



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

Mykofenolan mofetylu
we wskazaniu: choroby autoimmunizacyjne u osób
z niedoborami odporności; cytopenie w przebiegu
autoimmunizacyjnego zespołu
limfoproliferacyjnego

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

Aneks do raportu nr: OT.4321.53.2019

Data ukończenia: 14 października 2019 r.

Spis treści

1. Przedmiot i historia zlecenia	3
2. Rekomendacje kliniczne	4
3. Wskazanie dowodów naukowych	5
3.1.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych	5
3.1.2. Opis badań włączonych do analizy	5
3.1.3. Wyniki analizy skuteczności klinicznej	5
3.1.4. Wyniki analizy bezpieczeństwa	6
4. Źródła	7
5. Załączniki	8
5.1. Wykaz leków zawierających ocenianą substancję czynną finansowanych ze środków publicznych w ramach ocenianego wskazania	8
5.2. Strategia wyszukiwania publikacji	8

1. Przedmiot i historia zlecenia

W związku z art. 40 pkt. 4 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2019 r., poz. 784) niniejsze opracowanie stanowi aneks do raportu nr BOR.434.25.2016 [Zal 1], na podstawie którego została wydana Opinia Rady Przejrzystości nr 339/2016 z dnia 21 listopada 2016 roku [Zal 2] w sprawie zasadności objęcia refundacją leków zawierających substancje czynne:

- Mykofenolan mofetylu we wskazaniu: choroby autoimmunizacyjne u osób z niedoborami odporności; cytopenie w przebiegu autoimmunizacyjnego zespołu limfoproliferacyjnego.

Niniejszy raport stanowi aktualizację danych zawartych w poprzednich opracowaniach w zakresie:

- istnienia nowych wytycznych praktyki klinicznej;
- istnienia nowych dowodów naukowych na potrzeby oceny skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej technologii medycznej.

2. Rekomendacje kliniczne

W dniu 11.10.2019 r. przeprowadzono wyszukiwanie, którego celem było zaktualizowanie informacji o wytycznych praktyki klinicznej opisanych w raporcie AOTMiT z 2016 roku.

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- polskie: Polskie Towarzystwo Onkologiczne, Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej, Polskie Towarzystwo Hematologów i Transfuzjologów.
- europejskie i/lub międzynarodowe: *The National Institute for Health and Care Excellence (NICE)*, *National Health and Medical Research Council (NHMRC)*, *Belgian Health Care Knowledge Centre (BHCKC)*, *National Guideline Clearinghouse (NGC)*, *New Zealand Guidelines Group (NZGC)*, *The Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN)*, *Agency for Health Research and Quality (AHRQ)*.

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania nie odnaleziono nowych wytycznych klinicznych.

3. Wskazanie dowodów naukowych

3.1. Leczenie chorób autoimmunizacyjnych u osób z niedoborami odporności; cytopenii w przebiegu autoimmunizacyjnego zespołu limfoproliferacyjnego

3.1.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych

Agencja przeprowadziła aktualizację przeglądu systematycznego przeprowadzonego w 2016 roku w celu odnalezienia dowodów naukowych dotyczących skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania preparatów zawierających substancję czynną mykofenolan mofetylu we wskazaniach pozarejestracyjnych będących przedmiotem niniejszego raportu (tj. leczenie chorób autoimmunizacyjnych u osób z niedoborami odporności; cytopenii w przebiegu autoimmunizacyjnego zespołu limfoproliferacyjnego). Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 14.10.2019 r. w bazach medycznych *Medline (via PubMed)*, *EMBASE (via Ovid)* oraz *The Cochrane Library*. Jako datę odcięcia przyjęto dzień 21.07.2016 r. tj. wyszukiwano badań opublikowanych po dacie wyszukiwania przeprowadzonego w raporcie nr BOR.434.25.2016.

Poniżej przedstawiono kryteria włączenia badań do analizy:

- **Populacja:** Choroby autoimmunizacyjne u osób z niedoborami odporności; Cytopenia w przebiegu autoimmunizacyjnego zespołu limfoproliferacyjnego (ALPS)
- **Interwencja:** mykofenolan mofetylu
- **Komparator:** nie ograniczono
- **Punkty końcowe:** nie ograniczono
- **Typ badań:** opracowania wtórne (przeglądy systematyczne), badania pierwotne o najwyższym poziomie wiarygodności, jeśli nie odnaleziono wiarygodnych i aktualnych przeglądów systematycznych oraz badania pierwotne niewłączone do odnalezionych przeglądów systematycznych, serie przypadków, opisy przypadków; wyłączano doniesienia konferencyjne lub abstrakty.
- **Inne:** publikacje opublikowane po dacie 21.07.2016 roku; publikacje w języku angielskim i polskim, pełne teksty publikacji.

3.1.2. Opis badań włączonych do analizy

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania nie odnaleziono wtórnych dowodów naukowych oraz badań RCT. Odnaleziono natomiast 1 badanie opisowe spełniające kryteria włączenia.

3.1.3. Wyniki analizy skuteczności klinicznej

Choroby autoimmunizacyjne u osób z niedoborami odporności/Cytopenia w przebiegu autoimmunizacyjnego zespołu limfoproliferacyjnego (ALPS):

Buccioli 2017:

Celem badania było opisanie doświadczeń związanych ze stosowaniem mykofenolanu mofetylu w rzadkich chorobach pediatrycznych (autoimmunologiczny zespół limfoproliferacyjny (ALPS), pospolity zmienny niedobór odporności (CVID). Opisano 3 przypadki. Pierwszy z nich dotyczył 14-letniej dziewczynki. Występowało u niej zapalenie płuc, rozlana limfadenopatia i powiększenie śledziony. Wykluczono mukowiscydozę i pierwotną dyskinezę rzęsek. Tomografia komputerowa klatki piersiowej ujawniła początkowe rozstrzenie oskrzeli i małe rozlane guzkowe zmiany płucne wraz z limfadenopatiami śródpiersia. Płukanie oskrzelowo-pęcherzykowe (BAL) ujawniło ropne zmiany, a także cechy zakażenia *Haemophilus influenzae*. Spirometria wykazała wynik obturacyjny/restrykcyjny (FEV1 - 66%, FVC - 75%, FEV1/FVC - 0,82). Biopsja węzłów chłonnych wykazała reaktywne komórki B. W oparciu o wyraźnie niski poziom immunoglobulin, zdiagnozowano pospolity zmienny niedobór odporności i rozpoczęto dożylnie leczenie uzupełniające immunoglobulinami (IVIG), redukując nawracające ostre infekcje. Dalsze badania obrazowe wykazały stabilizację oskrzeli w dolnym lewym płacie i środkowym prawym płacie, ale progresję śródmiąższowych nacieków płucnych i guzków płucnych. Ten wzór

radiologiczny odpowiadał przewlekłemu zapaleniu ziarniniakowemu. Typowe zmiany, takie jak rozlane liczne małe guzki, pogrubienie opłucnej, limfadenopatie klatki piersiowej i powiększenie wątroby i śledziony, pozwoliły ustalić diagnozę GLILD. W wieku 17 lat u pacjentki rozwinęła się małopłytkowość immunologiczna (ITP) oporna na leczenie sterydami, dlatego też włączono terapię mykofenolanem (MMF), uzyskując wzrost liczby płytek krwi do > 90 000/mcL. Tomografia komputerowa klatki piersiowej wykazała postępujące znaczące zmniejszenie rozproszonych guzków płucnych, z których niektóre zniknęły z czasem, stabilizację zmian oskrzelowych i zmniejszenie wielkości węzłów chłonnych. Funkcje płuc pozostały na stabilnym poziomie: spirometria wykazywała nieznaczną niedrożność centralnych i obwodowych dróg oddechowych (FEV1 - 62%, FVC - 68%, FEV1/FVC - 0,79). W wieku 25 lat pacjentka miała zdiagnozowany przewlekły kaszel leczony azytromycyną i stosowano u niej fizjoterapię.

Drugi przypadek dotyczył mężczyzny w wieku 23 lat, u którego od 3 roku życia utrzymywały się objawy związane z niedokrwistością autoimmunohemolityczną powiązaną z neutropenią, małopłytkowością immunologiczną, powiększeniem śledziony i rozlaną limfadenopatią. Poziomy immunoglobulin były prawidłowe. Był leczony wieloma cyklami sterydów, dużymi dawkami IVIG i rytuksymabem. Autoimmunologiczny zespół limfoproliferacyjny (ALPS) został wykluczony. W wieku 15 lat stopniowo rozwijała się u niego hipogammaglobulinemia wymagająca suplementacji IVIG. W wieku 18 lat rozpoczęto leczenie mykofenolanem (MMF) w celu redukcji ITP i niedokrwistości autoimmunohemolitycznej. Umożliwiło to stabilizację poziomu hemoglobiny i płytek krwi, z poważnym pogorszeniem klinicznym podczas próby odstawienia MMF. Tomografia komputerowa klatki piersiowej wykazała obustronne rozstrzenie oskrzeli i typowy wzór GLILD z rozproszonymi małymi guzkami mięszkowymi, rozproszonymi śródmiąższowymi ziarniniakami i zapaleniem okołoskrzelowym. Utrzymując MMF na minimalnym poziomie terapeutycznym 3-5 mg/l, uzyskano remisję AIHA i ITP, natomiast powiększenie śledziony było nadal znaczące. Kontrolny skan TK klatki piersiowej po leczeniu wykazywał stabilizację funkcji oskrzeli i redukcję ziarniniakowych/zapalnych zmian w płucach, a testy funkcjonalne wykazywały zmniejszenie restrykcyjnego opóźnienia dróg oddechowych (VC - 59%, FEV1 - 64% i FVC - 60%, FEV1/FVC - 0,91).

Trzeci opis przypadku dotyczył 2-letniej dziewczynki z nawracającymi zakażeniami dolnych dróg oddechowych. Zdiagnozowano u niej niedokrwistość autoimmunohemolityczną, lezoną sterydami i wysoką dawką IVIG. W wieku 4 lat została przyjęta z rozpoznaniem autoimmunologicznej niedoczynności tarczycy, niedokrwistość z dodatnim bezpośrednim testem Coombsa i zapaleniem płuc. Tomografia komputerowa klatki piersiowej wykazała przewlekłą chorobę płuc z rozstrzeniem oskrzeli, wierzchołkowe grudki, pogrubienie przegrody. Biopsja płuca potwierdziła chorobę śródmiąższową z obszarami plastra miodu i naciekiem limfohistiocytarnym co pokrywało się z rozpoznaną z chorobą autoimmunologiczną. W wieku 5 lat rozwinęła się rozlaną limfadenopatia i doszło do powiększenia śledziony. Biopsja węzłów chłonnych wykazała reaktywną limfoproliferację. Podjęto próbę leczenia cyklofosfamidem, ale przerwano go po 5 dawkach miesięcznych z powodu wystąpienia ciężkiej ITP, która ponownie wystąpiła po podaniu dużych dawek IVIG i sterydów. Następnie rozpoczęto leczenie MMF w dawce 600 mg/m² dziennie. W wieku 10 lat poziomy płytek krwi i hemoglobiny były w normie, węzły chłonne niepowiększone. Nie zauważono rozwijania się choroby płuc.

3.1.4. Wyniki analizy bezpieczeństwa

Nie odnaleziono dodatkowych informacji na temat bezpieczeństwa.

Szczegółowe zapisy dotyczące bezpieczeństwa produktów leczniczych zawierających mykofenolan mofetylu, refundowanych w Polsce – patrz ich Charakterystyki Produktów Leczniczych.

4. Źródła

Badania opisowe	
Bucciol 2017	Bucciol, G., Petrone, A., & Putti, M. C. (2017). Efficacy of mycophenolate on lung disease and autoimmunity in children with immunodeficiency. <i>Pediatric pulmonology</i> , 52(10), E73-E76.
Pozostałe publikacje	
ChPL CellCept	Charakterystyka Produktu Leczniczego CellCept, kaps. twarde, 250 mg (20.07.2012)
ChPL CellCept	Charakterystyka Produktu Leczniczego CellCept, tabl., 500 mg (07.10.2013)
ChPL CellCept	Charakterystyka Produktu Leczniczego CellCept, 1 g/5 ml (13.03.2006)
ChPL Mycofit	Charakterystyka Produktu Leczniczego Mycofit, kaps. twarde, 250 mg (10.11.2017)
ChPL Mycofit	Charakterystyka Produktu Leczniczego Mycofit, kaps. twarde, 500 mg (20.04.2018)
ChPL Mycophenolate mofetil Apotex	Charakterystyka Produktu Leczniczego Mycophenolate mofetil Apotex, kaps. twarde, 250 mg (07.10.2013)
ChPL Mycophenolate mofetil Apotex	Charakterystyka Produktu Leczniczego Mycophenolate mofetil Apotex, kaps. twarde, 500 mg (07.10.2013)
ChPL Mycophenolate mofetil Sandoz	Charakterystyka Produktu Leczniczego Mycophenolate mofetil Sandoz kapsułki twarde, kaps. twarde, 250 mg (26.11.2012)
ChPL Mycophenolate mofetil Sandoz	Charakterystyka Produktu Leczniczego Mycophenolate mofetil Sandoz kapsułki twarde, kaps. twarde, 500 mg (26.11.2012)
ChPL Myfenax	Charakterystyka Produktu Leczniczego Myfenax, kaps. twarde, 250 mg (21.02.2008)
ChPL Myfenax	Charakterystyka Produktu Leczniczego Myfenax, kaps. twarde, 500 mg (21.02.2008)

5. Załączniki

- Zal 1. Raport nr BOR.434.25.2016: Mykofenolan mofetylu w wybranych wskazaniach pozarejestacyjnych
- Zal 2. Opinia nr 339/2016 z dnia 21 listopada 2016 roku [Zal 2] w sprawie zasadności objęcia refundacją leków zawierających substancje czynne: mykofenolan mofetylu we wskazaniu: choroby autoimmunizacyjne u osób z niedoborami odporności; cytopenie w przebiegu autoimmunizacyjnego zespołu limfoproliferacyjnego.

5.1. Wykaz leków zawierających ocenianą substancję czynną finansowanych ze środków publicznych w ramach ocenianego wskazania

Tabela 1. Produkty lecznicze zawierające ocenianą substancję czynną refundowane w ocenianym wskazaniu

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Kod EAN	UCZ [zł]	CHB [zł]	WLF [zł]	PO	WDŚ [zł]
134.0, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące – leki immunosupresyjne - kwas mykofenolowy i jego pochodne							
Mycophenolas mofetil							
CellCept, proszek do sporządzania zawiesiny doustnej, 1 g/5 ml	110 g (175 ml)	05909990980918	209,24	219,70	108,46	ryczałt	127,58
CellCept, kaps. twarde, 250 mg	100 szt.	05909990707614	124,20	130,41	77,47	ryczałt	67,27
CellCept, tabl., 500 mg	50 szt.	05909990707515	124,20	130,41	77,47	ryczałt	67,27
Mycofit, kaps. twarde, 250 mg	100 szt.	05909990754472	63,18	66,34	77,47	ryczałt	3,20
Mycofit, tabl. powł., 500 mg	50 szt.	05909990750993	63,18	66,34	77,47	ryczałt	3,20
Mycophenolate mofetil Apotex, kaps. twarde, 250 mg	100 szt. (10 blist.po 10 szt.)	05909990718375	81,00	85,05	77,47	ryczałt	21,91
Mycophenolate mofetil Apotex, tabl. powł., 500 mg	50 szt. (5 blist.po 10 szt.)	05909990718405	81,00	85,05	77,47	ryczałt	21,91
Mycophenolate mofetil Sandoz 250 mg kapsułki twarde, kaps. twarde, 250 mg	100 szt.	05909990074563	62,64	65,77	76,90	ryczałt	3,20
Mycophenolate mofetil Sandoz 500 mg tabletki powlekane, tabl. powł., 500 mg	50 szt.	05909990715268	70,20	73,71	77,47	ryczałt	10,57
Myfenax, kaps. twarde, 250 mg	100 kaps.	05909990638185	66,80	70,14	77,47	ryczałt	7,00
Myfenax, tabl. powł., 500 mg	50 tabl.	05909990638208	66,80	70,14	77,47	ryczałt	7,00

Skróty: UCZ – urzędowa cena zbytu, CHB – cena hurtowa brutto, WLF – Wysokość limitu finansowania, PO – poziom odpłatności, WDŚ – wysokość dopłaty świadczeniobiorcy

5.2. Strategia wyszukiwania publikacji

Strategia wyszukiwania w bazie Medline (data wyszukiwania: 14.10.2019 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	Search (((((((immune deficiency) OR autoimmune lymphoproliferative syndrome) OR (((Antibody) OR Immunological) OR Immunologic)) AND ((Deficiencies) OR Deficiency))) OR (((Smith) OR Lymphoproliferative)) AND ((Syndromes) OR Syndrome))) OR (((Deficiencies) OR Deficiency) AND Caspase))) AND (((mycophenolic acid mofetil) OR mycophenolate mofetil hydrochloride) OR mycophenolate mofetil)	211
#2	Search (((((((immune deficiency) OR autoimmune lymphoproliferative syndrome) OR (((Antibody) OR Immunological) OR Immunologic)) AND ((Deficiencies) OR Deficiency))) OR (((Smith) OR Lymphoproliferative)) AND ((Syndromes) OR Syndrome))) OR (((Deficiencies) OR Deficiency) AND Caspase))) AND (((mycophenolic acid mofetil) OR mycophenolate mofetil hydrochloride) OR mycophenolate mofetil))) Filters: Publication date from 2016/07/22 to 2019/10/11	32

Strategia wyszukiwania w bazie Embase via Ovid (data wyszukiwania 14.10.2019 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	exp mycophenolate mofetil/	15149
#2	mycophenolate mofetil.af.	27183
#3	mycophenolic acid mofetil.af.	8
#4	1 or 2 or 3	27188
#5	exp immune deficiency/	198084
#6	exp autoimmune lymphoproliferative syndrome/	730
#7	Immunologic.af.	43425
#8	Immunological.af.	161755
#9	Antibody.af.	898200
#10	7 or 8 or 9	1045625
#11	Deficiency.af.	515478
#12	Deficiencies.af.	50634
#13	11 or 12	546399
#14	10 and 13	46628
#15	Lymphoproliferative.af.	28452
#16	Smith.af.	236645
#17	15 or 16	264767
#18	Syndrome.af.	1431998
#19	Syndromes.af.	132229
#20	18 or 19	1485054
#21	17 and 20	22711
#22	Caspase.af.	158649
#23	13 and 22	4862
#24	5 or 6 or 14 or 21 or 23	244078
#25	4 and 24	1492
#26	limit 25 to yr="2016 -Current"	648

Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane (data wyszukiwania: 14.10.2019 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	mycophenolate mofetil or mycophenolic acid mofetil or mycophenolate mofetil hydrochloride (Word variations have been searched)	2943
#2	MeSH descriptor: [Autoimmune Lymphoproliferative Syndrome] explode all trees	1
#3	immune deficiency (Word variations have been searched)	4098
#4	Immunologic or Immunological or Antibody (Word variations have been searched)	39575
#5	Deficiency or Deficiencies (Word variations have been searched)	24147
#6	4 and 5	1659
#7	Lymphoproliferative or Smith (Word variations have been searched)	22568
#8	Syndrome or Syndromes (Word variations have been searched)	90293
#9	7 and 8	1878
#10	Caspase (Word variations have been searched)	613
#11	5 and 10	18
#12	2 or 3 or 6 or 9 or 11	6747
#13	1 and 12 Publication Year from 2016 to 2019	7