



Opinia Rady Przejrzystości

nr 330/2013 z dnia 2 grudnia 2013 r.

w sprawie zasadności dalszego finansowania produktów leczniczych 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 zasadne dalsze finansowanie produktów leczniczych zawierających substancję czynną mycophenolas mofetil w zakresie wskazań odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego: steroidozależny i cyklosporynozależny zespół nerczycowy, nefropatia toczniowa, zapalenie naczyń oraz stan po przeszczepie narządu unaczynionego bądź szpiku - u dzieci do 18 roku życia; steroidozależny i cyklosporynozależny zespół nerczycowy, nefropatia toczniowa, nefropatia IgA, zapalenie naczyń – u dorosłych; leczenie toczenia rumieniowatego układu oraz twardziny układowej; stan po przeszczepie kończyny, rogówki, tkanek lub komórek; neuropatie zapalne, miopatie zapalne; choroby autoimmunizacyjne u osób z niedoborami odporności; cytopenie w przebiegu autoimmunizacyjnego zespołu limfoproliferacyjnego (ALPS).

Rada Przejrzystości uważa za niezasadne dalsze finansowanie produktów leczniczych zawierających substancję czynną mycophenolas mofetil w zakresie wskazań miastenia i zespoły miasteniczne.

Uzasadnienie

W większości wnioskowanych wskazań dowody naukowe (o zróżnicowanej sile), opinie ekspertów klinicznych oraz rekomendacje międzynarodowe, wskazują na korzyści ze stosowania mykofenolanu mofetilu w przypadku nieskuteczności lub przeciwwskazań do innych leków immunosupresyjnych. Profil bezpieczeństwa leku jest akceptowalny, natomiast uwzględniając fakt, że działania niepożądane w trakcie jego stosowania mogą występować częściej u dzieci niż u dorosłych, należy zachować szczególną ostrożność w stosowaniu leku w grupie pacjentów pediatrycznych. Dostępne dowody naukowe wskazują natomiast na słabe korzyści ze stosowania leku w miastenii i zespołach miastenicznych.

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia na podstawie art. 31 n pkt 5 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r. Nr 164, poz. 1027 z późn. zm.) w związku z art. 40 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U.



z 2011 r. Nr 122 poz. 696 z późn. zm.)” w sprawie zasadności dalszego finansowania ze środków publicznych produktów leczniczych zawierających substancję czynną **mycophenolas mofetil** w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego.

Niniejsza opinia dotyczy produktów wymienionych w poniższej tabeli.

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

Lp. w zał. A1a	Subst. czynna	Nazwa, postać, zawartość, opakowania, kod EAN	Grupa limitowa	Wskazania pozarejestacyjne objęte refundacją, których dotyczy niniejsza opinia
724	Mycophenolas mofetil	CellCept, tabl. , 500 mg, 50 tabl., 5909990707515	134.0, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulatory - leki immunosupresyjne - kwas mykofenolowy i jego pochodne	Steroidozależny i cyklosporynozależny zespół nerczycowy, nefropatia toczniowa, zapalenie naczyń, nefropatia IgA oraz stan po przeszczepie narządu unaczynionego bądź szpiku - u dzieci do 18 roku życia; Steroidzależny i cyklosporynozależny zespół nerczycowy, nefropatia toczniowa, zapalenie naczyń - u dorosłych; Leczenie tocznia rumieniowatego układowego oraz twardziny układowej; Stan po przeszczepie kończyny, rogówki, tkanek lub komórek; Miastenia i zespoły miasteniczne, neuropatie zapalne, miopatie zapalne; Choroby autoimmunizacyjne u osób z niedoborami odporności; Cytopenie w przebiegu autoimmunizacyjnego zespołu limfoproliferacyjnego (ALPS)
725		CellCept, kaps. twarde, 250 mg, 100 kaps. , 5909990707614		
726		CellCept, proszek do sporządzenia zawiesiny doustnej, 1 g/5ml, 110 g (175 ml), 5909990980918		
727		Limfocept, kaps. twarde, 250 mg, 100 kaps. (10 blist.po 10 szt.), 5909990752003		
728		Limfocept, kaps. twarde, 250 mg, 300 kaps. (30 blist.po 10 szt.), 5909990752034		
729		Limfocept, tabl. powl., 500 mg, 50 tabl. (5 blist.po 10 szt.), 5909990752355		
730		Limfocept, tabl. powl., 500 mg, 150 tabl. (15 blist.po 10 szt.), 5909990752362		
731		Mofimutral, tabl. powl., 500 mg, 50 tabl. (5 blist.po 10 szt.), 5909990796069		
732		Mycofenor, tabl. powl., 500 mg, 50 tabl., 5909990915163		
733		Mycofenor, kaps. twarde, 250 mg, 100 kaps., 5909990918584		
734		Mycophenolate mofetil Apotex, kaps., 250 mg, 100 kaps. , 5909990718375		
735		Mycophenolate mofetil Apotex, tabl. powl., 500 mg, 50 tabl. (5 blist.po 10 szt.), 5909990718405		
736		Mycophenolate mofetil Sandoz 250, kaps. twarde, 250 mg, 100 kaps. (10 blist.po 10), 5909990074563		
737		Mycophenolate mofetil Sandoz 500, tabl. powl., 500 mg, 50 tabl. (5 blist.po 10 szt.), 5909990715268		
738		Mycophenolate mofetil Stada, kaps., 250 mg, 100 kaps., 5909990807703		
739		Mycophenolate mofetil Stada, tabl. powl., 500 mg, 50 tabl., 5909990807741		
740		Myfenax, kaps. twarde, 250 mg, 100 kaps. , 5909990638185		
741		Myfenax, tabl. powl., 500 mg, 50 tabl., 5909990638208		
742		Nolfemic, tabl. powl., 250 mg, 100 tabl., 5909990885091		
743		Nolfemic, tabl. powl., 500 mg, 50 tabl. , 5909990885107		

Powyższe produkty i wskazania znajdują się również w załączniku A1a. „Leki refundowane dostępne w aptece na receptę we wskazaniach pozarejestacyjnych” do obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 25 października 2013 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 listopada 2013 r.

Problem zdrowotny

Raport dotyczy stosowania mykofenolanu mofetylu w wielu problemach zdrowotnych: Steroidzależny i cyklosporynozależny zespół nerczycowy - u dzieci do 18 roku życia; Nefropatia toczniowa - u dzieci do 18 roku życia; Zapalenie naczyń - u dzieci do 18 roku życia; Nefropatia IgA - u dzieci do 18 roku życia; Stan po przeszczepie narządu unaczynionego bądź szpiku – u dzieci do 18 roku życia; Steroidzależny i cyklosporynozależny zespół nerczycowy - u dorosłych; Nefropatia toczniowa – u dorosłych; Zapalenie naczyń - u dorosłych; Leczenie tocznia rumieniowatego układowego oraz twardziny układowej; Stan po przeszczepie kończyny, rogówki, tkanek lub komórek; Miastenia i zespoły miasteniczne; Neuropatie zapalne; Miopatie zapalne; Choroby autoimmunizacyjne u osób z niedoborami odporności; Cytopenia w przebiegu autoimmunizacyjnego zespołu limfoproliferacyjnego (ALPS)..

Opis wnioskowanej technologii medycznej

Mykofenolan mofetylu jest wybiórczym, niekompetencyjnym i odwracalnym inhibitorem dehydrogenazy monofosforanu inozyny (IMPDH). Zahamowanie jej aktywności blokuje syntezę DNA, zmniejsza komórkowe zasoby guanozynotrójfosforanu oraz upośledza procesy glikolizacji białek. Ponieważ limfocyty w mniejszym stopniu wykorzystują drogę syntezy guanozyny z produktów degradacji puryn (tzw. szlak z odzysku), dlatego lek wykazuje względnie wybiórcze działania wobec limfocytów T i B.

Alternatywne technologie medyczne

W przedmiotowych wskazaniach stosowane mogą być następujące technologie alternatywne:

- Steroidzależny i cyklosporynozależny zespół nerczycowy - u dzieci do 18 roku życia: cyklosporyna, prednizon
- Nefropatia toczniowa - u dzieci do 18 roku życia: metyloprednizolon
- Zapalenie naczyń - u dzieci do 18 roku życia: metyloprednizolon, azatiopryna
- Nefropatia IgA - u dzieci do 18 roku życia: brak
- Stan po przeszczepie narządu unaczynionego bądź szpiku – u dzieci do 18 roku życia: cyklosporyna, takrolimus, azatiopryna, metyloprednizolon
- Steroidzależny i cyklosporynozależny zespół nerczycowy - u dorosłych: cyklosporyna; prednizon
- Nefropatia toczniowa – u dorosłych: metyloprednizolon
- Zapalenie naczyń - u dorosłych: metyloprednizolon, azatiopryna
- Leczenie tocznia rumieniowatego układowego oraz twardziny układowej: prednizon, prednizon, metyloprednizolon; azatiopryna
- Stan po przeszczepie kończyny, rogówki, tkanek lub komórek: cyklosporyna; metyloprednizolon
- Miastenia i zespoły miasteniczne: metyloprednizolon
- Neuropatie zapalne: metyloprednizolon
- Miopatie zapalne: prednizon, metyloprednizolon, azatiopryna
- Choroby autoimmunizacyjne u osób z niedoborami odporności: metyloprednizolon
- Cytopenie w przebiegu autoimmunizacyjnego zespołu limfoproliferacyjnego (ALPS): metyloprednizolon.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Miastenia i zespoły miasteniczne

W dwóch włączonych do analizy badaniach odnotowano poprawę w grupie przyjmującej mykofenolan mofetylu (MMF) w ocenianych punktach takich jak jakość życia mierzona w skali SF-36, aktywność choroby mierzona w skali QMG. Nie zaobserwowano jednakże znamienych statystycznie

różnic między MMF a grupą placebo. W 36-tygodniowym okresie obserwacji około 40% pacjentów przyjmujących mykofenolan lub placebo osiągnęło odpowiedź na leczenie. Co najmniej łagodną poprawę w ocenie zaawansowania choroby (zarówno przez lekarza jak i pacjenta) odnotowano u około 70% zarówno w grupie z interwencją jaki w grupie kontrolnej.

W żadnym z ocenianych badań nie odnotowano znamienych statystycznie różnic między MMF a placebo/prednizon w każdym z analizowanych pierwszo- i drugorzędowych punktach końcowych.

Miopatie zapalne

Do analizy włączono 7 badań bez grupy kontrolnej, oceniających skuteczność MMF (w skojarzeniu z kortykosteroidami) u pacjentów z miopatią zapalną.

W badaniu Dagher 2012 odpowiedź na leczenie definiowaną jako poprawa w subiektywnej ocenie lekarza oraz redukcja o co najmniej 4 punkty w skali Manual Muscle Testing, MMT and Childhood Myositis Assessment Score, CMAS) oraz redukcja dawki sterydów o co najmniej 15% wystąpiła u 6 z 8 analizowanych pacjentów. W publikacji Rouster-Steven 2010 u 26 pacjentów dokonano oceny częstości występowania infekcji. Odnotowano znamienne statystycznie różnice między wartościami obserwowanymi na wejściu a 12 mies. obserwacji ($p=0.001$). Również w ocenie zajęcia skóry i mięśni w skali DAS odnotowano poprawę względem wartości obserwowanych przed rozpoczęciem leczenia MMF ($p=0,001$ oraz $0,002$). W publikacji Morganroth 2010 u 3 pacjentów z 4 leczonych MMF odnotowano poprawę parametrów oddechowych płuc oraz redukcję duszności. U pacjentów tych możliwa była również redukcja dawki prednizonu. W badaniu Pisoni 2007 dzięki zastosowaniu MMF średnie dawki prednizonu zostały zredukowane z 13,7 (7,7) mg/dzień do 8,5 (4,9) mg/dzień, $p=0,03$. Uzyskano również znamienne różnice w wartościach kinazy kreatyninowej względem wartości początkowych ($p=0,03$). W badaniu Rowin 2006 u 6 z 10 pacjentów z DM dzięki zastosowaniu MMF możliwa była redukcja dawki prednizonu. U 5 z 6 tych pacjentów uzyskano poprawę siły mięśni w Manual muscle testing scores. W publikacji Edge 2006 odpowiedź na leczenie definiowaną jako poprawa objawów klinicznych skórnych i mięśniowych i/lub redukcja stężenia kinazy kreatyninowej odnotowano u 10/12 pacjentów z DM. U wszystkich 7 pacjentów z miopatią zapalną w badaniu Majithia 2005 dzięki MMF uzyskano poprawę siły mięśni, poprawę markerów stanu zapalnego oraz redukcję dawki prednizonu.

Wyniki włączonych badań wykazały, iż włączenie MMF do terapii standardowej z kortykosteroidami umożliwia redukcję dawki kortykosteroidów, redukuje objawy skórne oraz mięśniowe, poprawia siłę mięśni.

Neuropatie zapalne

W badaniu retrospektywnym Cocito 2011 nie odnotowano znamienych statystycznie różnic między poszczególnymi interwencjami w częstości występowania odpowiedzi na leczenie w skali Rankin. Odsetek pacjentów z poprawą o co najmniej 1 punkt w tej skali u pacjentów z CIDP przyjmujących MMF wyniósł 25%, oraz 20% w badaniu Gorson 2004. W badaniu Radziwiłł 2006 4 pacjentów z 7 CIDP odniosło poprawę mierzoną w skali oceniającej stopień niepełnosprawności w skali Hammersmith Motor Ability Test lub the Neurological Disability Scale. W publikacji Umapathi 2002 nie odnotowano znamienych statystycznie różnic między wartościami obserwowanymi na wejściu i końcowym w żadnej ze skal oceniających siłę mięśni (MRC Medical Research Council) czy stopnia niepełnosprawności (skala Rankin) po zastosowaniu MMF u pacjentów z CIDP. W badaniu Bedi 2009 odnotowano znamienne statystycznie różnice ($p<0.001$) między wartościami obserwowanymi przed włączeniem terapii MMF a po jej zakończeniu w skali The average Neuropathy Impairment Score (72,3 pkt vs 37,8 pkt.)

Wyniki włączonych badań wykazały, iż w leczeniu pacjentów z GBS włączenie MMF do terapii standardowej obejmującej IVIG i metyloprednizon nie zwiększa częstości występowania odpowiedzi na leczenie.

Steroidozależny i cyklosporynozależny zespół nerczycowy u dzieci do 18 roku życia

We włączonym badaniu RCT bez zaślepienia porównywano skuteczność MMF z cyklosporyną u 24 pacjentów z zespołem nerczycowym, w badaniu postać sterydozależną miało 16 pacjentów. W randomizowanym badaniu Dorresteijn 2008 remisje odnotowano częściej u pacjentów przyjmujących cyklosporynę, jednak różnica między porównywanymi interwencjami nie była statystycznie

znamienna. Wskaźnik nawrotów był wyższy u pacjentów przyjmujących MMF, jednak różnic statystycznie istotnych między MMF a cyklosporyną nie zaobserwowano ($p=0.08$).

W pięciu badaniach typu case series porównywano wskaźnik nawrotów w okresie przed rozpoczęciem przyjmowania MMF z wartościami obserwowanymi w trakcie terapii. W każdym z badań odnotowano znamienne statystycznie różnice częstości występowania analizowanego punktu końcowego.

Częstość występowania remisji oceniono w 6 badaniach bez grupy kontrolnej. Odsetek pacjentów wahał się od 14-83%.

Steroidozależny i cyklosporynozależny zespół nerczycowy u dorosłych

Do przeglądu włączono jedno badanie typu case series dla populacji dorosłych pacjentów z zespołem nerczycowym sterydozależnym. U 6 pacjentów z zespołem nerczycowym sterydozależnym w trakcie trwania leczenia MMF uzyskano całkowitą remisję, u jednego pacjenta częściową. Po roku trwania obserwacji w remisji całkowitej pozostawało 5 pacjentów.

Leczenie twardziny układowej

W wyniku wyszukiwania odnaleziono dodatkowo 3 badania pierwotne case series oraz 1 obserwacyjne z grupą kontrolną, oceniające skuteczność MMF w przebiegu innych powikłań twardziny układowej. W 4 badaniach odnotowywano znamienne statystycznie różnice między wartościami wyjściowymi FVC% a końcowymi (12 mies.), jednak wynik metaanalizy włączonych badań nie wykazał takich różnic: 1,48 [95% CI: -2,77, 5,72].

Tylko w jednym badaniu, nie odnotowano znamiennych statystycznie różnic względem wartości wyjściowych w zdolności dyfuzyjnej płuc dla dwutlenku węgla (DLCO). Potwierdził to wynik metaanalizy: -0,83 [95% CI: -4,75, 3,09]. W 5 letnim badaniu z grupą kontrolną (inne leki immunosupresyjne) odsetek pacjentów z 5 przeżyciem całkowitym był znamienne wyższy w grupie pacjentów przyjmujących MMF (91,7% vs 77,8%, $p=0,012$). Nie zaobserwowano jednak znamiennych statystycznie różnic między interwencjami w poprawie stanu skóry w skali Rodnana oraz w poprawie stanu płuc mierzoną jako natężona pojemność życiowa (FVC).

Cytopenie w przebiegu autoimmunizacyjnego zespołu limfoproliferacyjnego

Zidentyfikowano 1 badanie typu case series u 13 pacjentów pediatrycznych z cytopenią w przebiegu ALPS. W trakcie okresu obserwacji (49 tyg.) u 12 z 13 włączonych pacjentów odnotowano wystąpienie odpowiedzi na leczenie (utrzymanie odpowiedniego poziomu parametrów krwi oraz redukcja lub zaprzestanie konieczności leczenia immunosupresyjnego). 8 pacjentów z 13 zaprzestało przyjmowania prednizonu.

Stan po przeszczepie narządu unaczynionego bądź szpiku – u dzieci do 18 roku życia

Zidentyfikowano jedno badanie randomizowane, do którego włączano również pacjentów pediatrycznych po przeszczepieniu allogenicznych komórek hemopoetycznych w tym szpiku kości Alousi 2009. Wyników na tę subpopulację jednak nie podano odrębnie. Do analizy włączono 2 badania typu case series, w których oceniano skuteczność MMF u pacjentów pediatrycznych po przeszczepieniu allogenicznych komórek hemopoetycznych w tym szpiku.

Zidentyfikowano 3 badania typu case series oceniające skuteczność MMF u pacjentów po przeszczepie wątroby oraz 1 po przeszczepie serca.

Przeszczep allogeniczny komórek hemopoetycznych

W badaniu Osunkwa 2004 u żadnego z pacjentów nie odnotowano poważnej postaci cGVHD po zastosowaniu MMF. Prawdopodobieństwo wystąpienia ostrej choroby przeszczep przeciw gospodarzowi w stopniu nasilenia <2 oraz II-IV wyniosła odpowiednio 40% (SD: 21,9%) oraz 20% (SD: 17,9%).

W badaniu Busca 2000 u 60% pacjentów pediatrycznych z przewlekłą postacią choroby przeszczep przeciw gospodarzowi zaobserwowano odpowiedź całkowitą mierzoną nasileniem klinicznych objawów. Progresja choroby dotyczyła 27% pacjentów. U 45% pacjentów możliwa była redukcja dawki kortykosteroidów a u 7% całkowita z nich rezygnacja.

Przeszczep wątroby

W badaniu Av 2008 odpowiedź na leczenie odnotowano u 21 przypadków z 28 przypadków odrzucenia przeszczepu wątroby. Odnotowano 3 przypadki zgonów. Stan kliniczny pozostałych pacjentów został oceniony jako dobry, 17 pacjentów kontynuuje terapie, po okresie follow up wynoszącym 5 lat.

W badaniu Chardot 2001 pełną kliniczną oraz histologiczną odpowiedź odnotowano u 10 z 16 pacjentów (62%) u pacjentów z ostrym odrzuceniem przeszczepu lub niewystarczającą odpowiedzią na przyjmowane immunosupresanty.

W badaniu Tannuri 2008 u 9/11 pacjentów z niewydolnością nerek po przeszczepie wątroby odnotowano poprawę parametrów nerkowych w porównaniu do wartości obserwowanych przed włączeniem MMF do terapii. Nie odnotowano żadnego przypadku wystąpienia ostrej choroby przeszczep przeciwko gospodarzowi (aGVHD) lub cGVHD.

Przeszczep serca

W badaniu Dipchand 2001 u 17/21 (81%) pacjentów po przeszczepie serca zaobserwowano poprawę lub całkowite przywrócenie odrzuconego przeszczepu serca. U 28% pacjentów możliwa była całkowita rezygnacja z przyjmowania kortykosteroidów u 20% ich redukcja.

Stan po przeszczepie kończyny, rogówki, tkanek lub komórek

Zidentyfikowano 4 badania RCT, których celem była ocena skuteczności MMF u pacjentów poddanych przeszczepieniu allogenicznych komórek hemopoetycznych.

Leczenie aGVHD oraz cGVHD

W badaniu Alousi 2009 ze względu na małą moc statystyczną badania nie wykonywano analizy statystycznej. Odpowiedź całkowita zarówno w 28 jak i 56 dniu była najwyższa u pacjentów w grupie MMF i wyniosła odpowiednio 60% oraz 73% w porównaniu do 35% (28 dzień) obserwowanych w historycznej grupie kontrolnej z terapią standardowa z kortykosteroidami. Również prawdopodobieństwo 9 miesięcznego przeżycia całkowitego było najwyższe u pacjentów przyjmujących MMF. Jedynie prawdopodobieństwo wystąpienia cGVHD (w 270 dniu) było wyższe u pacjentów przyjmujących MMF.

W badaniu Martin 2009 odpowiedź na leczenie po 2 latach trwania badania definiowano jako rezygnację z każdego leczenia włącznie z MMF. Odsetek pacjentów z odpowiedzią po tym okresie wyniósł 15% u pacjentów przyjmujących MMF i 17% u pacjentów z grupy placebo. HR wyniósł 1.66 (95% CI: 0,7-3,7). Tak niskie odsetki były przyczyną zamknięcia badania, które docelowo zaplanowano na 4 lata. Również odsetek zgonów był wyższy u pacjentów przyjmujących MMF (26% vs 13%).

Profilaktyka aGVHD oraz cGVHD

W badaniu Perkins 2006 odsetek pacjentów z zapaleniem błony śluzowej był niższy w grupie MMF (33% versus 53%; $p=0,06$). Nie odnotowano znamienych statystycznie różnic między MMF a grupą kontrolną w przeżyciu całkowitym lub przeżyciu bez progresji. Nie odnotowano również znamienych statystycznie różnic między MMF a grupą kontrolną w częstości występowania aGVHD o stopniu łagodnym i umiarkowanym oraz cGVHD po roku trwania obserwacji. Jednak częstość występowania ostrej choroby przeszczep przeciwko gospodarzowi w stopniu 3 oraz 4 była znamienne wyższa u pacjentów przyjmujących mykofenolan mofetylu ($p=0,03$).

W badaniu Bolwell 2004 odsetek pacjentów z poważnym zapaleniem błony śluzowej był znamienne niższy u pacjentów przyjmujących MMF w porównaniu do grupy z metotreksatem (21% vs 65%, $p=0,008$). Częstość występowania aGVHD (dla 100 dniowego okresu obserwacji) była porównywalna w obu grupach. Nie zaobserwowano również różnic znamienych statystycznie ($p=0,23$) dla przeżycia całkowitego dla follow up wynoszącego 6 miesięcy (52% w grupie MMF oraz 68% w grupie MTX).

Leczenie toczenia rumieniowatego układuowego

Zidentyfikowano 2 badania typu case series dotyczące pacjentów pediatrycznych. W trakcie okresu obserwacji w badaniu Falcini 2009 u 4 pacjentów z 17 bez zajęcia nerek w przebiegu SLE odnotowano wystąpienie nefropatii toczniowej. U pozostałych 13 odpowiedź na leczenie odnotowano u 69% pacjentów.

W badaniu Kazyra 2010 poprawę w skali British Isles Lupus Assessment Group odnotowano u 10 z 14 pacjentów 71% przyjmujących MMF po remisji uzyskanej w fazie indukcyjnej i podtrzymującej

(cyklofosfamid, prednizon lub rytuksymab) oraz u 10 z 12 pacjentów (93%) przyjmujących MMF po niepowodzeniu terapii indukcyjnej z azatiopryną. W obu grupach odnotowano również poprawę wskaźników laboratoryjnych takich jak poziom hemoglobiny, wskaźnik opadania erytrocytów, poziom limfocytów.

Nefropatia toczniowa u dorosłych

Zidentyfikowano 8 przeglądów systematycznych oceniających skuteczność MMF u pacjentów z nefropatią toczniową, z których do analizy włączono najbardziej aktualny.

Na podstawie wykonanej metaanalizy wykazano, iż MMF w dawce 2-3 g/dzień było równie skuteczne jak cyklofosfamid (CPA) w redukcji ryzyka zgonu, prawdopodobieństwie wystąpienia częściowej i całkowitej remisji, czy schyłkowej niewydolności nerek. Równocześnie odnotowano znamienne statystycznie różnice między MMF a CPA w szansie wystąpienia działań niepożądanych takich jak leukopenia, wygasanie czynności jajników, alopecji, infekcji, na korzyść MMF. Biorąc pod uwagę porównywalną, do CPA skuteczność oraz korzystny profil bezpieczeństwa w opinii autorów przeglądu MMF powinno być terapią preferowaną w leczeniu nefropatii toczniowej w fazie indukcyjnej. Warto podkreślić, iż w przeglądzie systematycznym Liu 2012 autorzy dokonali w ramach analizy wrażliwości metaanalizy dla łączonych punktów końcowych: częściowa lub całkowita remisja RR 1,18(95% CI: 1,04, 1,91) oraz zgon lub schyłkowa niewydolność nerek RR 0,64(95% CI: 0,41, 0,98). Wyniki uzyskane wskazują na znamienne różnice między MMF a CPA w szansie wystąpienia tych złożonych punktów końcowych na korzyść MMF. Należy, mieć jednak na uwadze, iż tego typu analiza jest mniej wiarygodna.

W fazie podtrzymującej MMF był skuteczniejszy niż azatiopryna (AZA) w prewencji zaostrzeń nefropatii. Również prawdopodobieństwo wystąpienia leukopenii było znamienne niż u pacjentów przyjmujących MMF.

Nefropatia toczniowa – u dzieci do 18 roku życia

Do analizy włączono 1 badanie opisujące subpopulację pacjentów pediatrycznych z badania randomizowanego włączonego do przeglądu Henderson 2012. Zarówno w fazie indukcyjnej (24 tyg.) jak i podtrzymującej (36 mies.) MMF było skuteczniejsze niż terapia alternatywna. Ze względu jednak na małą liczebność próby znamiennej statystycznie różnic nie odnotowano. Wyniki te są porównywalne z wynikami obserwowanymi dla dorosłych pacjentów, u których odpowiedź na leczenie w fazie indukcyjnej obserwowano u 55,4% pacjentów z MMF oraz 52,6% pacjentów przyjmujących cyklofosfamid.

Nefropatia IgA – u dzieci do 18 roku życia

Nie zidentyfikowano badań oceniających skuteczność MMF w nefropatii IgA – u dzieci do 18 roku życia. A zatem brak jest dowodów na skuteczność MMF w tej grupie pacjentów.

Zapalenie naczyń u dorosłych

Choroba Takayasu

W obydwu włączonych badaniach przy ocenie skuteczności wykorzystano wskaźniki stanu zapalnego (białko C reaktywne, OB). Odnotowano znamienne statystycznie różnice między wartościami obserwowanymi na wejściu do badania i końcowymi. W obydwu badaniach zastosowanie MMF umożliwiło redukcję dawki prednizonu.

Zapalenie małych naczyń związane z przeciwciałami przeciwko cytoplazmie neutrofilów (ANCA-associated vasculitis – AAV)

W 6 miesięcznej fazie indukcyjnej częstość występowania drugorzędowych pkt. końcowych: poprawa funkcji nerek, spadek poziomu ANCA do wartości w normie była znamienne wyższa u pacjentów przyjmujących MMF w porównaniu do CPA. Odsetek pacjentów z remisją choroby był wyższy u pacjentów przyjmujących MMF (77% vs 47%). Autorzy nie podali czy obserwowane różnice są istotne statystycznie. Wykonana przez autorów przeglądu analiza wykazała brak znamiennej różnicy między MMF a CPA: RR: 1,65 [95% CI: 0,94, 2,90].

W fazie podtrzymującej częstość występowania nawrotu choroby była znamienne wyższa u pacjentów przyjmujących MMF w porównaniu do grupy z azatiopryną. Obliczony przez autorów badania HR wyniósł 1,69 (95% CI: 1,06; 2,70). W ocenie drugorzędowych punktów końcowych takich

jak ilość wydalanego białka w moczu czy ocena w skali Vasculitis Damage Index nie odnotowano znamienych statystycznie różnic między MMF a AZA.

Zapalenie naczyń związane z przeciwciałami IgA (Henocha i Schönleina)

W badaniu Ren 2012 nie odnotowano znamienych statystycznie różnic między MMF a prednizonem zarówno w częstości występowania remisji jak i nawrotu choroby w horyzoncie czasowym obejmującym 6 msc jak i 28 msc.

Zapalenie naczyń u dzieci do 18 roku życia

W badaniu Du 2012 u wszystkich 12 pacjentów odnotowano odpowiedź na leczenie (50% redukcja wydalanego białka w moczu na dobę). Nie odnotowano znamienych statystycznie różnic między MMF a cyklofosfamidem w średniej ilości wydalanego białka na dobę po zakończeniu leczenia. Odnotowano natomiast znamienych statystycznie różnic między MMF a CPA w średniej zmianie ilości wydalanego z moczem białka względem wartości obserwowanych na wejściu do badania (12 miesięcy, MMF: -5.4 g/dobę vs. -4.2 g/dobę, p=0.022).

W publikacji Nikibakhsh 2010 autorzy podali, iż objawy HSP (remisja całkowita) zredukowano u 5/6 pacjentów w trakcie 1 tygodnia leczenia, dzięki zastosowaniu MMF.

W badaniu Hutchinson 2010 pacjenci, którzy ukończyli fazę indukcyjną z CPA oraz kortykosteroidami, otrzymywali w 18 miesięcznej fazie podtrzymującej MMF w max dawce 2000 mg/dzień (5 pacjentów) lub AZA w maksymalnej dawce 150 mg/dzień (9 pacjentów), skojarzone z prednizonem. 7 pacjentów z powodu braku skuteczności AZA (5) lub nietolerancji AZA (2) rozpoczęło leczenie MMF. U żadnego z pacjentów przyjmujących MMF nie odnotowano zaostrzenia objawów neurologicznych. U pacjentów przyjmujących AZA odnotowywano wystąpienie limfopenii, pancytopenii oraz infekcji, które ustępowały po rezygnacji z leczenia AZA i rozpoczęciu terapii z MMF.

Choroby autoimmunizacyjne u osób z niedoborami odporności

Nie zidentyfikowano badań oceniających skuteczność MMF w chorobach autoimmunizacyjnych u osób z niedoborami odporności. A zatem brak jest dowodów na skuteczność MMF w tej grupie pacjentów.

Do najważniejszych objawów niepożądanych występujących w czasie leczenia mykofenolanem mofetylu w skojarzeniu z cyklosporyną i kortykosteroidami należą biegunka, leukopenia, posocznica i wymioty, stwierdzono także częstsze występowanie pewnych zakażeń.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Celem analizy było przedstawienie oszacowania wielkości populacji docelowej oraz szacunkowych rocznych kosztów finansowania mykofenolanu mofetylu w przedmiotowych wskazaniach zgodnie z załącznikiem A1a „Leki refundowane dostępne w aptece na receptę we wskazaniach pozarejestacyjnych” do Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 22 lutego 2013 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 marca 2013 roku.

Łączna populacja docelowa chorych kwalifikujących się do leczenia mykofenolanem mofetylu we wskazaniach pozarejestacyjnych liczy 40 305 chorych (23 626, 68 186), przy czym szacunkowe roczne koszty finansowania MMF w leczeniu całej populacji wyniosłyby ok. 405 mln PLN. Największe koszty ponoszone będą na leczenie dorosłych chorych z nefropatią toczniową.

Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianej technologii medycznej

Odnaleziono 11 rekomendacji oceniających pozytywnie lub pozytywnie z ograniczeniami zastosowanie mykofenolanu mofetylu w przedmiotowych wskazaniach. Rekomendacje te dotyczyły następujących wskazań: Miastenia i zespoły miasteniczne; Steroidzależny i cyklosporynozależny zespół nerczycowy; Twardzina układowa; Stan po przeszczepie; Toczeń rumieniowaty układowy; Nefropatia toczniowa; Zapalenie naczyń.

Dodatkowe uwagi Rady

Brak uwag.

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

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

Tryb wydania stanowiska

Opinię wydano na podstawie art. 31s ust. 6 p. 5 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r. Nr 164, poz. 1027 z późn. zm.) w związku ze zleceniem MZ na podstawie art. 31 n pkt 5 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych i art. 40 ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2011 nr 122 poz. 696 z późn. zm.). z uwzględnieniem opracowania Agencji Oceny Technologii Medycznych AOTM-RK-434-3/2013, Mykofenolan mofetylu, w wybranych wskazaniach pozarejestacyjnych Opracowanie na potrzeby Rady Przejrzystości w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych leków we wskazaniach innych niż ujęte w charakterystyce produktu leczniczego, listopad 2013 r..

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

1. Nie dotyczy.