



Opinia Rady Przejrzystości  
nr 165/2024 z dnia 14 października 2024 roku  
w sprawie objęcia refundacją leków zawierających substancję czynną  
mycophenolas mofetil w zakresie wskazań do stosowania  
lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone  
w Charakterystyce Produktu Leczniczego

*Rada Przejrzystości uważa za zasadną kontynuację refundacji leków zawierających substancję czynną mycophenolas mofetil we wskazaniach pozarejestracyjnych:*

- *steroidozależny zespół nerczycowy,*
- *steroidooporny zespół nerczycowy,*
- *cyklosporynozależny zespół nerczycowy,*
- *nefropatia toczniowa,*
- *zapalenie naczyń,*
- *nefropatia IgA,*
- *toczeń rumieniowaty układowy,*
- *twardzina układowa,*
- *stan po przeszczepie kończyny, rogówki, tkanek lub komórek,*
- *neuropatia zapalna,*
- *miopatia zapalna.*

**Uzasadnienie**

*W przypadku wskazania zespół nerczycowy wskazano, że u dorosłych pacjentów ze steroidozależnym lub często nawracającym zespołem nerczycowym mykofenolan mofetylu oferuje dobry balans między skutecznością a bezpieczeństwem, z niższą częstością ciężkich zdarzeń niepożądanych w porównaniu do cyklosporyny czy cyklofosfamidu (Wong 2024). Autorzy publikacji jednocześnie zaznaczają, że, z uwagi na ograniczenia metaanalizy, należy przeprowadzić więcej badań RCT porównujących różne leki immunosupresyjne w standardowych dawkach, w celu określenia ich skuteczności i profilu bezpieczeństwa. U dzieci i młodzieży ze steroidozależnym/steroidoopornym zespołem nerczycowym mykofenolan mofetylu wykazał podobną skuteczność do lewamizolu, cyklosporyny*

*i takrolimusu, jednak ograniczone dane i krótki czas obserwacji utrudniają uogólnienie wyników (Hajela 2021). U dzieci z często nawracającym lub steroidozależnym zespołem nerczycowym MMF po rytuksymabie może wystarczająco zapobiegać niepowodzeniu leczenia i jest dobrze tolerowany, chociaż działanie zapobiegające nawrotom zanika pod odstawieniem MMF (Ilijima 2022).*

*W odniesieniu do toczniowego zapalenia nerek skojarzenie woklosporyny z MMF u pacjentów w każdym wieku przyniosło najkorzystniejszy efekt terapeutyczny, należy jednak zauważyć, że wiązało się to jednocześnie z wyższym ryzykiem infekcji (w tym poważnych infekcji) oraz wykazywało gorszy profil bezpieczeństwa (Dong 2024). U pacjentów dorosłych schematy oparte na MMF były optymalne w zapobieganiu nawrotom, śmiertelności z jakiegokolwiek przyczyny i schyłkowej niewydolności nerek (Jiang 2023). MMF (obok inhibitorów kalcyneuryny) był najbardziej skuteczny w terapii podtrzymującej pacjentów z toczniowym zapaleniem nerek, a jego stosowanie wiązało się z największą szansą na zminimalizowanie ryzyka leukopenii, zakażeń i utraty z badania z powodu zdarzeń niepożądanych (Lee 2024).*

*W przypadku pacjentów z nefropatią IgA, według Chen 2024, MMF może zwiększać wskaźnik remisji oraz zmniejszać tempo spadku białkomoczu oraz poziomu białka w moczu u pacjentów z nefropatią IgA (w populacji chińskiej). MMF nie zwiększał częstości występowania AE w tej grupie. Różnice w odniesieniu do wskaźnika remisji, obniżenia poziomu białkomoczu i redukcji białka w moczu między grupą MMF i grupą kontrolną nie zostały stwierdzone w populacji ogólnej ani w populacji białej. Otrzymane wyniki wskazują, że MMF może być skutecznym i bezpiecznym lekiem w leczeniu nefropatii IgA, jednak potrzebne są dalsze badania, aby potwierdzić ochronny wpływ MMF na nerki i jego rolę w zapobieganiu postępowi nefropatii IgA (Chen 2024). Nie zaobserwowano istotnych różnic we wskaźnikach remisji klinicznej oraz w częstości występowania poważnych AE pomiędzy MMF a kortykosteroidami i hydroksychlorochiną, a długoterminowe skutki leczenia wymagają dalszych badań (Han 2021). Nie odnaleziono badań w populacji pediatrycznej oceniających zastosowanie MMF w nefropatii IgA, w jednym badaniu uwzględniono populację mieszaną (nie podano dokładnej liczby dzieci włączonych do badania), jednakże nie wykazano w nim korzyści w zakresie poprawy wskaźników UPCR czy eGFR podczas stosowania MMF vs. terapia wspomagająca (Alladin 2024).*

*W populacji dorosłych pacjentów z zapaleniem naczyń związanym z ANCA mykofenolan mofetylu został uznany za IS najmniej skuteczną interwencję w odniesieniu do występowania nawrotów, natomiast nie odnotowano różnic IS między MMF a innymi lekami (m.in. azatiopryną, cyklofosfamidą i metotreksatem) w zakresie występowania zdarzeń*

*niepożądanych, poważnych infekcji i nowotworów złośliwych (Bellos 2023). Jednocześnie zastosowanie MMF było związane z IS wyższymi wskaźnikami trwałej remisji w badaniach obejmujących wyłącznie pacjentów z zajęciem nerek (Berti 2022).*

*Odnalezione publikacje dla wskazania stan po przeszczepie wskazują na skuteczność systemowego MMF w zmniejszaniu wskaźnika odrzuceń przeszczepu (metaanaliza Yu 2021), a dodanie MMF do schematu cyklofosfamid + takrolimus wpłynęło na poprawę w zakresie przeżycia wolnego od GVHD i nawrotu choroby w porównaniu do samego schematu cyklofosfamid + takrolimus (Bolanos-Meade 2023).*

*W metaanalizie sieciowej, w której porównywano skuteczność i bezpieczeństwo leków stosowanych w śródmiąższowej chorobie płuc związanej z chorobami autoimmunologicznymi, m.in. dla wskazania twardzina układowa, wykazano skuteczność MMF stosowanego w monoterapii i w skojarzeniu z nintedanibem.*

*Nie odnaleziono przeglądów systematycznych i badań RCT w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej interwencji w cyklosporynozależnym zespole nerczycowym, neuropatii zapalnej i miopatii zapalnej.*

*Dowody naukowe odnalezione w poprzednim opracowaniu Agencji także wskazywały, iż mykofenolan mofetylu jest terapią skuteczną i bezpieczną w leczeniu: zespołu nerczycowego, nefropatii IgA, zapalenia naczyń, nefropatii toczniowej, tocznia rumieniowatego układowego, twardziny układowej i stanu po przeszczepie. Autorzy opracowania zwrócili uwagę, że poziom skuteczności i bezpieczeństwa mykofenolanu mofetylu względem innych leków immunosupresyjnych jest różny w zależności od wskazania. Nie odnaleziono natomiast dowodów na skuteczność i bezpieczeństwo ocenianej interwencji w cyklosporynozależnym zespole nerczycowym oraz miopatii zapalnej.*

#### Główne argumenty decyzji:

- *Zalecania i wytyczne polskich i międzynarodowych towarzystw naukowych.*
- *Poprzednia pozytywna opinia Rady.*

#### **Tryb wydania opinii**

Opinię wydano na podstawie art. 40 ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2024 r., poz. 930 z późn. zm.), w zw. z art. 31s ust. 6 pkt 5 ustawy z 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2024 r., poz. 146), z uwzględnieniem opracowania na potrzeby oceny zasadności dalszego finansowania leków zawierających daną substancję czynną we wskazaniach innych niż wymienione w Charakterystyce Produktu Leczniczego nr: OT.422.1.43.2024 (Aneks do opracowania nr: OT.4221.28.2021) „Mykofenolan mofetylu we wskazaniach: steroidozależny zespół nerczycowy; steroidooporny zespół nerczycowy; cyklosporynozależny zespół nerczycowy; nefropatia toczniowa; zapalenie naczyń; nefropatia IgA; tocznia rumieniowata układowa; twardzina układowa; stan po przeszczepie kończyny, rogówki, tkanek lub komórek; neuropatia zapalna; miopatia zapalna”, data ukończenia: 11 października 2024 r.