nME	ns
		Ekberg 2007	nME/ME	ns
Wynik metaanalizy	ogółem	ns		
Podwyższona kreatynina związana z ostrym odrzuceniem	rok	Mayer 1997	nME	ns
Nieprawidłowości w wynikach badań dotyczących wątroby	5 lat	Park 2006 (Lee 2010)	ME	ns
Podwyższony potas	rok	Mayer 1997	nME	ns

Wg Tabel 290-298 (s. 437-445) z cz.1 analizy klinicznej producenta

W badaniach RCT obejmujących pacjentów po przeszczepieniu nerki, w grupie przyjmującej immunosupresję opartą o takrolimus o standardowym uwalnianiu (TAC BID), w porównaniu do grupy przyjmującej cyklosporynę (postać standardową - nME lub mikroemulsję - ME), zaobserwowano statystycznie istotny niższy odsetek pacjentów z działaniami niepożądanymi ogółem w 6-miesięcznym okresie obserwacji (Tabela 25).

Dla poszczególnych grup działań niepożądanych wyniki kształtowały się następująco:

- **Infekcje i zakażenia** (Tabela 26) – dla większości punktów końcowych brak istotnych statystycznie różnic, jedyne istotne statystycznie różnice:

rzadziej: infekcje ogółem w ciągu 6 miesięcy (1 z 4 badań i wynik metaanalizy), ale brak istotnych statystycznie różnic dla rocznego i 3-letniego okresu obserwacji; infekcje CMV w ciągu 6 miesięcy (1 z 3 badań), ale brak istotnych statystycznie różnic dla rocznego, 2-letniego i 5-letniego okresu obserwacji;

częściej: infekcje pierwotniakowe w ciągu roku (1 badanie z takim okresem obserwacji), ale brak istotnych statystycznie różnic dla 6-miesięcznego okresu obserwacji.

- **Nowotwory, zaburzenia krwi i układu chłonnego** (Tabela 27) – brak istotnych statystycznie różnic.

- **Zaburzenia endokrynologiczne, metabolizmu i odżywiania** (Tabela 28):

rzadziej: hirsutyzm w ciągu 6 miesięcy lub roku (wszystkie włączone badania); hiperlipidemia w ciągu roku (wynik metaanalizy, natomiast w poszczególnych badaniach różnice nieistotne statystycznie); hipercholesterolemia w ciągu 6 miesięcy (wszystkie włączone badania), roku (2 z 4 badań i wynik metaanalizy), 3 lat i 6 lat (po jednym badaniu z takimi okresami obserwacji)

częściej: cukrzyca w ciągu 6 miesięcy (2 z 4 badań i wynik metaanalizy), roku (4 z 12 badań i wynik metaanalizy), 1,5 roku (1 badanie), ale brak istotnych statystycznie różnic w częstości cukrzycy dla okresu obserwacji 2 lata, 3 lata, 5 lat, 6 lat; hiperglikemia w ciągu roku (1 z 2 badań i wynik metaanalizy); hipomagnezemia w ciągu 6 miesięcy (oba włączone badania).

- **Zaburzenia układu nerwowego i psychiczne** (Tabela 29):

częściej: zaburzenia układu nerwowego ogółem w ciągu roku (1 badanie); drżenie w ciągu 6 miesięcy (3 z 4 badań i wynik metaanalizy), roku (3 z 4 badań i wynik metaanalizy), 1,5 roku (1 badanie); bezsenność (1 z 3 badań); ból głowy (wynik metaanalizy, ale w poszczególnych badaniach różnice nieistotne statystycznie);

- **Zaburzenia układu krążenia i oddechowego** (Tabela 30) - dla większości punktów końcowych brak istotnych statystycznie różnic, m.in. w większości badań nie było istotnych statystycznie różnic w częstości występowania nadciśnienia w okresie obserwacji od 3 miesięcy do 6 lat, jedynie w 3 z 16 badań nadciśnienie wystąpiło rzadziej w grupie przyjmującej immunosupresję opartą o takrolimus. Pozostałe istotne statystycznie różnice:

częściej: dusznica bolesna w ciągu roku (1 badanie); zakrzepica w ciągu 6 miesięcy (1 badanie); zakrzepica żył głębokich w ciągu roku (1 badanie)

rzadziej: arytmia w ciągu roku (1 badanie).

- **Zaburzenia układu pokarmowego** (Tabela 31) - dla większości punktów końcowych brak istotnych statystycznie różnic, jedyne istotne statystycznie różnice:

częściej: zaburzenia żołądkowo-jelitowe w ciągu roku (1 badanie); zapalenie błony śluzowej żołądka w ciągu 6 miesięcy (1 badanie); biegunka w ciągu 6 miesięcy (2 badania i wynik metaanalizy), roku (2 z 5 badań i wynik metaanalizy); luźne stolce w ciągu roku (1 badanie); wymioty w ciągu roku (wynik metaanalizy, ale różnice nieistotne statystycznie w poszczególnych badaniach), niestrawność w ciągu roku (wynik metaanalizy, ale różnice nieistotne statystycznie w poszczególnych badaniach).

- **Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej** (Tabela 32) – istotne statystycznie różnice w występowaniu działań niepożądanych:

częściej: świąd w ciągu roku (1 badanie); łysienie w ciągu 6 miesięcy (wynik metaanalizy, ale różnice nieistotne statystycznie w poszczególnych badaniach) i roku (1 badanie);

rzadziej: nadmierne owłosienie w ciągu 6 miesięcy i roku (po 1 badaniu); trądzik w ciągu roku (1 badanie).

- **Zaburzenia nerek i dróg moczowych** (Tabela 33) - dla większości punktów końcowych brak istotnych statystycznie różnic, jedyne istotne statystycznie różnice:

częściej: białkomocz w ciągu roku (1 badanie);

rzadziej: nefropatia toksyczna w ciągu roku (1 z 2 badań); choroba układu moczowego w ciągu 6 miesięcy (1 badanie); bilirubinemia w ciągu 6 miesięcy (1 badanie); hiponatremia w ciągu roku (1 badanie)

- **Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania** (Tabela 34): dla większości punktów końcowych brak istotnych statystycznie różnic, jedyne istotne statystycznie różnice:

rzadziej: obrzęk obwodowy w ciągu 6 miesięcy (1 badanie); roku (1 z 3 badań); gorączka w ciągu 6 miesięcy (1 badanie), roku (wynik metaanalizy, ale różnice nieistotne statystycznie w poszczególnych badaniach); choroba posurowicza w ciągu 6 miesięcy (1 badanie), objawy grypy w ciągu roku (1 badanie), zapalenie dziąseł w ciągu roku (1 badanie); przerost dziąseł w ciągu 6 miesięcy (2 badania i wynik metaanalizy) i roku (3 z 4 badań i wynik metaanalizy) – ale różnice nieistotne statystycznie dla 3-letniego i 5-letniego okresu obserwacji (po 1 badaniu)

- **Urazy, zatrucia, procedury medyczne i chirurgiczne** (Tabela 35) - brak istotnych statystycznie różnic.
- **Nieprawidłowości wyników badań laboratoryjnych** (Tabela 36) - dla większości punktów końcowych brak istotnych statystycznie różnic, jedyne istotne statystycznie różnice:
częściej: ciężkie nieprawidłowości wyników badań laboratoryjnych w ciągu roku (1 badanie); podwyższona kreatynina w ciągu roku (1 z 3 badań).

- **TAC BID vs TAC QD**

Tabela 37. Działania niepożądane u pacjentów po przeszczepieniu nerki – takrolimus o standardowym uwalnianiu (TAC BID) vs takrolimus o przedłużonym uwalnianiu (TAC QD)

Działania niepożądane	Okres obserwacji	Publikacja	% pacjentów		OR [95%CI]	RD [95%CI]	NNT [95%CI]
			TAC BID	TAC QD			
Działania niepożądane ogółem	6 tyg.	Włodarczyk 2009	98,3	93,3	2,04 [0,36; 11,56]	-	-
	rok	Kramer 2010	98,2	98,2	1,02 [0,32; 3,18]	-	-
Działania niepożądane związane ze stosowaną terapią	rok	Kramer 2010	79,8	81,0	0,93 [0,63; 1,36]	-	-
Poważne działania niepożądane ogółem	rok	Kramer 2010	49,4	55,3	0,79 [0,58; 1,07]	-	-
Poważne działania niepożądane związane ze stosowaną terapią	rok	Kramer 2010	26,8	27,5	0,96 [0,69; 1,36]	-	-
Poważne bakteryjne odmiedniczkowe zapalenie nerek	rok	Kramer 2010	0,9	3,6	0,24 [0,07; 0,86]	-0,03 [-0,05; -0,005]	34 [20; 200]
Poważne krwotoki	rok	Kramer 2010	0,0	1,5	0,13 [0,02; 0,76]	-0,02 [-0,03; -0,0008]	50 [34; 1250]
Infekcje bakteryjne ogółem	rok	Silva 2007	11,8	8,4	1,46 [0,77; 2,76]	-	-
Infekcje bakteryjne związane ze stosowaną terapią	rok	Kramer 2010	22,6	16,0	1,53 [1,04; 2,26]	0,07 [0,01; 0,13]	15 [8; 100]
Infekcje dróg moczowych	6 tyg.	Włodarczyk 2009	6,8	6,7	1,02 [0,24; 4,28]	-	-
Bakteryjne infekcje układu moczowego	rok	Kramer 2010	30,4	26,0	1,24 [0,89; 1,74]	-	-
Infekcje wirusowe	rok	Silva 2007	26,4	23,4	1,18 [0,76; 1,83]	-	-
Infekcje CMV	6 tyg.	Włodarczyk 2009	1,7	5,0	0,33 [0,03; 3,24]	-	-
	rok	Kramer 2010	5,7	10,0	0,54 [0,30; 0,97]	-0,04 [-0,08; -0,003]	25 [13; 334]
		Silva 2007	8,0	7,0	1,16 [0,56; 2,38]	-	-
Wiremia CMV	rok	Silva 2007	2,8	1,4	2,05 [0,51; 8,30]	-	-
Infekcje ludzkim polyomawirusem	rok	Silva 2007	4,2	2,8	1,54 [0,54; 4,40]	-	-
Infekcje grzybicze ogółem	rok	Silva 2007	13,2	15,4	0,83 [0,48; 1,44]	-	-
Kandydoza	6 tyg.	Włodarczyk 2009	3,4	0,0	7,65 [0,47; 123,71]	-	-
Torbiel limfatyczna	rok	Silva 2007	0,9	0,5	2,03 [0,18; 22,54]	-	-
Łagodny rozrost gruczolu krokowego	rok	Silva 2007	1,9 *	0,5 *	4,10 [0,45; 36,95] *	-	-
Anemia ogółem	6 tyg.	Włodarczyk 2009	30,5	31,7	0,95 [0,44; 2,06]	-	-
	rok	Kramer 2010	25,9	30,8	0,78 [0,56; 1,10]	-	-
Anemia związana z leczeniem	6 tyg.	Włodarczyk 2009	3,4	0,0	7,65 [0,47; 123,71]	-	-

Działania niepożądane	Okres obserwacji	Publikacja	% pacjentów		OR [95%CI]	RD [95%CI]	NNT [95%CI]
			TAC BID	TAC QD			
Anemia nerkopochodna	rok	Kramer 2010	0,6	2,7	0,21 [0,05; 1,00]	-0,02 [-0,04; -0,002]	50 [25; 500]
Leukopenia	rok	Kramer 2010	11,0	15,4	0,68 [0,43; 1,07]	-	-
Trombocytopenia	6 tyg.	Włodarczyk 2009	3,4	0,0	7,65 [0,47; 123,71]	-	-
Zakrzepica przetoki tętniczko-żylniej	rok	Silva 2007	0,5	0,0	7,46 [0,15; 375,93]	-	-
Cukrzyca	rok	Silva 2007	11,3	14,0	0,78 [0,44; 1,39]	-	-
Hiperglikemia	6 tyg.	Włodarczyk 2009	8,5	3,3	2,69 [0,50; 14,42]	-	-
	rok	Kramer 2010	19,3	18,4	1,06 [0,72; 1,56]	-	-
Hiperlipidemia	rok	Silva 2007	17,5	16,4	1,08 [0,65; 1,80]	-	-
Hiponatremia	rok	Silva 2007	0,9	2,8	0,33 [0,07; 1,65]	-	-
Zaburzenia gospodarki potasowej	6 tyg.	Włodarczyk 2009	20,3	16,7	1,28 [0,50; 3,23]	-	-
Hiperkaliemia	rok	Kramer 2010	10,7	14,5	0,71 [0,45; 1,12]	-	-
Hipercholesterolemia	6 tyg.	Włodarczyk 2009	1,7	5,0	0,33 [0,03; 3,24]	-	-
Bezsennaść	rok	Kramer 2010	10,1	8,8	1,17 [0,70; 1,97]	-	-
		Silva 2007	30,2	25,7	1,25 [0,82; 1,91]	-	-
		Metaanaliza	17,9	15,4	1,22 [0,88; 1,69]	-	-
Niewrodzone drżenie	6 tyg.	Włodarczyk 2009	8,5	5,0	1,76 [0,40; 7,72]	-	-
	rok	Kramer 2010	17,3	17,5	0,98 [0,66; 1,47]	-	-
		Silva 2007	34,4	35,0	0,97 [0,65; 1,45]	-	-
		Metaanaliza	23,9	24,4	0,98 [0,74; 1,30]	-	-
Parestezje	rok	Silva 2007	1,4	5,6	0,24 [0,07; 0,87]	-0,04 [-0,08; -0,01]	25 [13; 100]
Ból głowy	6 tyg.	Włodarczyk 2009	5,1	1,7	3,16 [0,32; 31,29]	-	-
	rok	Kramer 2010	9,8	11,8	0,82 [0,50; 1,33]	-	-
Spadek ostrości wzroku	rok	Silva 2007	0	0,9	0,14 [0,01; 2,18]	-	-
Naczyniowe zaburzenia ciśnienia krwi	6 tyg.	Włodarczyk 2009	22,0	10,0	2,54 [0,90; 7,23]	-	-
Nadciśnienie	6 tyg.	Włodarczyk 2009	6,8	5,0	1,38 [0,40; 6,46]	-	-
Hipotonia ortostatyczna	rok	Silva 2007	4,7	7,0	0,66 [0,29; 1,50]	-	-
Krwiak	rok	Kramer 2010	1,5	4,2	0,34 [0,12; 0,96]	-0,03 [-0,05; -0,003]	34 [20; 334]
Zapalenie gardła	rok	Silva 2007	1,5	4,2	0,32 [0,10; 1,00]	-0,02 [-0,05; -0,001]	50 [20; 1000]
Biegunka	6 tyg.	Włodarczyk 2009**	1,7	5,0	0,33 [0,03; 3,24]	-	-
	rok	Kramer 2010	30,7	26,6	1,22 [0,87; 1,71]	-	-
		Silva 2007	44,3	45,3	0,96 [0,66; 1,41]	-	-
		Metaanaliza	35,9	33,9	1,10 [0,85; 1,41]	-	-
Nudności	rok	Kramer 2010	12,5	15,4	0,78 [0,51; 1,22]	-	-
Wymioty	rok	Kramer 2010	12,8	12,7	1,01 [0,64; 1,59]	-	-
Bóle brzucha	rok	Kramer 2010	8,3	11,8	0,68 [0,41; 1,13]	-	-
Luźny stolec	rok	Silva 2007	7,1	5,1	1,41 [0,63; 3,13]	-	-
Zaparcia	rok	Kramer 2010	17,9	13,6	1,38 [0,91; 2,10]	-	-
Zapalenie żołądka i jelit	rok	Kramer 2010	0,9	3,3	0,26 [0,07; 0,95]	-0,02 [-0,05; -0,003]	50 [20; 334]
		Silva 2007	0,5	6,5	0,07 [0,01; 0,52]	-0,06 [-0,10; -0,03]	17 [10; 34]
		Metaanaliza	0,7	4,6	0,15 [0,05; 0,44]	-0,04 [-0,06; -0,02]	25 [17; 50]

Działania niepożądane	Okres obserwacji	Publikacja	% pacjentów		OR [95%CI]	RD [95%CI]	NNT [95%CI]
			TAC BID	TAC QD			
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	6 tyg.	Włodarczyk 2009	5,1	5,0	1,02 [0,20; 5,26]	-	-
Artralgia	rok	Kramer 2010	3,9	8,8	0,42 [0,21; 0,82]	-0,05 [-0,09; -0,01]	20 [12; 100]
Martwica cewek nerkowych	rok	Kramer 2010	11,3	10,6	1,08 [0,66; 1,75]	-	-
Nietrzymanie moczu	rok	Kramer 2010	0,0	1,8	0,13 [0,03; 0,65]	-0,02 [-0,03; -0,003]	50 [34; 334]
Wodonercze	rok	Silva 2007	0,9	0,5	2,03 [0,18; 22,54]	-	-
Nefropatia toksyczna	rok	Silva 2007	0,5	1,4	0,33 [0,03; 3,23]	-	-
Przerost dziąseł	rok	Silva 2007	0,0	0,5	0,14 [0,00; 6,88]	-	-
Zapalenie zatok	rok	Silva 2007	3,3	7,0	0,45 [0,18; 1,13]	-	-
Obrzęk obwodowy	rok	Kramer 2010	14,3	11,5	1,29 [0,81; 2,03]	-	-
		Silva 2007	34,9	35,5	0,97 [0,65; 1,45]	-	-
		Metaanaliza	22,3	20,9	1,10 [0,81; 1,48]	-	-
Nocne poty	rok	Kramer 2010	2,7	0,0	7,46 [2,00; 27,77]	0,03 [0,01; 0,04]	34 [25; 100]
Zaburzenia jąder	rok	Kramer 2010	0,0*	2,3*	0,13 [0,02; 0,76]*	-0,02 * [-0,03; -0,0008]	50 * [34; 1250]
Bolesne miesiączki	rok	Kramer 2010	0,0*	2,3*	0,13 [0,02; 0,76]*	-0,02 * [-0,03; -0,0008]	50 * [34; 1250]
Podwyższona kreatynina	rok	Kramer 2010	18,8	16,3	1,18 [0,79; 1,77]	-	-
Komplikacje proceduralne	6 tyg.	Włodarczyk 2009	27,1	21,7	1,35 [0,58; 3,12]	-	-
Nieprawidłowe funkcjonowanie przeszczepionego narządu	rok	Kramer 2010	16,7	17,2	0,96 [0,64; 1,44]	-	-

* wynik dla całej populacji – kobiet i mężczyzn, w subpopulacji mężczyzn: łagodny rozrost gruczołu krokowego OR=41,5 [0,46; 37,63], zaburzenia jąder OR=0,13 [0,02; 0,73], NNT=50 [20; 1000]; w subpopulacji kobiet: bolesne miesiączki OR=0,14 [0,02; 0,80], NNT=25 [13; 500]

** biegunka niespowodowana infekcją

Wg Tabel 311-382 (s. 459-518) z cz.1 analizy klinicznej producenta

W badaniach RCT obejmujących pacjentów po przeszczepieniu nerki, w grupie przyjmującej immunosupresję opartą o **takrolimus o standardowym uwalnianiu** (TAC BID - Prograf), w porównaniu do grupy przyjmującej **takrolimus o przedłużonym uwalnianiu** (TAC QD - Advagraf), dla większości ocenianych działań niepożądanych nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic (Tabela 37). Spośród kilkunastu działań niepożądanych, które różniły się częstością występowania w rocznym okresie obserwacji, większość występowała rzadziej w grupie TAC BID:

rzadziej: poważne bakteryjne odmiedniczkowe zapalenie nerek (1 badanie); poważne krwotoki (1 badanie); infekcje CMV (1 z 2 badań); anemia nerkopochodna (1 badanie), parestezje (1 badanie); krwaki (1 badanie); zapalenie gardła (1 badanie); zapalenie żołądka i jelit (2 badania i wynik metaanalizy); artralgia (1 badanie); nietrzymanie moczu (1 badanie); zaburzenia jąder (1 badanie); bolesne miesiączki (1 badanie).

częściej: infekcje bakteryjne związane ze stosowaną terapią (1 badanie); nocne poty (1 badanie).

PRZESZCZEPIENIE WĄTROBY

Tabela 38. Działania niepożądane u pacjentów po przeszczepieniu wątroby – TAC BID vs CsA

Działania niepożądane	Wyniki dla porównania TAC BID vs CsA – przeszczepienie wątroby		
	Brak istotnych statystycznie różnic (okres obserwacji)	Istotne statystycznie różnice (okres obserwacji)	
		Rzadziej	Częściej
Infekcje i zakażenia	infekcje CMV (3 m-ce, 6 m-cy, rok – CsA nME, CsA ME, CsA nME/ME 2/3 badania, 16,6 m ca, 1,5 roku); infekcje ogółem (3 m-ce, 6 m-cy, rok, 4 lata); infekcje bakteryjne (3 m-ce, rok, 1,5 roku); infekcje grzybicze (rok, 16,6 m-ca, 1,5 roku); infekcje wirusowe (3 m-ce, rok); infekcje dróg moczowych (rok, 2 lata, 3 lata); infekcje EBV (16,6 m-ca), miejscowe infekcje grzybicze (rok); mononukleozą wywołaną infekcją EBV (rok); poważne infekcje (6 m-cy, rok), rozprzestrzeniająca się grzybica (rok), sepsa (rok, 3 lata), sepsa bakteryjna (rok), zapalenie płuc lub sepsa wywołane infekcją grzybiczą (rok)	infekcje CMV (rok - CsA nME/ME 1/3 badania i metaanaliza ogółem, 2 lata, 3 lata, 4 lata)	
Nowotwory i zaburzenia limfoproliferacyjne	nowotwory (6 m-cy, rok – CsA ME i metaanaliza ogółem, 2 lata, 3 lata, 5 lat); choroba limfoproliferacyjna (5 lat); postransplanTAC BIDyjni zespół limfoproliferacyjny (rok), zaburzenia limfoproliferacyjne związane z wirusem EBV (2 lata)	nowotwory (rok – CsA nME)	
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	-	-	Anemia (rok)
Zaburzenia endokrynologiczne	-	hirsutyzm (6 m-cy, rok)	
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	cukrzyca (3 m-ce); nowe przypadki cukrzycy (6 m-cy – 2/3 badania CsA ME, rok – CsA ME); cukrzyca wymagająca leczenia insuliną (3 m-ce); hiperglikemia (3m-ce, rok - CsA nME/ME 1/3 badania); brak/utrata łaknienia (rok – 1/2 badania); hiperlipidemia wymagająca leczenia (rok), hipercholesterolemia wymagająca leczenia (rok); wzmożony apetyt (rok)	cukrzyca (26,1 m-ca); hipertrichoza wymagająca leczenia (rok), hiperurykemia (3 m-ce)	cukrzyca (6 m-cy, rok, 2 lata); nowe przypadki cukrzycy (6 m-cy – 1/3 badania i metaanaliza CsA ME, rok – CsA nME/ME i metaanaliza ogółem, 2 lata, 3 lata); cukrzyca wymagająca leczenia (rok); hiperglikemia (6 m-cy, rok – CsA nME, CsA nME/ME 2/3 badania, metaanaliza ogółem); brak/utrata łaknienia (rok – 1/2 badania); hiperkalemia (rok);

Działania niepożądane	Wyniki dla porównania TAC BID vs CsA – przeszczepienie wątroby		
	Brak istotnych statystycznie różnic (okres obserwacji)	Istotne statystycznie różnice (okres obserwacji)	
		Rzadziej	Częściej
Zaburzenia układu nerwowego	atak epilepsji (rok); ciężki atak epilepsji (6 m-cy); bezsenność (rok – CsA ME); ból głowy (6 m-cy – CsA ME, rok – CsA nME, ME, 16,6 m-ca, 2 lata, 3 lata); dezorientacja (rok – CsA ME, metaanaliza ogółem); drżenie (6 m-cy – CsA ME, rok – CsA nME 1/2 badania i CsA ME); parestezja (rok – CsA nME/ME); śpiączka (6 m-cy, rok – CsA ME 1/2 badania i metaanaliza, CsA nME/ME, metaanaliza ogółem); afazja (6 m-cy, rok, 16,6 m-ca); depresja (6 m-cy, rok); encefalopatia (6 m-cy); halucynacje (rok); koszmary senne (rok); majaczenia (6 m-cy, rok); neuropatia (6 m-cy, rok, 2 lata); neuropatia potwierdzona badaniami neurologicznymi (rok); niepokój (rok); paraliż (rok, 2 lata); poważne neurologiczne działania niepożądane (rok); przeuczulica (rok); psychoza (6 m-cy, rok); reakcja paranoidalna (6 m-cy); senność (6 m-cy, rok); światłowstręt (rok); upośledzenie wymowy (6 m-cy); zaburzenia psychiczne (6 m-cy); zawroty głowy (rok)	atak epilepsji (16,6 m-ca); śpiączka (rok – CsA ME 1/2 badania)	bezsenność (6 m-cy, rok – CsA ME i metaanaliza ogółem); ból głowy (6 m-cy – CsA nME/ME, metaanaliza ogółem, rok – CsA nME/ME i metaanaliza ogółem); dezorientacja (6 m-cy, rok – CsA nME/ME); drżenie (3 m-cy, 6 m-cy – CsA nME/ME i metaanaliza ogółem, rok - CsA nME 1/2 badania i metaanaliza, CsA nME/ME, metaanaliza ogółem, 2 lata, 3 lata); parestezja (rok – CsA nME, metaanaliza ogółem);
Zaburzenia serca i naczyń	ból w klatce piersiowej (1 rok), nadciśnienie (3 m-ce – CsA ME 1/2 badania, 6 m-cy – CsA ME 2/3 badania, rok – CsA nME 1/2 badania, CsA ME, CsA nME/ME, 57 m-cy); nadciśnienie wymagające leczenia (rok)	naciśnienie (3 m-ce – CsA nME, CsA ME 1/2 badania i metaanaliza, metaanaliza ogółem, 6 m-cy – CsA ME 1/3 badania i metaanaliza, rok - CsA nME 1/2 badania i metaanaliza, metaanaliza ogółem, 2 lata, 26,1 m-cy; 3 lata)	
Zaburzenia oddechowe kl. piersiowej i śródpiersia	gruźlica (rok); płytki oddech (rok); zapalenie płuc (rok)	zapalenie płuc (2 lata, 3 lata)	
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	biegunka (rok – 1/2 badania i metaanaliza); nudności (rok – 1/2 badania); wzdęcia;		biegunka (3 m-ce, 6 m-cy, rok – 1/2 badania); nudności (rok – 1/2 badania i metaanaliza); wymioty
Zaburzenia oka i ucha	zaburzenia w obrębie oka (rok); szumy uszne (rok)		

Działania niepożądane	Wyniki dla porównania TAC BID vs CsA – przeszczepienie wątroby		
	Brak istotnych statystycznie różnic (okres obserwacji)	Istotne statystycznie różnice (okres obserwacji)	
		Rzadziej	Częściej
Zaburzenia skóry i tk. podskórnej	łysienie (rok); łysienie plackowate (6 m-cy); nadmierny wzrost włosów (rok); nadmierne pocenie się (rok); świąd (6 m-cy, rok – CsA nME 1/2 badania, CsA ME); wysypka (rok)		łysienie plackowate (rok); świąd (rok – CsA nME ½ badania i meta analiza, metaanaliza ogółem)
Zaburzenia mięśniowo-szkielet. i tk. łącznej	konwulsje (6 m-cy, rok, 2 lata); silny napad konwulsji (rok); spazmy (rok); zaburzenia mięśniowo-kostne (rok);		
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	nieprawidłowa czynność nerek (3 m-ce); niedoczynność/niewydolność nerek (3 m-ce, 6 m-cy, rok, 2 lata, 3 lata); podwyższony poziom kreatyniny (rok, 2 lata, 3 lata); podwyższony poziom mocznika (rok)		nieprawidłowa czynność nerek (2 lata, 3 lata); skąpomocz (rok);
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	nawrót HCV (6 m-cy, rok – CsA nME, CSA ME 1/2 badania); ciężka żółtaczka (16,6 m-ca); hepatotoksyczność (rok); ostre zapalenie wątroby (rok); przewlekłe zapalenie wątroby (rok); nieprawidłowa czynność wątroby (3 m-ce); zapalenie dróg żółciowych (rok, 2 lata, 3 lata); zapalenie dróg żółciowych wynikające z niedrożności dróg żółciowych (rok)	nawrót HCV (rok – CsA nME, CSA ME 1/2 badania i meta analiza, metaanaliza ogółem); zaburzenia dróg żółciowych (3 m-ce)	
Zaburzenia ogólne	gorączka (rok); zmęczenie (rok)	przerost dziąseł (6 m-cy);	

Tabela 39. Działania niepożądane u pacjentów po przeszczepieniu wątroby – takrolimus o standardowym uwalnianiu (TAC BID) vs takrolimus o przedłużonym uwalnianiu (TAC QD)

Działania niepożądane	Okres obserwacji	Publikacja	% pacjentów		OR [95%CI]	RD [95%CI]	NNT [95%CI]
			TAC BID	TAC BID QD			
Działania niepożądane ogółem	rok	Trunecka 2010	99,6	99,6	0,99 [0,06; 15,88]	-	-
Działania niepożądane związane z terapią			93,2	89,9	1,54 [0,79; 2,97]	-	-
Poważne działania niepożądane ogółem			65,4	67,1	0,93 [0,63; 1,36]	-	-
Poważne działania niepożądane związane z terapią			32,1	36,7	0,81 [0,56; 1,19]	-	-
Infekcje i choroby pasożytnicze			33,3	39,2	0,77 [0,53; 1,13]	-	-
Infekcje bakteryjne ogółem			41,0	38,4	1,12 [0,77; 1,61]	-	-
Infekcje CMV			4,7	9,3	0,48 [0,23; 1,02]	-	-
Zaburzenia krwi i limfy			15,0	16,5	0,89 [0,54; 1,47]	-	-
Anemia			7,7	5,5	1,44 [0,69; 3,00]	-	-
Zaburzenia metabolizmu i łaknienia			46,6	39,7	1,33 [0,92; 1,91]	-	-
Cukrzyca insulinozależna			10,7	11,8	0,89 [0,50; 1,58]	-	-
Cukrzyca niezdefiniowana			6,8	4,6	1,51 [0,68; 3,32]	-	-
Cukrzyca insuliniezależna			4,3	5,5	0,77 [0,33; 1,79]	-	-
Cukrzyca nowozdiagnozowana insulinozależna			12,8	14,5	0,87 [0,47; 1,59]	-	-
Hiperlikemia			15,0	8,4	1,91 [1,07; 3,42]	0,07 [0,01; 0,12]	15 [9; 100]
Hiperkalemia			5,1	4,2	1,23 [0,52; 2,90]	-	-
Zaburzenia psychiczne ogółem			15,8	17,3	0,90 [0,55; 1,46]	-	-
Bezsenność			5,1	3,8	1,37 [0,57; 3,31]	-	-
Zaburzenia neurologiczne ogółem			31,6	27,0	1,25 [0,84; 1,86]	-	-
Drżenia			18,4	13,5	1,44 [0,88; 2,37]	-	-
Ból głowy			9,4	10,1	0,92 [0,50; 1,69]	-	-
Nadciśnienie			21,8	20,7	1,07 [0,69; 1,66]	-	-
Zaburzenia krążenia			23,1	21,1	1,12 [0,73; 1,73]	-	-
Zaburzenia oddechowe, kł.piersiowej i śródpiersia ogółem			5,1	4,6	1,11 [0,48; 2,57]	-	-
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe ogółem			15,0	15,6	0,95 [0,58; 1,57]	-	-
Biegunka			5,6	7,6	0,72 [0,34; 1,50]	-	-
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych			10,7	12,7	0,83 [0,47; 1,45]	-	-
Cholestaza			3,4	5,5	0,61 [0,25; 1,50]	-	-
Zaburzenia skóry i tk. podskórnej ogółem			5,1	7,6	0,66 [0,31; 1,40]	-	-
Zaburzenia ukl. mięśniowo-szkielet. i tk. łącznej			5,1	5,5	0,93 [0,42; 2,09]	-	-
Zaburzenia nefrologiczne ogółem			41,5	39,7	1,08 [0,75; 1,56]	-	-
Niewydolność nerek			20,5	21,9	0,92 [0,59; 1,43]	-	-
Upośledzenie pracy nerek			15,8	11,8	1,40 [0,83; 2,38]	-	-
Ostra niewydolność nerek			3,8	5,5	0,69 [0,29; 1,64]	-	-
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	7,7	9,7	0,78 [0,41; 1,48]	-	-		
Gorączka	3,0	5,1	0,58 [0,22; 1,50]	-	-		
Nieprawidłowości w wynikach badań laboratoryjnych ogółem	23,1	27,8	0,78 [0,51; 1,18]	-	-		
Wzrost poziomu enzymów wątrobowych	8,5	5,9	1,49 [0,73; 3,02]	-	-		
Wzrost poziomu kreatyniny	9,8	9,3	1,07 [0,58; 1,97]	-	-		
Uraz, zatrucie i komplikacje proceduralne	6,0	11,0	0,52 [0,26; 1,02]	-	-		

Wg Tabeli 251 (s. 341-343) z cz.2 analizy klinicznej producenta

PRZESZCZEPIENIE SERCA

Tabela 40. Działania niepożądane u pacjentów po przeszczepieniu serca w badaniach RCT – TAC BID vs CsA

Działania niepożądane	Wyniki dla porównania TAC BID vs CsA – przeszczepienie serca		
	Brak istotnych statystycznie różnic (okres obserwacji)	Istotne statystycznie różnice (okres obserwacji)	
		Rzadziej	Częściej
Infekcje i zakażenia	toksoplazma (27 m-cy); infekcje ogółem (1,5 roku); poważne infekcje (rok); infekcje bakteryjne (rok); infekcje wirusowe (rok); infekcje CMV (rok, 1,5 roku, 27 m-cy); cytomegalia (1,5 roku), zakażenie wirusem opryszczki (1,5 roku); zakażenie wirusem półpaśca (1,5 roku); infekcje grzybicze (rok); aspergiloza (27 m-cy); infekcja drożdżakowi (rok); kandydoza jamy ustnej (1,5 roku); infekcje pierwotniakowi (rok); sepsa (1,5 roku); zakażenia ukł. moczowego (1,5 roku)	-	toksoplazma (1,5 roku)
Nowotwory i zaburzenia limfoproliferacyjne	nowotwory ogółem (rok, 1,5 roku); rak skóry (rok, 1,5 roku); mięsak Kaposiego (1,5 roku); rak nerki (1,5 roku); przewlekła białaczka limfo blastyczna (1,5 roku); choroba limfoproliferacyjna (1,5 roku); rak jądra (1,5 roku)	-	-
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	anemia (15 m-cy)	-	anemia (18 m-cy)
Zaburzenia endokrynologiczne	-	hirsutyzm (rok, 1,5 roku); objawy podobne do zespołu Cushinga (rok)	-
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	cukrzyca (3 m-ce, 6 m-cy, rok, 15 m-cy, 5 lat); dyslipidemia (15 m-cy); hiperlipidemia (15 m-cy)	dyslipidemia (1,5 roku)	cukrzyca (1,5 roku)
Zaburzenia układu nerwowego i psychiczne	drżenia (2 lata); zaburzenia neurologiczne (15 m-cy); neurotoksyczność (15 m-cy); neuralgia (2 lata); parestezje (2 lata); neuropatia (2 lata); napady padaczkowe (2 lata); zespół niespokojnych nóg (2 lata); bezsenność (2 lata); depresja (2 lata)	-	drżenia (1,5 roku);
Zaburzenia serca i naczyń	nadciśnienie (rok – CsA nME 2/2 badania, 15 m-cy – CsA ME 1/2 badania, 27 m-cy CsA nME); choroba naczyń przeszczepionego narządu (2 lata)	nadciśnienie (rok – CsA nME meta analiza, 15 m-cy – CsA ME 1/2 badania i metaanaliza, 1,5 roku CsA ME)	-
Zaburzenia oddech. kl. piersiowej i śródpiersia	Śródmiąższowe zapalenie płuc (rok, 1,5 roku)	-	-
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	-	-	zaburzenia żołądkowo-jelitowe (15 m-cy)

Działania niepożądane	Wyniki dla porównania TAC BID vs CsA – przeszczepienie serca		
	Brak istotnych statystycznie różnic (okres obserwacji)	Istotne statystycznie różnice (okres obserwacji)	
		Rzadziej	Częściej
Zaburzenia skóry i tk. podskórnej	wysypka (2 lata)	-	-
Zaburzenia mięśn.-szkielet. i tk. łącznej	ból stawów (2 lata); skróctce mięśni (2 lata)	-	-
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	zaburzenia nefrologiczne ogółem (1,5 roku), niewydolność nerek (1,5 roku); zaburzenia pracy nerek (15 m-cy)	-	-
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	-	kamica żółciowa (1,5 roku)	-
Zaburzenia ogólne	zmęczenie (2 lata);	przerost dziąseł (1,5 roku, 2 lata)	-

Wg Tabel 27-114 (s. 80-154) z cz.3 analizy klinicznej producenta

6.1.3.2.2. Inne odnalezione informacje

Według przeglądu systematycznego **Teh 2011**, do którego włączono 7 badań RCT obejmujących pacjentów po **przeszczepieniu nerki lub wątroby** (N=2415), w których porównywano efektywność kliniczną takrolimusu z innymi środkami immunosupresyjnymi, takimi jak glikokortykosteroidy i cyklosporyna, u pacjentów przyjmujących takrolimus częściej wysąpiły: cukrzyca potransplantacyjna (OR: 1,90, 95%CI: 1,09; 3,30) i neurotoksyczność (OR: 1,61; 95%CI: 1,15; 2,25), natomiast rzadziej nadciśnienie (OR: 0,80, 95%CI: 0,65; 0,98).

Według przeglądu **Haddad 2009** (The Cochrane Collaboration), do którego włączono 16 badań RCT obejmujących pacjentów po **przeszczepieniu wątroby** (TAC - 1899, CsA - 1914), takrolimus w porównaniu do cyklosporyny istotnie zwiększa ryzyko rozwoju cukrzycy de Novo (NODAT): RR=1,38, 95%CI: 1,10; 1,86. Natomiast nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic w częstości zaburzeń limfoproliferacyjnych i odsetku dializ podjętych de Novo. W grupie przyjmującej takrolimus mniej pacjentów przerwało terapię niż w grupie przyjmującej cyklosporynę: RR=0,57, 95%CI: 0,49; 0,66.

Tabela 41. Przegląd głównych nieimmunologicznych działań niepożądanych związanych z długoterminową immunosupresją podtrzymującą u pacjentów po przeszczepieniu serca (wg Dandel 2010)

Nieimmunologiczne działania niepożądane	CsA	TAC	AZA	MMF	EVERL	SRL	GS
Nefrotoksyczność	Tak	Tak	Nie	Nie (nefroprotekcyny w schematach zawierających CNI)	Nie (wzmacnia nefrotoksyczne działanie CsA)	Nie (wzmacnia nefrotoksyczne działanie CsA)	Nie
Neurotoksyczność	Tak	Tak	Nieistotne	Nieistotne	Nieistotne	Ni istotne	Labilność emocjonalna
Diabetogenny	Tak (mniej niż TAC)	Tak	Nie	Nie	Możliwe w wyższych dawkach	Możliwe w wyższych dawkach	Tak
Hiperlipidemia	Tak	Tak (mniej niż CsA)	Nie	Nie	Tak	Tak (poważne)	Tak
Nadciśnienie	Tak	Tak (mniej niż CsA)	Nie	Nie	Tak	Tak	Tak
Inne istotne działania niepożądane	Cholestaza Hipertrichoza Hiperkaliemia Rozrost dziąseł	Hiperkaliemia Łysienie	Mielosupresja Hepatotoksyczny	Mielosupresja (mniej niż AZA) Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	Gorsze gojenie ran Anemia, obrzęk Trombocytopenia	Gorsze gojenie ran Proteinuria Anemia, obrzęk, lung toxicity	Gorsze gojenie ran Retencja wody/soli Osteopenia, zaćma, miopatia proksymalna, niewydolność kory nadnercza, cosmetic effects, upośledzenie, upośledzenie wzrostu

Według metaanalizy **Penninga 2010** obejmującej 10 badań RCT dotyczących pacjentów **po przeszczepieniu serca** (N=952), W grupie przyjmującej takrolimus w porównaniu do grupy przyjmującej cyklosporynę (postać standardowa lub mikroemulsja) zaobserwowano rzadsze występowanie:

- nadciśnienia: RR=0,8, 95%CI: 0,69; 0,93, p=0,003;
- hiperlipidemii: RR=0,57; 95%CI: 0,44; 0,74, p<0,0001;
- hirsutyizmu: RR=0,17, 95%CI: 0,04; 0,62, p=0,008;
- rozrostu dziąseł: RR=0,07, 95%CI: 0,01; 0,37, p=0,002.

Nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic między takrolimusem a cyklosporyną (postać standardowa lub mikroemulsja) w odniesieniu do następujących punktów końcowych: cukrzyca, dysfunkcja nerek, infekcje, nowotwory, neurotoksyczność.

W grupie przyjmującej takrolimus w porównaniu do grupy przyjmującej CsA w postaci mikroemulsji (ME) zaobserwowano rzadsze występowanie:

- hiperlipidemii: RR=0,57; 95%CI: 0,41; 0,79, p=0,0009;
- hirsutyizmu: RR=0,17, 95%CI: 0,04; 0,62, p=0,008;
- rozrostu dziąseł: RR=0,07; 95%CI: 0,01; 0,38, p=0,002.

W grupie przyjmującej takrolimus w porównaniu do grupy przyjmującej postać standardową CsA zaobserwowano rzadsze występowanie:

- nadciśnienia: RR=0,66, 95%CI: 0,54;0,80, p<0,0001
- hiperlipidemii: RR=0,57; 95%CI: 0,38; 0,87, p=0,009.

7. Podsumowanie

7.1. Przesłanki finansowania zgłaszane przez wnioskodawcę

7.2. Przesłanki finansowania podane w stanowiskach eksperckich

Stanowisko

- **Technologia powinna być finansowana ze środków publicznych:**

Takrolimus jest podstawowym lekiem stosowanych w schematach leczenia immunosupresyjnego u dorosłych biorców nerki, wątroby, serca. Jest inhibitorem kalcyneuryny wprowadzonym do transplantologii w połowie lat 90-tych (1994). W ciągu kilkunastu lat takrolimus stopniowo zastąpił starszy lek z tej samej grupy-cyklosporynę i stał się najczęściej stosowanym lekiem immunosupresyjnym u biorców nerki, wątroby i serca. Obecnie około 80%- 85% biorców de novo otrzymuje takrolimus w skojarzeniu z MMF/MPS z lub bez steroidów. Prograf można także kojarzyć z inhibitorami kinazy mTOR (zamiast MPA). W wytycznych KDIGO 2009 (Kidney Disease Improving Global Outcomes) zaleca się aby lekiem pierwszego wyboru u biorców nerki był takrolimus, gdyż zmniejsza on częstość występowania procesu ostrego odrzucania przeszczepu w pierwszym roku po transplantacji. Jest również lekiem z wyboru u większości biorców wątroby i serca. Jako silny lek immunosupresyjny zalecany jest u biorców podwyższonego ryzyka immunologicznego (kolejne transplantacje, chorzy wysokoimmunizowani). W skojarzeniu z MMF jest zalecany w zapobieganiu i leczeniu procesu odrzucania zależnego od przeciwciał (humoralnego). W poprzedniej dekadzie stał się podstawowym lekiem stosowanym w schematach z ograniczaniem glikokortykosteroidów (w skojarzeniu z leczeniem indukcyjnym). Badania kliniczne wykazały także, że w skojarzeniu z MMF, steroidami i leczeniem indukcyjnym można stosować zredukowane dawki takrolimusa (mniejsza nefrotoksyczność i mniej innych działań niepożądanych) z zachowaniem skuteczności (niska częstość procesu odrzucania i GFR lepszy w porównaniu z leczonymi cyklosporyną).

Przeszczepianie narządów jest zabiegiem ratującym życie, a skuteczna immunosupresja jest niezbędna do zachowania jak najdłużej dobrej czynności przeszczepu. Utrata przeszczepu z powodu ostrego lub przewlekłego odrzucania u biorców serca lub wątroby często oznacza zgon a u biorców nerki powrót do leczenia dializami. Osoby oczekujące na kolejną transplantację zwiększają zapotrzebowanie na narządy.

Stanowisko

- **Technologia powinna być finansowana ze środków publicznych:**

Takrolimus, należący do grupy inhibitorów kalcyneuryny, jest jednym z dwu podstawowych leków o działaniu immunosupresyjnym, który stosowany jest po przeszczepieniu narządów jamy brzusznej (wątroby, nerek, trzustki, jelit) oraz klatki piersiowej (serca, płuca). w skojarzeniu z preparatami mykofenolanów i steroidami. Drugim preparatem tej grupy jest cyklosporyna. Ze względu na konieczność indywidualizacji immunosupresji nie mogą one znajdować się w tej samej grupie limitowej mimo analogicznego mechanizmu działania. Wynika to z odmiennych działań ubocznych (wpływ na układ krążenia, gospodarkę węglowodanową i przemianę tłuszczów)

Zarówno takrolimus jak i cyklosporyna pozwalają na osiągnięcie porównywalnego przeżycia pacjentów czynnym przeszczepem nerki przez co najmniej pięć lat. To jednak przy wyborze należy kierować się zapobieganiem objawom niepożądanym takim jak nadciśnienie tętnicze, zaburzenia lipidowe, cukrzyca, neurotoksyczność, niekiedy objawy kosmetyczne.

Wymienne (w zależności od sytuacji klinicznej) stosowanie obydwu leków jest rekomendowane w wytycznych a KDIGO oraz Polskiego Towarzystwa Transplantacyjnego.

Lek musi być umieszczony na liście leków refundowanych i to w oddzielnej grupie limitowej, a nie w tej samej w której znajduje się cyklosporyna.

Stanowisko

- **Technologia powinna być finansowana ze środków publicznych:**

Tacrolimus (Prograf) stał się w ostatnich 15 latach podstawowym inhibitorem kalcyneuryny stosowanym w programach immunosupresji u biorców przeszczepów narządowych. Obecnie lek ten pobiera w zależności od kraju 80-85% osób, otrzymujących przeszczep narządu. Tacrolimus zmniejsza częstość ostrego odrzucenia narządów w porównaniu do starszego inhibitora kalcyneuryny – cyklosporyny i ten fakt jest powodem jego dominującej pozycji. Cyklosporyna w bieżących przeszczepach bywa już stosowana niemal wyłącznie u biorców w starszym wieku, mających niskie ryzyko odrzucenia, narażonych natomiast w większym stopniu na rozwój powikłań infekcyjnych i wystąpienie potransplantacyjnej cukrzycy.

7.3. Kluczowe informacje i wnioski z raportu

W dniu 02.04.2010 r. do Agencji wpłynęło Zlecenie Ministra Zdrowia z dnia 29.03.2010 r., pismo znak MZ-PL-460-8365-232/GB/10, dotyczące przygotowania rekomendacji Prezesa Agencji w sprawie usunięcia przedmiotowego świadczenia opieki zdrowotnej z wykazu świadczeń gwarantowanych albo zmiany jego poziomu lub sposobu finansowania, lub warunków jego realizacji w odniesieniu do świadczenia gwarantowanego – **Profilaktyka odrzucenia przeszczepu u biorców allogenicznych przeszczepów nerek, wątroby lub serca oraz leczenie w przypadkach odrzucenia przeszczepu allogenicznego opornego na terapię innymi immunosupresyjnymi produktami leczniczymi przy wykorzystaniu produktu leczniczego takrolimus (Prograf®)** – na podstawie art. 31e ust. 1, art.31f ust. 5 oraz art.31h ustawy o świadczeniach zdrowotnych finansowanych ze środków publicznych. Wskazania ze zlecenia Ministerstwa Zdrowia odpowiadają wskazaniom z Charakterystyki Produktu Leczniczego Prograf®.

Pismem z dnia 23.09.2011 (wpłynęło do Agencji 27.09.2011) znak MZ-PLA-460-12508-6/GB/11 Minister Zdrowia wyraził zgodę na ograniczenie zakresu analiz do skróconej **analizy efektywności klinicznej i bezpieczeństwa**.

W dniu 01.12.2011 r. r. Podmiot odpowiedzialny - firma Astellas Pharma Sp. z o.o. - dostarczył analizę efektywności klinicznej dla produktu leczniczego Prograf® (takrolimus). Analiza dotyczy tylko jednego ze wskazań, tj. profilaktyki odrzucenia przeszczepu u biorców allogenicznych przeszczepów nerek, wątroby lub serca.

Preparat Prograf® (takrolimus) **jest finansowany** ze środków publicznych w Polsce dla we wskazaniu stan po przeszczepie narządów unaczynionych bądź szpiku w ramach grupy limitowej: 139.0, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - leki immunosupresyjne - inhibitory kalcyneuryny – takrolimus (poziom odpłatności ryczałt).

Rekomendacje

Wszystkie odnalezione **rekomendacje** kliniczne (9 instytucji) i finansowe (6 instytucji) są pozytywne odnośnie stosowania i finansowania takrolimusu w profilaktyce odrzucania przeszczepu i leczeniu odrzucania przeszczepu (nie wszystkie rekomendacje odnoszą się do tego wskazania).

Według rekomendacji **Polskiego Towarzystwa Transplantacyjnego (2010)**, u pacjentów po przeszczepieniu nerki Prograf wchodzi w skład standardowego schematu trójlekowego, tj. inhibitor kalcyneuryny + lek antyproliferacyjny + GS (najczęściej: Prograf(TAC)/ Advagraf(TAC)/ Neoral(CsA) + CellCept(MMF)/ Myfortic (MPS) + GS). Ponadto według rekomendacji „w przewlekłym humoralnym odrzucaniu należy intensyfikować immunosupresję, dobre efekty opisano po konwersji leczenia na Prograf (TAC) + MMF (MMF hamuje produkcję przeciwciał).

U pacjentów po przeszczepieniu wątroby na Prografie opiera się schemat podstawowy immunosupresji, obecnie powszechnie zalecany, tj. Prograf (takrolimus) + Prednison.

U pacjentów po przeszczepieniu serca - podstawowy schemat immunosupresji składa się z inhibitora kalcyneuryny (coraz częściej takrolimus zamiast cyklosporyny), pochodnych kwasu mykofenolowego i steroidów.

Skuteczność kliniczna

Według zaleceń PTT 2010 najczęstszym miernikiem aktywności immunosupresji w badaniach klinicznych jest liczba, czas wystąpienia i ciężkość (steroidooporność) **epizodów ostrego odrzucania potwierdzonego biopsją narządu**. Skuteczność leków immunosupresyjnych stosowanych w połączeniu z GS w zapobieganiu ostrego odrzucania (terapia dwulekowa) przeszczepu nerki w czasie pierwszych 6 m-cy można przedstawić następująco: TAC BID > CsA > RAPA = EVERL = MMF/MPS > AZA (nie dotyczy to innych możliwych skojarzeń tych leków ze sobą).

Wyniki badań RCT i odnalezione przeglądy wskazują na większą skuteczność kliniczną takrolimusu o standardowym uwalnianiu (Prograf®) w porównaniu do cyklosporyny w profilaktyce odrzucania przeszczepu. Natomiast skuteczność takrolimusu o standardowym uwalnianiu (TAC BID - Prograf®) i o przedłużonym uwalnianiu (TAC QD – Advagraf®) jest porównywalna.

Przeszczepienie nerki

- **TAC BID vs CsA**

W badaniach RCT obejmujących pacjentów po przeszczepieniu nerki, w grupie przyjmującej immunosupresję opartą o takrolimus o standardowym uwalnianiu (TAC BID), w porównaniu do grupy przyjmującej cyklosporynę (postać standardową - nME lub mikroemulsję - ME):

- nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic w **przeżyciu pacjentów**;
- dla 6-miesięcznego okresu obserwacji metaanaliza 4 badań wykazała statystycznie istotny **wyższy** odsetek pacjentów z **przeżyciem przeszczepionego narządu** (różnice w poszczególnych badaniach nie były istotne statystycznie). Nie wykazano istotnych statystycznie różnic dla okresu obserwacji: 1,5 roku, 2 lat, 3 lata, 4 lata, 5 lat, natomiast w badaniu z 6-letnim okresem obserwacji różnica była istotna statystycznie (wyższy odsetek pacjentów w grupie TAC BID);
- zaobserwowano statystycznie istotny **niższy odsetek** pacjentów z **ostrym odrzucaniem przeszczepionego narządu potwierdzonym biopsją** w okresie obserwacji: 6-miesięcznym - 2 z 9 badań i wynik metaanalizy, rocznym - 5 z 13 badań i wynik metaanalizy; 2-letnim - 1 z 4 badań, 3-letnim - 1 z 3 badań i wynik metaanalizy, 6-letnim - 1 badanie; nie zaobserwowano natomiast istotnych statystycznie różnic w 1,5-rocznym i 4,5-letnim okresie obserwacji (po jednym badaniu). W większości badań punkty końcowe ostre odrzucanie przeszczepionego narządu potwierdzone lokalnie biopsją oraz ostre odrzucanie przeszczepionego narządu potwierdzone centralnie biopsją, w grupie TAC BID odnotowano u niższego odsetek pacjentów;
- zaobserwowano statystycznie istotny **niższy odsetek** pacjentów z **ostrym odrzucaniem przeszczepionego narządu ogółem** w okresie obserwacji 6-miesięcznym - 5 z 12 badań i wynik metaanalizy, rocznym - 6 z 16 badań i wynik metaanalizy;

TAC BID vs TAC QD

W badaniach RCT obejmujących pacjentów po przeszczepieniu nerki, w grupie przyjmującej immunosupresję opartą o takrolimus o standardowym uwalnianiu (TAC BID - Prograf), w porównaniu do grupy przyjmującej takrolimus o przedłużonym uwalnianiu (TAC QD - Advagraf):

- **nie zaobserwowano** istotnych statystycznie różnic w efektywności klinicznej w zakresie punktów końcowych: **przeżycie pacjentów, przeżycie przeszczepionego narządu, ostre odrzucanie przeszczepionego narządu - ogółem, potwierdzone biopsją, potwierdzone centralnie biopsją**

Przeszczepienie wątroby

TAC BID vs CsA

W badaniach RCT obejmujących pacjentów po przeszczepieniu wątroby, w grupie przyjmującej immunosupresję opartą o takrolimus o standardowym uwalnianiu (TAC BID), w porównaniu do grupy przyjmującej cyklosporynę (postać standardową - nME lub mikroemulsję - ME):

- zaobserwowano statystycznie istotny **wyższy odsetek pacjentów z przeżyciem**: rocznym - 1 z 11 badań i wyniki metaanalizy, 3-letnim - wyniki metaanalizy (różnice nieistotne statystycznie w poszczególnych badaniach). Nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic dla okresu obserwacji: 3 miesiące, 6 miesięcy, 1,5 roku, 2 lata, 2,5 roku, 4 lata, 5 lat, 8 lat.
- jedynie dla 1,5-rocznego okresu obserwacji wykazano statystycznie istotny wyższy odsetek pacjentów z **przeżyciem przeszczepionego narządu** - 1 z 2 badań. Nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic dla okresu obserwacji: 3 miesiące, 6 miesięcy, rok, 2 lata, 3 lata, 4 lata, 5 lat, 8 lat
- zaobserwowano **niższy odsetek** pacjentów z **ostрым odrzucaniem przeszczepionego narządu potwierdzonym biopsją** w okresie obserwacji: rocznym - 1 z 5 badań i wynik metaanalizy, 1,5-rocznym - 1 z 2 badań, 2-letnim - dostępne 1 badanie, 3-letnim - 1 z 3 badań i wynik metaanalizy, 5-letnim - dostępne 1 badanie; w badaniu z 4-letnim okresem obserwacji różnice nie były istotne statystycznie

TAC BID vs TAC QD

W badaniach RCT obejmującym pacjentów po przeszczepieniu wątroby, w grupie przyjmującej immunosupresję opartą o takrolimus o standardowym uwalnianiu (TAC BID - Prograf), w porównaniu do grupy przyjmującej takrolimus o przedłużonym uwalnianiu (TAC QD - Advagraf):

- **nie zaobserwowano** istotnych statystycznie różnic w efektywności klinicznej dla rocznego okresu obserwacji w zakresie punktów końcowych: **przeżycie pacjentów, przeżycie przeszczepionego narządu, ostre odrzucanie przeszczepionego narządu.**

Przeszczepienie serca

TAC BID vs CsA

W badaniach RCT obejmujących pacjentów po przeszczepieniu serca, w grupie przyjmującej immunosupresję opartą o takrolimus o standardowym uwalnianiu (TAC BID), w porównaniu do grupy przyjmującej cyklosporynę (postać standardową - nME lub mikroemulsję - ME),

- **nie zaobserwowano** istotnych statystycznie różnic w **przeżyciu pacjentów**;
- zaobserwowano istotny statystycznie **niższy odsetek pacjentów**, u których wystąpiło **ostre odrzucanie przeszczepionego narządu potwierdzone biopsją**: stopnia \geq 1B w ciągu 6 miesięcy, wszystkich stopni - w ciągu 11-12 miesięcy.

Bezpieczeństwo

Takrolimus i cyklosporyna różnią się profilem bezpieczeństwa, m.in. takrolimus częściej powoduje rozwój cukrzycy potransplantacyjnej, natomiast rzadziej hiperlipidemię i nadciśnienie. Oba leki są neurotoksyczne i neurotoksyczne.

Takrolimu o standardowym uwalnianiu (Prograf®) i takrolimus o przedłużonym uwalnianiu (Advagraf®) mają porównywalny profil bezpieczeństwa.

8. Piśmiennictwo

1. Abou-Jaoude M.M., Najm R., Shaheen J., i in., Tacrolimus (FK506) versus cyclosporine microemulsion (Neoral) as maintenance immunosuppression therapy in kidney transplant recipients, *Transplantation Proceedings* 2005, 37 (7): 3025- 3028
2. Ahsan N., Johnson C., Gonwa T., Halloran i in., Randomized trial of tacrolimus plus mycophenolate mofetil or azathioprine versus cyclosporine oral solution (MODIFIED) plus mycophenolate mofetil after cadaveric kidney transplantation: Results at 2 years, *Transplantation* 2001, 72 (2): 245-250
3. Anil Kumar M.S., Irfan Saeed M., Ranganna K. i in., Comparison of four different immunosuppression protocols without long-term steroid therapy in kidney recipients monitored by surveillance biopsy: Five-year outcomes, *Transplant Immunology* 2008, 20 (1-2): 32-42
4. Bechstein W.O., Tacrolimus (FK 506) therapy is associated with a significant reduction in immunosuppressive treatment failures following primary liver transplantation, *Transplantation proceedings* 1996, 28(2): 1008-10
5. Berenguer M., Aguilera V., Prieto M. i in., Effect of calcineurin inhibitors on survival and histologic disease severity in HCV-infected liver transplant recipients, *Liver Transplantation* 2006, 12 (5): 762-767
6. Bismuth H., Comparison of FK 506- and cyclosporine-based immunosuppression: FK 506 therapy significantly reduces the incidence of acute, steroid-resistant, refractory, and chronic rejection whilst possessing a comparable safety profile. European FK 506 Multicenter Liver Study Group, *Transplantation proceedings* 1995, 27(1): 45-9
7. Brennan D.C., Agha I., Bohl D.L. i in., Incidence of BK with tacrolimus versus cyclosporine and impact of preemptive immunosuppression reduction, *American journal of transplantation: official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons* 2005, 5 (3): 582-94
8. Busque S., Shoker A., Landsberg D. i in., Canadian multicentre trial of tacrolimus/azathioprine/steroids versus tacrolimus/mycophenolate mofetil/steroids versus neoral/mycophenolate mofetil/steroids in renal transplantation, *Transplantation Proceedings* 2001, 33 (1-2): 1266-1267
9. Campos H.H., Abbud Filho M., One-Year Follow-up of a Brazilian Randomized Multicenter Study Comparing Tacrolimus Versus Cyclosporine in Kidney Transplantation, *Transplantation Proceedings* 2002, 34: 1656–1658
10. Charpentier B., Rostaing L., Berthoux F., A three-arm study comparing immediate tacrolimus therapy with antithymocyte globulin induction therapy followed by tacrolimus or cyclosporine a in adult renal transplant recipients, *Transplantation* 2003, 75 (6): 844-851
11. Chen K.-H., Tsai M.-K., Lai I.-R. i in., Favorable results of concomitant tacrolimus and sirolimus therapy in Taiwanese renal transplant recipients at 12 months, *Journal of the Formosan Medical Association* 2008, 107 (7): 533-539
12. Cheung C.Y., Chan H.W., Liu Y.L. i in., Long-term graft function with tacrolimus and cyclosporine in renal transplantation: paired kidney analysis, *Nephrology* 2009, 14 (8): 758-63
13. Cheung C.Y., Wong K.M., Chan H.W. i in., Paired kidney analysis of tacrolimus and cyclosporine microemulsion-based therapy in Chinese cadaveric renal transplant recipients, *Transplant International* 2006, 19 (8): 657-666
14. Ciancio G., Burke G.W., Gaynor J.J. i in., A randomized long-term trial of tacrolimus/sirolimus versus tacrolimus/mycophenolate mofetil versus cyclosporine (NEORAL)/sirolimus in renal transplantation. II. Survival, function, and protocol compliance at 1 year. *Transplantation* 2004, 77 (2): 252-8
15. Ciancio G., Burke G.W., Gaynor J.J. i in., A randomized long-term trial of tacrolimus/sirolimus versus tacrolimus/mycophenolate versus cyclosporine/sirolimus in renal transplantation: Three-year analysis, *Transplantation* 2006, 81 (6): 845-852
16. Ciancio G., Burke G.W., Gaynor J.J., i in., A randomized long-term trial of tacrolimus and sirolimus versus tacrolimus and mycophenolate mofetil versus cyclosporine (NEORAL) and sirolimus in renal transplantation. I. Drug interactions and rejection at one year, *Transplantation* 2004, 77 (2): 244-51
17. Dandel M, Lehmkuhl HB, Knosalla Ch, Hetzer R: Impact of different long-term maintenance immunosuppressive therapy strategies on patients' outcome after heart transplantation. *Transplant Immunology* 23 (2010) 93–103;
18. Ekberg H., Tedesco-Silva H., Demirbas A. i in., Reduced exposure to calcineurin inhibitors in renal transplantation, *New England Journal of Medicine* 2007, 357 (25): 2562-2575
19. Ericzon B., Glucose metabolism in liver transplant recipients treated with FK 506 or cyclosporin in the European multicentre study, *Transplant international : official journal of the European Society for Organ Transplantation* 1994, 7(Suppl 1, 4Pt2): 11-4
20. Fernandez-Miranda C., Guijarro C., de la Calle A. i in., Lipid abnormalities in stable liver transplant recipients--effects of cyclosporin, tacrolimus, and steroids, *Transplant International* 1998, 11(2):137-42

21. Filler G., Trompeter R., Webb N.J.A. i in., One-year glomerular filtration rate predicts graft survival in pediatric renal recipients: A randomized trial of tacrolimus vs cyclosporine microemulsion, *Transplantation Proceedings* 2002, 34 (5): 1935- 1938
22. Filler G., Webb N.J.A., Milford D.V. et al, Four-year data after pediatric renal transplantation: A randomized trial of tacrolimus vs. cyclosporin microemulsion, *Pediatric Transplantation* 2005, 9 (4): 498-503
23. Fisher R.A., Ham J.M., Marcos A. i in., A prospective randomized trial of mycophenolate mofetil with neoral or tacrolimus after orthotopic transplantation, *Transplantation* 1998, 66(12):1616–21
24. Fisher R.A., Stone J.J., Wolfe L.G. i in., Four-year follow-up of a prospective randomized trial of mycophenolate mofetil with cyclosporine microemulsion or tacrolimus following liver transplantation, *Clinical Transplantation* 2004, 18(4): 463-472
25. Frei U., Daloz P., Vitko S., i in., Acute rejection in low-toxicity regimens: clinical impact and risk factors in the Symphony study, *Clin Transplant.* 2010, 24 (4): 500-9.
26. Fung J., Abu-Elmagd K., Jain A. i in., A randomized trial of primary liver transplantation under immunosuppression with FK 506 vs cyclosporine, *Transplantation Proceedings* 1991, 23(6): 2977–83
27. Fung J.J., Eliasziw M., Todo S. i in., The Pittsburgh randomized trial of tacrolimus compared to cyclosporine for hepatic transplantation, *Journal of the American College of Surgeons* 1996, 183(2): 117–25
28. Garcia M.D., Gago J. M., Gordillo M.A. i in., Tacrolimus-basiliximab versus cyclosporine-basiliximab in renal transplantation "de novo": Acute rejection and complications, *Transplantation Proceedings* 2003, 35 (5): 1694-1696
29. Gonwa T., Johnson C., Ahsan N. i in., Randomized trial of tacrolimus + mycophenolate mofetil or azathioprine versus cyclosporine + mycophenolate mofetil after cadaveric kidney transplantation: results at three years, *Transplantation* 2003, 75 (12): 2048-53
30. Greig P., Lilly L., Scudamore C. i in., Early steroid withdrawal after liver transplantation: the Canadian tacrolimus versus microemulsion cyclosporin A trial. 1-year followup, *Liver Transplantation* 2003, 9(6): 587–95
31. Grimm M., Rinaldi M., Yonan N.A., i in., Superior prevention of acute rejection by tacrolimus vs. cyclosporine in heart transplant recipients — a large European trial, *Am J Transplant* 2006, 6:1387–1397
32. Groetzner J., Meiser B.M., Schirmer J. i in., Tacrolimus or cyclosporine for immunosuppression after cardiac transplantation: which treatment reveals more side effects during long-term follow-up?, *Transplant Proc* 2001, 33:1461–1464
33. Haddad,E., McAlister,V., Renouf,E., Malthaner,R., Kjaer,M.S., and Gluud,L.L. (2006): Cyclosporin versus tacrolimus for liver transplanted patients. Haddad.Elizabeth., McAlister.Vivian., Renouf.Elizabeth., Malthaner.Richard., Kjaer.Mette.S., Gluud.Lise.Lotte.Cyclosporin.versus.tacrolimus.for liver transplanted.patients.Cochrane.Database.of Systematic.Reviews: Reviews 2006.Issue.4 John.Wiley.& Sons.,
34. Hardinger K.L., Bohl D.L., Schnitzler M.A., i in., A Randomized, Prospective, Pharmacoeconomic Trial of Tacrolimus versus Cyclosporine in Combination with Thymoglobulin in Renal Transplant Recipients, *Transplantation* 2005, 80: 41–46
35. Hernández D., Miquel R., Porrini E. i in., A Randomized controlled study comparing reduced calcineurin inhibitors exposure versus standard cyclosporinebased immunosuppression, *Transplantation* 2007, 84 (6): 706-14
36. ISHLT (rejestr dotyczący przeszczepień serca u dzieci i dorosłych) <http://www.isHLT.org/registries/slides.asp?slides=heartLungRegistry>
37. Jensik S.C., Tacrolimus (FK 506) in Kidney Transplantation: Three-Year Survival Results of the US Multicenter, Randomized, Comparative Trial, *Transplantation Proceedings* 1998, 30: 1216-1218
38. Jindal R.M., Diabetogenicity of FK506 versus cyclosporine in liver transplant recipients,*Transplantation* 1994, 58(3): 370-2
39. Johnson C., Ahsan N., Gonwa T. i in., Randomized trial of tacrolimus (Prograf) in combination with azathioprine or mycophenolate mofetil versus cyclosporine (Neoral) with mycophenolate mofetil after cadaveric kidney transplantation, *Transplantation* 2000, 69 (5): 834-41
40. Jurewicz W.A., Immunological and nonimmunological risk factors with tacrolimus and Neoral in renal transplant recipients: an interim report, *Transplantation proceedings* 1999, 31 (7A): 64S-66S
41. Jurewicz W.A., Tacrolimus versus cyclosporin immunosuppression: long-term outcome in renal transplantation, *Nephrology Dialysis Transplantation* 2003, 18 (Suppl 1): i7-i11
42. Kim SJ, Lee K.W., Lee D.S., Randomized trial of tacrolimus versus cyclosporine in steroid withdrawal in living donor renal transplant recipients, *Transplantation proceedings* 2004, 36 (7): 2098-100
43. Kirk R., Edwards L.B., Kucheryavaya A.Y., i in., The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Thirteenth official pediatric heart transplantation report 2010, *Journal of Heart and Lung Transplantation* 2010, 29 (10) (pp 1119-1128)

44. Klupp J., Mycophenolate mofetil in combination with tacrolimus versus Neoral after liver transplantation, *Transplantation proceedings* 1999, 31(1-2): 1113-4
45. Kobashigawa J., Patel J., Furukawa H., i in., Five-year results of a randomized, single-center study of tacrolimus vs microemulsion cyclosporine in heart transplant patients, *J Heart Lung Transplant* 2006, 25:434-439 (Kobashigawa 2006a)
46. Kobashigawa J.A., Miller L.W., Russell S.D., i in., Tacrolimus with mycophenolate mofetil (MMF) or sirolimus vs. cyclosporine with MMF in cardiac transplant patients: 1-year report, *Am J Transplant* 2006, 6:1377-1386 (Kobashigawa 2006b)
47. Kramer B.K., Charpentier B., Backman L. i in., Tacrolimus Prolonged Release Renal Study Group. Tacrolimus once daily (ADVAGRAF) versus twice daily (PROGRAF) in de novo renal transplantation: a randomized phase III study, *American Journal of Transplantation* 2010, 10 (12): 2632-43
48. Kramer B.K., Montagnino G., Margreiter R., i in., Efficacy and safety of tacrolimus compared with cyclosporin A microemulsion in renal transplantation: 2 year followup results, *Nephrology Dialysis Transplantation* 2005, 20 (5): 968-973
49. Kuo H.-T., Sampaio M.S., Ye X. i in., Risk factors for new-onset diabetes mellitus in adult liver transplant recipients, an analysis of the organ procurement and transplant network/united network for organ sharing database, *Transplantation* 2010, 89(9): 1134-1140
50. Langrehr J.M., Klupp J., Glanemann M. i in. Long-term results of mycophenolate mofetil as part of immunosuppressive induction therapy after liver transplantation, *Clinical Transplantation* 2006, 20(3): 272-283
51. Lee Y.J., Kim B., Lee J.E. i in., Randomized trial of cyclosporine and tacrolimus therapy with steroid withdrawal in living-donor renal transplantation: 5-year followup, *Transplant International* 2010, 23 (2):147-54
52. Levy G., Grazi GL., Sanjuan F. i in., 12-month follow-up analysis of a multicenter, randomized, prospective trial in de novo liver transplant recipients (LIS2T) comparing cyclosporine microemulsion (C2 monitoring) and tacrolimus, *Liver Transplantation* 2006, 12(10):1464-72
53. Levy G., Villamil F., Samuel D. i in., LIS2T Study Group Results of lis2t, a multicenter, randomized study comparing cyclosporine microemulsion with C2 monitoring and tacrolimus with C0 monitoring in de novo liver transplantation, *Transplantation* 2004, 77(11): 1632-8
54. Margreiter R., Efficacy and safety of tacrolimus compared with cyclosporin microemulsion in renal transplantation: a randomised multicentre study, *Lancet* 2002; 359: 741-46
55. Martin P., Busuttill R.W., Goldstein R.M. i in., Impact of tacrolimus versus cyclosporine in hepatitis C virus-infected liver transplant recipients on recurrent hepatitis: a prospective randomized trial, *Liver Transplantation* 2004, 10(10):1258-62
56. Mayer A.D., Dmitrewski J., Squifflet J.P., i in., Multicenter randomized trial comparing tacrolimus (fk506) and cyclosporine in the prevention of renal allograft rejection: A Report of the European Tacrolimus Multicenter Renal Study Group, *Transplantation* 1997, 64: 436-43
57. Mayer A.D., Four-Year Follow-Up of the European Tacrolimus Multicenter Renal Study, *Transplantation Proceedings* 1999, 31 (Suppl 7A): 27S-28S
58. Meier-Kriesche H.U., Schold J.D., Srinivas T.R. i in., Sirolimus in Combination with Tacrolimus Is Associated with Worse Renal Allograft Survival Compared to Mycophenolate Mofetil Combined with Tacrolimus, *American Journal of Transplantation* 2005, 5: 2273-2280
59. Meiser B.M., Groetzner J., Kaczmarek I., i in., Tacrolimus or cyclosporine: which is the better partner for mycophenolatemofetil in heart transplant recipients?, *Transplantation* 2004, 78:591-598
60. Meiser B.M., Uberfuhr P., Fuchs A., i in., Single-center randomized trial comparing tacrolimus (FK506) and cyclosporine in the prevention of acute myocardial rejection, *J Heart Lung Transplant* 1998, 17:782-788
61. Miller J., Pirsch J.D., Deierhoi M. i in., FK 506 in Kidney Transplantation: Results of the U.S.A. Randomized Comparative Phase III Study, *Transplantation Proceedings* 1997, 29: 304-305
62. Morris-Stiff G., Singh J., Ostrowski K. i in, Prospective Randomized Study Comparing FK 506 (Prograf) and Cyclosporine A (Neoral) as Primary Immunosuppression in Cadaveric Renal Transplants at a Single Institution: Interim Report of the First 80 Cases, *Transplantation Proceedings* 1998, 30: 1295-1296
63. Muhlbacher F., European Liver Transplantation Tacrolimus vs Cyclosporin Microemulsion Study Group Tacrolimus versus cyclosporin microemulsion in liver transplantation: results of a 3-month study, *Transplantation proceedings* 2001, 33(1-2): 1339-40
64. Murphy G. J., Waller J. R., Sandford R. S. i in., Randomized clinical trial of the effect of microemulsion cyclosporin and tacrolimus on renal allograft fibrosis, *British Journal of Surgery* 2003, 90: 680-686
65. Neuhaus P. European FK506 Multicentre Liver Study Group. Randomised trial comparing tacrolimus (FK506) and cyclosporin in prevention of liver allograft rejection, *Lancet* 1994, 344: 423-8

66. Neuhaus P., Neurological complications in the European multicentre study of FK 506 and cyclosporin in primary liver transplantation, *Transplant international: official journal of the European Society for Organ Transplantation* 1994, 7(Suppl 1, 6): 27-31
67. Nichelle L., Canet S., Garrigue V. i in., Arterial Hypertension in Renal Transplant Recipients Treated With Tacrolimus or Cyclosporine-Neoral, *Transplantation Proceedings* 2002, 34: 2824–2825
68. O’Grady J.G., Burroughs A., Hardy P. i in., The UK and Republic of Ireland Liver Transplant Study Group. Tacrolimus versus microemulsified cyclosporin in liver transplantation: the TMC randomised controlled trial, *Lancet* 2002, 360: 1119–25
69. O’Grady J.G., Hardy P., Burroughs A.K. i in., Randomized controlled trial of tacrolimus versus microemulsified cyclosporin (TMC) in liver transplantation: Poststudy surveillance to 3 years, *American Journal of Transplantation* 2007, 7(1): 137-141
70. Oppenheimer F., Rebollo P., Grinyo J.M. i in., Health-related quality of life of patients receiving low-toxicity immunosuppressive regimens: A substudy of the symphony study, *Transplantation* 2009, 87 (8): 1210-1213
71. Park J.B., Kim S.J., Oh H.Y., i in., Steroid withdrawal in living donor renal transplant recipients using tacrolimus and cyclosporine: a randomized prospective study, *Transpl Int.* 2006,19 (6): 478-84
72. Penninga,L., Moller,C.H., Gustafsson,F., Steinbruchel,D.A., and Glud,C. (2010): Tacrolimus versus cyclosporine as primary immunosuppression after heart transplantation: systematic review with meta-analyses and trial sequential analyses of randomised trials (Brief record). *European Journal of Clinical Pharmacology*, 66:1177-1187.
73. Pichlmayr R., Winkler M., Neuhaus P. i in., Three-year follow-up of the European multicenter tacrolimus (FK506) liver study, *Transplantation Proceedings* 1997, 29(5): 2499-2502
74. Pirsch J.D., Cytomegalovirus infection and posttransplant lymphoproliferative disease in renal transplant recipients: results of the u.s. multicenter fk506 kidney transplant study group, *Transplantation* 1999, 68: 1203-1205
75. Pirsch J.D., Miller, J., Deierhoi M.H. i in., A comparison of tacrolimus (fk506) and cyclosporine for immunosuppression after cadaveric renal transplantation, *Transplantation* 1997, 63: 977-83
76. Pollock-BarZiv S.M.D., Dipchand A.I., McCrindle B.W., i in., Randomized clinical trial of tacrolimus- vs cyclosporine-based immunosuppression in pediatric heart transplantation: preliminary results at 15-month follow-up, *J Heart Lung Transplant* 2005, 24:190–194
77. Reichart B., Meiser B., Vigano M., i in., European multicenter tacrolimus (FK506) heart pilot study: one-year results—European tacrolimus multicenter heart study group, *J Heart Lung Transplant* 1988, 17:1998
78. Rinaldi M., Pellegrini C., Martinelli L., i in., FK506 effectiveness in reducing acute rejection after heart transplantation: a prospective randomized study, *J Heart Lung Transplant* 1997, 16:1001–1010
79. Rolles K. A pilot study of immunosuppressive monotherapy in liver transplantation: tacrolimus versus microemulsified cyclosporine, *Transplantation* 1999, 68(8): 1195-8
80. Rowshani A.T., Scholten E.M., Bemelman F. i in., No difference in degree of interstitial sirius red-stained area in serial biopsies from area under concentrationover- time curves-guided cyclosporine versus tacrolimus-treated renal transplant recipients at one year, *Journal of the American Society of Nephrology* 2006, 17 (1): 305-312
81. Sakr M., Hassanein T., Gavaler J. i in., Cytomegalovirus infection of the upper gastrointestinal tract following liver transplantation--incidence, location, and severity in cyclosporine- and FK506-treated patients, *Transplantation* 1992, 53(4):786-91
82. Sánchez-Lázaro I.J., Almenar L., Martínez-Dolz L., i.in., A prospective randomized study comparing cyclosporine versus tacrolimus combined with daclizumab, mycophenolate mofetil, and steroids in heart transplantation, *Clin Transplant* 2010, Jul 28
83. Scholten E.M., Rowshani A.T., Cremers S. i in., Untreated rejection in 6-month protocol biopsies is not associated with fibrosis in serial biopsies or with loss of graft function, *Journal of the American Society of Nephrology* 2006, 17 (9): 2622- 2632
84. Shenoy S., Hardinger K.L., Crippin J. i in., A randomized, prospective, pharmacoeconomic trial of neoral 2-hour postdose concentration monitoring versus tacrolimus trough concentration monitoring in de novo liver transplant recipients, *Liver Transplantation* 2008, 14(2): 173-180)
85. Silva Jr. H.T., Yang H.C., Abouljoud M. i in., One-year results with extendedrelease tacrolimus/MMF, tacrolimus/MMF and cyclosporine/MMF in de novo kidney transplant recipients, *American Journal of Transplantation* 2007, 7 (3): 595-608, [Errata: *American Journal of Transplantation* 2007, 7: 1682]
86. Sperschneider H., A Large, Multicentre Trial to Compare the Efficacy and Safety of Tacrolimus With Cyclosporine Microemulsion Following Renal Transplantation, *Transplantation Proceedings* 2001, 33: 1279–1281
87. SPLIT Research Group, Studies of Pediatric Liver Transplantation (SPLIT): year 2000 outcomes, *Transplantation* 2001, 72(3): 463-76

88. Stegall M., Wachs M.E., Everson G. i in., Prednisone withdrawal 14 days after liver transplantation with mycophenolate: a prospective trial of cyclosporine and tacrolimus, *Transplantation* 1997, 64(12): 1755–60
89. Steinbüchel N., Limm H., Leopold C., i in., Assessment of health-related quality-of-life in patients after heart transplantation under therapy with tacrolimus or cyclosporine, *Transpl Int* 2000,13 [Suppl 1]: S609–S614
90. Taylor D.O., Barr M.L., Radovancevic B., i in., A randomized, multicenter comparison of tacrolimus and cyclosporine immunosuppressive regimens in cardiac transplantation: decreased hyperlipidemia and hypertension with tacrolimus, *J Heart Lung Transplant* 1999,18:336–345
91. Teh,L.K.D. (2011): A systematic review of the adverse effects of tacrolimus in organ transplant patients. *African Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 5:764-771
92. The US Multicentre FK506 Study Group. A comparison of tacrolimus (FK 506) and cyclosporine for immunosuppression in liver transplantation, *New England Journal of Medicine* 1994, 331(17): 1110–5
93. Therapondos G., Flapan A.D., Dollinger M.M. i in., Cardiac function after orthotopic liver transplantation and the effects of immunosuppression: a prospective randomized trial comparing cyclosporin (Neoral) and tacrolimus, *Liver Transplantation* 2002, 8(8): 690–700
94. Timmermann W., Erhard J., Lange R. i in., A randomised trial comparing the efficacy and safety of tacrolimus with microemulsified cyclosporine after liver transplantation, *Transplantation Proceedings* 2002, 34(5): 1516-1518
95. Toz H., Sen S., Sezis M. i in., Comparison of tacrolimus and cyclosporin in renal transplantation by the protocol biopsies, *Transplantation Proceedings* 2004, 36 (1): 134-136
96. Trompeter R. Filler G. Webb N.J.A. i in., Randomized trial of tacrolimus versus cyclosporin microemulsion in renal transplantation, *Pediatric Nephrology* 2002, 17 (3): 141-149
97. Trunecka P., Boillot O., Seehofer D. i in., Once-daily prolonged-release tacrolimus (ADVAGRAF) versus twice-daily tacrolimus (PROGRAF) in liver transplantation, *American Journal of Transplantation* 2010, 10(10): 2313-2323
98. Van Duijnhoven E.M., Christiaans M.H.L., Boots J.M.M., i in., Glucose Metabolism in the First 3 Years after Renal Transplantation in Patients Receiving Tacrolimus versus Cyclosporine-Based Immunosuppression, *J Am Soc Nephrol* 2002, 13: 213–220
99. Vincenti F., Friman S., Scheuermann E. i in., , Results of an international, randomized trial comparing glucose metabolism disorders and outcome with cyclosporine versus tacrolimus, *Am J Transplant* 2007, 7 (6): 1506-14
100. Vincenti F., Jensik S.C., Filo R.S., i in., A long-term comparison of tacrolimus (FK506) and cyclosporine in kidney transplantation: evidence for improved allograft survival at five years, *Transplantation* 2002, 73 (5): 775-82
101. Vincenti F., Rostaing L., Rationale and design of the DIRECT study: A comparative assessment of the hyperglycemic effects of tacrolimus and cyclosporine following renal transplantation, *Contemporary Clinical Trials* 2005, 26 (1): 17-24
102. Wang C.H., Ko W.J., Chou N., i in., Efficacy and safety of tacrolimus versus cyclosporine microemulsion in primary cardiac transplant recipients: 6-month results in Taiwan, *Transplant Proc* 2004, 36:2384–2385
103. Wang S.S., Chou N.K., Chi N.H., i in., Heart transplantation under cyclosporine or tacrolimus combined with mycophenolate mofetil or everolimus, *Transplant Proc* 2008, 40:2607–2608
104. Wang X.H. Tang X.D. Xu D., Tacrolimus vs CyA Neoral in combination with MMF and steroids after cadaveric renal transplantation, *Transplantation Proceedings* 2000, 32 (7): 1702-1703
105. Wiesner R.H., A long-term comparison of tacrolimus (FK506) versus cyclosporine in liver transplantation: a report of the United States FK506 Study Group, *Transplantation* 1998, 66(4): 493-9
106. Williams R., Two-year data from the European multicentre tacrolimus (FK506) liver study, *Transplant international : official journal of the European Society for Organ Transplantation* 1996, 9(Suppl 1, 10): 144-50
107. Wlodarczyk Z., Squifflet J.P., Ostrowski M. i in., Pharmacokinetics for Once- Versus Twice-Daily Tacrolimus Formulations in De Novo Kidney Transplantation: A Randomized, Open-Label Trial, *American Journal of Transplantation* 2009, 9: 2505–2513
108. Yang H.C., Holman M.J., Langhoff E. i in., Tacrolimus/"low-dose" mycophenolate mofetil versus microemulsion cyclosporine/"low-dose" mycophenolate mofetil after kidney transplantation--1-year follow-up of a prospective, randomized clinical trial, *Transplantation proceedings* 1999, 31 (1-2): 1121-4
109. Zervos X.A., Wepler D., Fragulidis G.P. i in., Comparison of tacrolimus with microemulsion cyclosporine as primary immunosuppression in hepatitis C patients after liver transplantation, *Transplantation* 1998, 65(8):1044–6

9. Załączniki

- AW-1. Analiza kliniczna producenta cz.1 - nerka
- AW-2. Analiza kliniczna producenta cz.2 - wątroba
- AW-3. Analiza kliniczna producenta cz. 3 - serce
- AW-4. Charakterystyka Produktu Leczniczego Prograf®
- AW-5. Korespondencja z MZ
- AW-6. Pismo firmy Astellas - refundacja w innych krajach
- AW-7. Stanowisko eksperckie ██████████
- AW-8. Stanowisko eksperckie ██████████
- AW-9. Stanowisko eksperckie ██████████
- AW-10. Rekomendacja kliniczna Polska PTT 2010
- AW-11. Rekomendacja kliniczna Europa EAU 2009
- AW-12. Rekomendacja kliniczna Francja Prescrire 2007
- AW-13. Rekomendacja kliniczna Francja Prescrire 1998
- AW-14. Rekomendacja kliniczna Francja Prescrire 1997
- AW-15. Rekomendacja kliniczna UK The Renal Association 2011
- AW-16. Rekomendacja kliniczna USA KDIGO 2009
- AW-17. Rekomendacja kliniczna USA ISHLT 2010
- AW-18. Rekomendacja kliniczna USA AST i ASTS 2009
- AW-19. Rekomendacja kliniczna Kanada BC Transplant 2011
- AW-20. Rekomendacja kliniczna Kanada CCS 2008
- AW-21. Rekomendacja finansowa UK NICE 2006
- AW-22. Rekomendacja finansowa UK NICE 2004
- AW-23. Rekomendacja finansowa UK Szkocja SMC 2007
- AW-24. Rekomendacja finansowa UK ELMMB 2011
- AW-25. Rekomendacja finansowa UK NHS Lincolnshire 2011
- AW-26. Rekomendacja finansowa Francja HAS 2008
- AW-27. Rekomendacja finansowa Francja HAS 2007
- AW-28. Rekomendacja finansowa Francja HAS 2002
- AW-29. Rekomendacja finansowa Australia PBAC 2007
- AW-30. Rekomendacja finansowa Australia PBAC 2001
- AW-31. Publikacje włączone do cz. 1 analizy klinicznej producenta (nerka)
- AW-32. Publikacje włączone do cz. 2 analizy klinicznej producenta (wątroba)
- AW-33. Publikacje włączone do cz. 3 analizy klinicznej producenta (serce)