



Agencja Oceny Technologii Medycznych

Wydział Obsługi Rady Przejrzystości

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

Raport Nr: AOTM-RK-434-4/2014

Warszawa, listopad 2014 r.

Zastosowane skróty:

skrót	W języku angielskim	W języku polskim
ACEI		Inhibitory konwertazy angiotensyny
aGVHD	Acute graft versus host disease	Ostra choroba przeszczep przeciwko gospodarzowi
AOTM	-	Agencja Oceny Technologii Medycznych
ARB	angiotensin receptor blockers	Antagoniści receptora typu 1 dla angiotensyny II
AZA	Azathioprine	Azatiopryna
CADTH	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health	-
cGVHD	Chronic graft versus host disease	Przewlekła choroba przeszczep przeciwko gospodarzowi
ChE		Inhibitory esterazy
ChPL		Charakterystyka produktu leczniczego
CMV		Cytomegalowirus
CPA	cyclophosphamide	cyklofosfamid
CsA	cyclosporine	cyklosporyna
CR	Complete response	Odpowiedź całkowita
EMG		elektromiografia
GKS		Glikokortykosteroidy
GVHD	Graft versus host disease	Choroba przeszczep przeciwko gospodarzowi
GFR	glomerular filtration rate	Wielkość przesączania kłębuszkowego
INFa		interferon alfa
INFb		interferon beta
IVIG	Intravenous immunoglobulin	Dożylna immunoglobulina
MMF	mycophenolate	Mykofenolan mofetylu
MP	methyprednisone	metrylopredyzon
MTX	methotrexate	metotreksat
msc	-	Miesiąc
MVV	medium vessel vasculitis	zapalenie średnich naczyń
OS	Overall survival	Przeżycie całkowite
pc		Powierzchnia ciała
PE		Plazmafereza
PFS	Progression-free survival	Przeżycie wolne od progresji
PL		placebo
PR	Partial response	Częściowa odpowiedź
Pred	Prednisone	Prednizon
RTX	rituximab	rytuksymab
RZS		reumatoidalne zapalenie stawów
SLE	systemic lupus erythematosus	Toczeń układowy
SD	Stable disease	Stabilizacja choroby
TAC	Tacrolimus	Takrolimus
TU	Systemic Sclerosis	Twardzina układowa
WHO	World Health Organisation	Światowa Organizacja Zdrowia
ZF		Zespół Felty'ego

Spis treści

1.	Podstawowe informacje o wniosku	4
2.	Problem decyzyjny	6
2.1.	Problem zdrowotny	6
2.1.1.	Cytopenie w przebiegu autoimmunizacyjnego zespołu limfoproliferacyjnego (ALPS)	6
2.1.2.	Choroby autoimmunizacyjne u osób z niedoborami odporności	7
2.2.	Interwencje wnioskowane i komparatory	8
2.2.1.	Interwencja wnioskowana	8
2.2.2.	Wskazania zarejestrowane	9
2.2.3.	Komparatory	9
2.2.4.	Interwencje stosowane obecnie w Polsce w danej chorobie, stanie zdrowia lub wskazaniu	10
2.2.5.	Interwencje, które zgodnie z aktualną wiedzą medyczną mogą zastąpić wnioskowaną interwencję	10
2.2.6.	Skutki następstw choroby lub stanu zdrowotnego	10
2.2.7.	Istotność wnioskowanych technologii medycznych	10
2.2.8.	Interwencje podlegające wcześniej ocenie w Agencji, które wiążą się merytorycznie z dokonywaną oceną	10
3.	Opinie ekspertów	11
4.	Rekomendacje kliniczne i refundacyjne	11
4.1.	Rekomendacje kliniczne – podsumowanie	11
4.2.	Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce	11
4.3.	Stan finansowania technologii wnioskowanej ze środków publicznych w innych krajach	11
5.	Analiza kliniczna	12
5.1.	Metodologia analizy klinicznej	12
5.2.	Wyniki analizy klinicznej	13
5.2.1.	Cytopenie w przebiegu autoimmunizacyjnego zespołu limfoproliferacyjnego	13
5.2.2.	Choroby autoimmunizacyjne u osób z niedoborami odporności	14
5.3.	Bezpieczeństwo – informacje dodatkowe	15
5.4.	Podsumowanie analizy klinicznej	18
6.	Analiza ekonomiczna	18
7.	Ocena wpływu na budżet płatnika publicznego	18
7.1.	Zestawienie rocznych kosztów stosowania mykofenolanu mofetylu	18
7.2.	Oszacowanie wielkości kosztów podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych	19
7.3.	Ograniczenia i wnioski	20
8.	Podsumowanie	20
8.1.	Przesłanki finansowania podane w stanowiskach eksperckich	20
8.2.	Kluczowe informacje i wnioski z raportu	21
9.	Piśmiennictwo	23

1. Podstawowe informacje o wniosku

Data wpłynięcia zlecenia do AOTM (RR-MM-DD) i znak pisma zlecającego

31.10.2014
MZ-PLA-4610-276/ISU/14

Pełna nazwa świadczenia opieki zdrowotnej (z pisma zlecającego)

Mykofenolan mofetylu, we wskazaniach: Choroby autoimmunizacyjne u osób z niedoborami odporności; Cytopenia w przebiegu autoimmunizacyjnego zespołu limfoproliferacyjnego (ALPS)

Typ zlecenia: Zlecenie na podstawie 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 związku z art. 31 n pkt 5 oraz 31s ust. 6 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.)

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

Oceniana technologia medyczna:

Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN
CellCept, tabl. , 500 mg	50 tabl.	5909990707515
CellCept, kaps. twarde, 250 mg	100 kaps.	5909990707614
CellCept, proszek do sporządzania zawiesiny doustnej, 1 g/5ml	110 g (175 ml)	5909990980918
Limfocept, kaps. twarde, 250 mg	100 kaps. (10 blist. po 10 szt.)	5909990752003
Limfocept, kaps. twarde, 250 mg	300 kaps. (30 blist. po 10 szt.)	5909990752034
Limfocept, tabl. powl., 500 mg	50 tabl. (5 blist. po 10 szt.)	5909990752355
Limfocept, tabl. powl., 500 mg	150 tabl. (15 blist. po 10 szt.)	5909990752362
Mycophenolate Mofetil Accord, tabl. powl., 500 mg	50 szt.	5909990750993
Mycophenolate Mofetil Accord, kaps. twarde, 250 mg	100 szt	5909990754472
Mycophenolate mofetil Apotex, kaps., 250 mg	100 kaps.	5909990718375
Mycophenolate mofetil Apotex, tabl. powl., 500 mg	50 tabl. (5 blist. po 10 szt.)	5909990718405
Mycophenolate mofetil Sandoz 250, kaps. twarde, 250 mg	100 kaps. (10 blist. po 10)	5909990074563
Mycophenolate mofetil Sandoz 500, tabl. powl., 500 mg	50 tabl. (5 blist. po 10 szt.)	5909990715268
Mycophenolate mofetil Stada, kaps., 250 mg	100 kaps.	5909990807703
Mycophenolate mofetil Stada, tabl. powl., 500 mg	50 tabl.	5909990807741
Myfenax, kaps. twarde, 250 mg	100 kaps.	5909990638185
Myfenax, tabl. powl., 500 mg	50 tabl.	5909990638208
Nolfemic, tabl. powl., 250 mg	100 tabl.	5909990885091
Nolfemic, tabl. powl., 500 mg	50 tabl.	5909990885107

Producent/podmiot odpowiedzialny dla wnioskowanej technologii:

Nazwa leku	Podmiot odpowiedzialny
CellCept, tabl. , 500 mg	
CellCept, kaps. twarde, 250 mg	Roche Polska Sp.z o.o., Polska
CellCept, proszek do sporządzania zawiesiny doustnej, 1 g/5ml	
Limfocept, kaps. twarde, 250 mg	
Limfocept, kaps. twarde, 250 mg	
Limfocept, tabl. powl., 500 mg	Service Pharma, Polska
Limfocept, tabl. powl., 500 mg	

Mycophenolate Mofetil Accord, tabl. powl., 500 mg	Accord Healthcare Ltd.
Mycophenolate Mofetil Accord, kaps. twarde, 250 mg	
Mycophenolate mofetil Apotex, kaps., 250 mg	Apotex Europe B.V., Holandia
Mycophenolate mofetil Apotex, tabl. powl., 500 mg	
Mycophenolate mofetil Sandoz 250, kaps. twarde, 250 mg	Lek Pharmaceuticals d.d., Słowenia
Mycophenolate mofetil Sandoz 500, tabl. powl., 500 mg	
Mycophenolate mofetil Stada, kaps., 250 mg	Stada Arzneimittel AG, Niemcy
Mycophenolate mofetil Stada, tabl. powl., 500 mg	
Myfenax, kaps. twarde, 250 mg	Teva Operations Poland Sp. z o. o., Polska
Myfenax, tabl. powl., 500 mg	
Nolfemic, tabl. powl., 250 mg	
Nolfemic, tabl. powl., 500 mg	BLAU FARMA Sp. z o.o., Polska

2. Problem decyzyjny

W dniu 31.10.2014 r. wpłynęło do Agencji zlecenie Ministra Zdrowia pismem z dnia 31.10.2014 r., znak MZ-PL-4610-276/ISU/14, dotyczące przygotowania opinii Rady Przejrzystości oraz materiałów analitycznych AOTM odnośnie zasadności dalszego finansowania ze środków publicznych leków we wskazaniach innych niż ujęte w charakterystyce produktu leczniczego, dla których wydano decyzje o objęciu refundacją na podstawie art. 40 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. Nr 122, poz. 696, z późn. zm.) w związku z art. 31n pkt 5 oraz art. 31s ust 6 pkt 5 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 roku, Nr 164, poz. 1027, z późn. zm.). Niniejsze opracowanie dotyczy zasadności dalszego finansowania ze środków publicznych mykofenolanu mofetylu w wybranych wskazaniach pozarejestacyjnych: choroby autoimmunizacyjne u pacjentów z niedoborami odporności oraz cytopenie w przebiegu autoimmunizacyjnego zespołu limfoproliferacyjnego.

Niniejszy raport stanowi aktualizację raportu nr: 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”, przygotowanego na potrzeby przygotowania opinii Prezesa Agencji poprzedzonej opinią Rady Przejrzystości.

2.1. Problem zdrowotny

2.1.1. Cytopenie w przebiegu autoimmunizacyjnego zespołu limfoproliferacyjnego (ALPS)

ALPS, czyli autoimmunizacyjny zespół limfoproliferacyjny występuje niezwykle rzadko, w literaturze opisano 400 przypadków na całym świecie. Pierwsze objawy pojawiają się średnio około 24 mies. życia (Madkaikar 2011). Cechami klinicznymi tego zespołu są limfadenopatia, splenomegalia, niekiedy hepatomegalia, cytopenie autoimmunizacyjne oraz ryzyko wystąpienia chłoniaków (Szaflarska 2007).

Epidemiologia

Nie znane są wskaźniki zapadalności oraz chorobowości (Bleesing 2014). Autoimmunizacyjny zespół limfoproliferacyjny występuje niezwykle rzadko. W literaturze opisano około 400 przypadków na całym świecie (Madkaikar 2011). Nie są znane wskaźniki zapadalności oraz chorobowości (Bleesing 2014), w związku, z czym nie jest możliwe oszacowanie populacji chorych w tym wskazaniu, a tym bardziej niemożliwe jest oszacowanie liczby chorych, u których stosowane jest leczenie mykofenolanem mofetylu. W analizie założono, że do leczenia MMF w tym wskazaniu kwalifikować mogą się pojedyncze przypadki chorych, brak jest danych, na podstawie, których można byłoby się podjąć skalkulowania populacji docelowej.

Tabela 1. Oszacowania populacji wg ekspertów klinicznych

Ekspert	Stanowisko
Ewa Bernatowska, Konsultant wojewódzki w dziedzinie immunologii klinicznej	Objawy autoimmunizacyjne, w tym cytopenie u chorych z pierwotnymi niedoborami odporności występują u około 20-30% chorych. Część z nich dobrze odpowiada na leczenia sterydami i/lub immunoglobulinami. Niestety u niektórych chorych w/w leczenie nie przynosi oczekiwanego efektu lub jest przyczyną ciężkich powikłań, uniemożliwiających dalsze podawanie tych leków, a co za tym idzie – konieczności zastosowania alternatywnego leczenia, w tym MMF. Najczęściej cytopenie i inne objawy autoimmunizacji dotyczą dużej grupy chorych z pospolitym zmiennym niedoborem odporności. Większość chorych z ALPS demonstruje objawy cytopenii. Chorzy z innymi niedoborami odporności znacznie rzadziej rozwijają w/w objawy. Liczba/odsetek osób stosujących Mycophenolas mofetil: 2–3

Leczenie i rekomendacje kliniczne

W leczeniu zespołu ALPS stosuje się:

- w objawach limfoproliferacji: kortykosteroidy, cyklosporynę, takrolimus, sirolimus, mykofenolan mofetylu.
- w objawach autoimmunologicznych: cyklosporynę, takrolimus, sirolimus, mykofenolan mofetylu (cytopenia), oraz rytuksymab (oporne na leczenie cytopenie) (Bleesing 2014).

Przeprowadzono przegląd rekomendacji klinicznych zastosowania mykofenolanu mofetylu zarówno w Polsce, jak również w Europie oraz Stanach Zjednoczonych. Nie zidentyfikowano żadnych rekomendacji.

2.1.2. Choroby autoimmunizacyjne u osób z niedoborami odporności

Niedobory odporności to stany chorobowe związane z niewydolnością układu immunologicznego. Ze względu na etiopatogenezę niedobory odporności dzieli się na: pierwotne (wrodzone) oraz wtórne, nabyte spowodowane działaniem czynników zewnętrznych lub chorobą. Niedobór odporności ma najczęściej charakter mieszany dotyczy zarówno odpowiedzi swoistej (humoralnej i komórkowej) jak i nieswoistej (np. zaburzenia układu dopełniacza) (Interna Szczeklika 2012).

Wtórne niedobory odporności w chorobach autoimmunologicznych

Główne przyczyny wtórnych niedoborów odporności w chorobach autoimmunologicznych: toczeń rumieniowaty układowy, zespół *Felty'ego* w reumatoidalnym zapaleniu stawów (Interna Szczeklika 2012).

Zespół *Felty'ego* (ZF) należy do rzadkich (mniej niż 1% chorych) pozastawowych przejawów reumatoidalnego zapalenia stawów (RZS). Na obraz zespołu składa się współistnienie RZS, neutropenii i (obligatoryjnie) splenomegalii. Klinicznie ZF charakteryzuje się obecnością znacznych zmian destrukcyjnych w stawach, przy umiarkowanych lub nieobecnych cechach ich zapalenia (takich jak obrzęki i bolesność) oraz częstym występowaniem zmian pozastawowych (guzki reumatoidalne, nadmierna pigmentacja skóry, powiększenie węzłów chłonnych, powiększenie i/lub cechy uszkodzenia wątroby, zapalenie naczyń, owrzodzenia kończyn dolnych, neuropatia, zapalenie opłucnej, włóknienie płuc, zespół suchości). Głównym zagrożeniem dla chorych są nawracające infekcje bakteryjne spowodowane neutropenią, dotyczące najczęściej układu oddechowego i skóry (Raczkiewicz 2010).

U pacjentów z toczeniem rumieniowatym układowym może rozwinąć się niedobór odporności w związku z samą chorobą jak i przyjmowanym leczeniem immunosupresyjnym. Niedobór IgA (najczęściej występujący niedobór pierwotny odporności) obserwowano w badaniach u około 5% pacjentów z SLE (Sciascia 2012).

Choroby autoimmunizacyjne u pacjentów w pierwotnym niedoborem odporności

U pacjentów, u których stwierdza się niedobory odporności obserwuje się nie tylko zwiększoną częstość zakażeń, chorób nowotworowych, ale również chorób autoimmunizacyjnych takich jak: niedokrwistość hemolityczna, małopłytkowość immunologiczna, zapalenie naczyń, toczeń rumieniowaty układowy.

Ocenia się, że częstość występowania pierwotnych niedoborów odporności wynosi 1/40 000 (Bernatowska 2003). W ocenie tej nie uwzględniono izolowanego niedoboru IgA, występującego z częstością 1/500, co sprawia, że jest to najczęstszy pierwotny niedobór odporności (Dizon 1998). Choroby autoimmunizacyjne są rozpoznawane z różną częstością u osób z niedoborem IgA. Amman i Hong stwierdzili je aż u 37% chorych z defektem syntezy IgA (Bernatowska 2003).

Epidemiologia

Częstość występowania wtórnych niedoborów odporności zależy od choroby podstawowej.

Tabela 2 Epidemiologia – choroby autoimmunizacyjne u osób z niedoborami odporności

Jednostka chorobowa	Roczna zapadalność	Chorobowość
Wtórne niedobory odporności u pacjentów z chorobami autoimmunologicznymi		
Reumatoidalne zapalenie stawów	-	0,8% populacji dorosłych (Interna Szczeklika 2012).
Zespół Felty'ego	-	mniej niż 1% chorych z RZS (Raczkiewicz 2010)
Toczeń układowy rumieniowaty (systemic lupus erythematosus)	Zapadalność w krajach europejskich kształtuje się natomiast na poziomie 2,2–5 przypadków na 100 tys. Dorosłych osób rocznie (D'Cruz 2007).	28–91/100000 (D'Cruz 2007)
Niedobór IGA	-	5% pacjentów z SLE (Sciascia 2012)
Choroby autoimmunizacyjne w pierwotnych niedoborach odporności		
Pierwotne niedobory odporności bez niedoboru IgA	-	1/40 000 (nie ma danych ile pacjentów cierpi na choroby autoimmunizacyjne) (Bernatowska 2003)
CVID – pospolity zmienny niedobór odporności	-	5–100 / 1 milion (Deane 2009)
Choroba ziarniniakowa u pacjentów z CVID	-	13,5% (Boursiquot 2013)

Zespół *Felty'ego* (ZF) należy do rzadkich (mniej niż 1% chorych) pozastawowych przejawów reumatoidalnego zapalenia stawów (RZS). U pacjentów z toczniem rumieniowatym układowym może rozwinąć się niedobór odporności w związku z samą chorobą jak i przyjmowanym leczeniem immunosupresyjnym. Niedobór IgA (najczęściej występujący niedobór pierwotny odporności) obserwowano w badaniach u około 5% pacjentów z SLE. Nie odnaleziono danych dotyczących ilości pacjentów stosujących MMF w leczeniu chorób autoimmunizacyjnych u osób z niedoborami odporności, w związku z czym przyjęto, że populacje docelową stanowić będzie łączna grupa chorych. Kalkulację populacji przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 3 Kalkulacja populacji docelowej – choroby autoimmunizacyjne u osób z niedoborami odporności

Populacja	Wariant podstawowy	Wariant minimalny	Wariant maksymalny
Populacja dorosłych w Polsce w 2014 r (GUS)	31 112 564		
Zespół <i>Felty'ego</i> w przebiegu RZS	0,0079%		
Niedobór IgA u pacjentów z toczniem rumieniowatym układowym	0,0030%	0,0014%	0,0046%
Choroba ziarniniakowa u pacjentów z CVID	0,000675%	0,0000675%	0,00135%
Populacja docelowa	3 600	2 921	4 300

Tabela 4. Oszacowania populacji wg ekspertów klinicznych

Ekspert	Stanowisko
Ewa Bernatowska, Konsultant wojewódzki w dziedzinie immunologii klinicznej	Brak jest dokładnych danych nt. liczby chorych z pospolitym zmiennym niedoborem odporności (CVID); szacunkowe dane w populacji dziecięcej – około 250, dorośli - ?; częstość objawów autoimmunizacyjnych i cytopenii - ~20–30%, w tym wymagających innego leczenia niż sterydoterapia i immunoglobuliny - ~10%. Chorzy z ALPS – około 30; należy wziąć pod uwagę co najmniej kolejnych 30 chorych, leczonych w oddziałach hematologicznych jako izolowane cytopenie lub zespół Evansa. Również w tym przypadku około 10% z nich wymagać będzie innego niż standardowe leczenia. Liczba/odsetek osób stosujących Mycophenolas mofetil: 5–10

Leczenie i rekomendacje kliniczne

Przeprowadzono przegląd rekomendacji klinicznych zastosowania mykofenolanu mofetylu, zarówno w Polsce, jak również w Europie oraz Stanach Zjednoczonych. Nie zidentyfikowano żadnych rekomendacji.

2.2. Interwencje wnioskowane i komparatory

2.2.1. Interwencja wnioskowana

Mykofenolan mofetylu

Grupa farmakoterapeutyczna: inhibitory dehydrogenazy monofosforanu inozylny

Kod ATC: L 04 AA

Postać farmaceutyczna: tabletki, substancja sucha

Dawkowanie:

Tabela 5. Dawkowanie, czas leczenia, droga podania, ewentualnie inne istotne informacje wg ekspertów klinicznych.

Ekspert	Stanowisko
Ewa Bernatowska, Konsultant wojewódzki w dziedzinie immunologii klinicznej	Dawkowanie: ~1200 mg/m ² /dobę, w 2 dawkach podzielonych, doustnie. Czas leczenia: długotrwałe leczenie, zależy od efektu terapeutycznego i ewentualnych objawów ubocznych i wynosi minimum 2 tygodnie;

Stosowanie po przeszczepieniu nerki:

Dorośli: doustne podawanie mykofenolanu mofetylu należy rozpocząć w ciągu 72 godzin po transplantacji. Dawka zalecana u pacjentów po przeszczepieniu nerki wynosi 1 g podawana dwa razy na dobę (dawka dobową 2 g).

Dzieci i młodzież (w wieku od 2 do 18 lat): zalecana dawka mykofenolanu mofetylu wynosi 600 mg/m² podawane doustnie dwa razy na dobę (maksymalnie do 2 g na dobę). Mykofenolan mofetylu w kapsułkach powinien być przepisywany tylko pacjentom, których powierzchnia ciała wynosi, co najmniej 1,25 m². Pacjenci, których powierzchnia ciała wynosi od 1,25 do 1,5 m² mogą mieć przepisywany mykofenolan mofetylu w dawce 750 mg dwa razy na dobę (dawka dobową 1,5 g). Pacjenci, którzy mają powierzchnię

ciała powyżej 1,5 m² mogą mieć przepisywany mykofenolan mofetylu w kapsułkach w dawce 1 g dwa razy na dobę. W tej grupie wiekowej w porównaniu z dorosłymi niektóre działania niepożądane występują z większą częstością, dlatego może być potrzebne czasowe zmniejszenie dawki lub przerwanie podawania leku; należy wziąć pod uwagę istotne czynniki kliniczne, włączając w to nasilenie reakcji.

Dzieci (< 2 lata): dostępne są ograniczone dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania i skuteczności leku u dzieci poniżej 2 lat. Dane są niewystarczające do określenia zalecanego dawkowania, dlatego stosowanie leku w tej grupie wiekowej nie jest zalecane.

Stosowanie po przeszczepieniu serca:

Dorośli: doustne podawanie mykofenolanu mofetylu należy rozpocząć w ciągu pierwszych 5 dni po transplantacji. Dawka zalecana u pacjentów po przeszczepieniu serca wynosi 1,5 g podawana dwa razy na dobę (dawka dobową 3 g).

Dzieci: brak danych dotyczących dzieci po przeszczepieniu serca.

Stosowanie po przeszczepieniu wątroby:

Dorośli: Mykofenolan mofetylu dożylnie należy podawać w ciągu pierwszych 4 dni po transplantacji wątroby, doustne podawanie produktu Mykofenolan mofetylu należy rozpocząć, gdy tylko może być tolerowane. Zalecana doustna dawka u pacjentów po przeszczepieniu wątroby wynosi 1,5 g dwa razy na dobę (dawka dobową 3 g).

Dzieci: brak danych dotyczących dzieci po przeszczepieniu wątroby.

Stosowanie u osób w podeszłym wieku (≥ 65 lat): zalecana dawka wynosząca 1 g podawana dwa razy na dobę u pacjentów po przeszczepieniu nerki i 1,5 g dwa razy na dobę u pacjentów po przeszczepieniu serca lub wątroby odpowiednia jest również dla pacjentów w podeszłym wieku.

Stosowanie w niewydolności nerek: u pacjentów po przeszczepieniu nerek z ciężką przewlekłą niewydolnością nerek (przesączanie kłębuszkowe < 25 ml/min/1,73 m²), poza okresem bezpośrednio po przeszczepieniu nerki, należy unikać podawania dawki większej niż 1 g podawanej dwa razy na dobę. Chorych tych należy także uważnie obserwować. U pacjentów, u których podjęcie czynności przez przeszczepiony narząd opóźnia się, nie jest wymagana zmiana dawkowania leku. Brak jest danych dotyczących pacjentów po przeszczepieniu serca lub wątroby z ciężką przewlekłą niewydolnością nerek.

Stosowanie w ciężkiej niewydolności wątroby: nie ma potrzeby zmiany dawkowania leku u pacjentów po przeszczepieniu nerki z ciężkim uszkodzeniem miąższu wątroby. Brak jest danych dotyczących pacjentów po przeszczepieniu serca z ciężkim uszkodzeniem miąższu wątroby.

Stosowanie podczas epizodu ostrego odrzucania przeszczepu: MPA (kwas mykofenolowy) jest aktywnym metabolitem mykofenolanu mofetylu. Odrzucanie przeszczepionej nerki nie prowadzi do zmian farmakokinetyki MPA; nie jest wymagane zmniejszenie dawki lub przerwanie podawania produktu Mykofenolan mofetylu. Nie ma podstaw do modyfikacji dawki mykofenolanu mofetylu po wystąpieniu odrzucania przeszczepionego serca. Brak jest danych dotyczących farmakokinetyki podczas odrzucania przeszczepionej wątroby.

Mechanizm działania: 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.

2.2.2. Wskazania zarejestrowane

Mykofenolan mofetylu jest stosowany w skojarzeniu z cyklosporyną i kortykosteroidami w profilaktyce ostrego odrzucania przeszczepów u biorców allogenicznych przeszczepów nerek, serca lub wątroby.

2.2.3. Komparatory

Za komparatory dla mykofenolanu mofetylu można uznać jedną z wymienionych technologii: cyklosporyna, prednizon, metyloprednizolon, azatiopryna, takrolimus, immunoglobuliny, brak komparatora.

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

Tabela 6. Interwencje stosowane obecnie w Polsce w danej chorobie, stanie zdrowia lub wskazaniu

Ekspert	Stanowisko
Ewa Bernatowska, Konsultant wojewódzki w dziedzinie immunologii klinicznej	<u>Choroby autoimmunizacyjne u osób z niedoborami odporności</u> : sterydoterapia, immunoglobuliny <u>Cytopenie w przebiegu autoimmunizacyjnego zespołu limfoproliferacyjnego (ALPS)</u> : sterydoterapia, immunoglobuliny

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

Tabela 7. Interwencje, które zgodnie z aktualną wiedzą medyczną mogą zastąpić wnioskowaną interwencję

Ekspert	Stanowisko
Ewa Bernatowska, Konsultant wojewódzki w dziedzinie immunologii klinicznej	<u>Choroby autoimmunizacyjne u osób z niedoborami odporności</u> : Sirolimus, rituximab, merkaptopuryna, winkrystyna, azatiopryna, cyklosporyna <u>Cytopenie w przebiegu autoimmunizacyjnego zespołu limfoproliferacyjnego (ALPS)</u> : Sirolimus, rituximab, merkaptopuryna, winkrystyna, azatiopryna, cyklosporyna

2.2.6. Skutki następstw choroby lub stanu zdrowotnego

Tabela 8. Skutki następstw choroby lub stanu zdrowotnego w opinii ekspertów klinicznych

Ekspert	Stanowisko
Ewa Bernatowska, Konsultant wojewódzki w dziedzinie immunologii klinicznej	Przedwczesny zgon Niezdolność do samodzielnej egzystencji Niezdolność do pracy (trwała lub przejściowa, całkowita lub częściowa) Przewlekłe cierpienie lub przewlekła choroba Obniżenie jakości życia (trwałe lub przejściowe) w mechanizmie innym niż podany powyżej Brak możliwości leczenia może prowadzić do wszystkich w/w stanów.

2.2.7. Istotność wnioskowanych technologii medycznych

Tabela 9. Istotność wnioskowanych technologii medycznych w opinii ekspertów klinicznych

Ekspert	Stanowisko
Ewa Bernatowska, Konsultant wojewódzki w dziedzinie immunologii klinicznej	Ratująca życie i prowadząca do pełnego wyzdrowienia Ratująca życie i prowadząca do poprawy stanu zdrowia Zapobiegająca przedwczesnemu zgonowi Poprawiająca jakość życia bez istotnego wpływu na jego długość

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

Zestawienie dotychczasowych stanowisk i uchwał Rady Przejrzystości dla tematów, które merytorycznie wiążą się z dokonywaną oceną przedstawia poniższa tabela.

Tabela 10. Uchwały i stanowiska Rady Konsultacyjnej, które wiążą się merytorycznie z dokonywaną oceną

Uchwała / Stanowisko Rady Przejrzystości	Treść
Opinia Rady Przejrzystości nr 223/2013 z dnia 22 lipca 2013 r. w sprawie objęcia refundacją leków wymienionych w załączniku do pisma o sygn. MZ-460-15020-627/ISU/13, w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce	Rada Przejrzystości wyraża pozytywną opinię w sprawie objęcia refundacją we wnioskowanych wskazaniach pozarejestacyjnych leków zawierających substancję czynną mykofenolanu mofetylu, wymienionych w załączniku do pisma o sygn. MZ-460-15020-627/ISU/13: 1. Steroidozależny lub cyklosporynozależny zespół nerczycowy (u dzieci do 18 roku życia oraz u dorosłych). 2. Steroidooporny zespół nerczycowy (u dzieci do 18 roku życia oraz u dorosłych). 3. Nefropatia IgA (u dorosłych). Uzasadnienie Obecnie część z wymienionych preparatów mykofenolanu mofetylu jest refundowana we wskazaniach pozarejestacyjnych w steroidozależnym i cyklosporynozależnym zespole nerczycowym u dzieci i dorosłych oraz w steroidoopornym zespole nerczycowym u dzieci do 18 r. życia. Cyklosporyna jest lekiem nefrotoksycznym, więc słusze jest preferowanie niefrotoksycznego mykofenolanu mofetylu także w przypadkach steroidozależnego zespołu nerczycowego u dorosłych. Zamiana spójnika „i” na „lub” umożliwi stosowanie mykofenolanu mofetylu w steroidozależnym zespole nerczycowym, bez konieczności wykazania cyklosporynozależności. Stosowanie mykofenolanu mofetylu w steroidozależnym i steroidoopornym zespole

Uchwała / Stanowisko Rady Przejrzystości	Treść
Produktu Leczniczego	nercycowym u dorosłych oraz w nefropatii IgA jest uzasadnione w świetle dowodów naukowych i obecnej tendencji do unkania w glomerulopatiach leków nefrotoksycznych.
<p>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</p>	<p>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 nercycowy, nefropatia toczniowa, zapalenie naczyń oraz stan po przeszczepie narządu unaczynionego bądź szpiku - u dzieci do 18 roku życia; steroidozależny i cyklosporynozależny zespół nercycowy, nefropatia toczniowa, nefropatia IgA, zapalenie naczyń – u dorosłych; leczenie tocznia rumieniowatego układowego oraz twardziny układowej; stan po przeszczepie kośćczyny, rogówki, tkanek lub komórek; neuropatie zapalne, miopatie zapalne; choroby autoimmunizacyjne u osób z niedoborami odporności; cytopenie w przebiegu autoimmunizacyjnego zespołu limfoproliferacyjnego (ALPS).</p> <p>Rada Przejrzystości uważa za niezasadne dalsze finansowanie produktów leczniczych zawierających substancję czynną mycophenolas mofetil w zakresie wskazań miastenia i zespoły miasteniczne.</p> <p>Uzasadnienie: W większości wnioskowanych wskazań dowody naukowe (o zróżnicowanej sile), opinie ekspertów klinicznych oraz rekomendacje międzynarodowe, wskazują na korzyści ze stosowania mykofenolanu mofetylu 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.</p>

3. Opinie ekspertów

Tabela 11. Opinie polskich ekspertów, własne stanowisko w kwestii finansowania ze środków publicznych.

Ekspert	Stanowisko
Ewa Bernatowska, Konsultant wojewódzki w dziedzinie immunologii klinicznej	<p>MMF może być stosowany w leczeniu chorób autoimmunizacyjnych u osób z pierwotnymi niedoborami odporności oraz cytopenii w przebiegu autoimmunizacyjnego zespołu limfoproliferacyjnego po wykorzystaniu leków pierwszego rzutu, tzn. w przypadku nieskuteczności sterydów i/lub immunoglobulin bądź sterydozależności. Również przeciwwskazania do leczenia sterydami (ciężkie powikłania posterydowe, np. nadciśnienie tętnicze, osteoporoza oraz immunoglobulinami, np. reakcje wstrząsowe) powinny być wskazaniem do zastosowania MMF.</p> <p>Brak możliwości nowoczesnego leczenia może prowadzić do przedwczesnego zgonu, obniżenia jakości życia, trwałego kalectwa.</p>

4. Rekomendacje kliniczne i refundacyjne

4.1. Rekomendacje kliniczne – podsumowanie

Nie zidentyfikowano żadnych rekomendacji klinicznych dotyczących stosowania mykofenolanu mofetylu we wskazaniach omawianych w niniejszym raporcie.

4.2. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce

Finansowanie w ramach grupy limitowej: 134.0, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - leki immunosupresyjne - kwas mykofenolowy i jego pochodne, przy odpłatności ryczałtowej.

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

Decyzje refundacyjne były poszukiwane również w oparciu o informacje związane z: Biuletynem Informacji o Lekach/Zespół np. Gospodarki Lekami (Polska), PHARMAC (Nowa Zelandia), PBS (Australia), Danish Medicines Agency (Dania), Medical Product Database (Kela, Finlandia), Open Drug Database (niemieckojęzyczna część Szwajcarii), Agenzia Italiana del Farmac (Włochy), Ministerio de Sanidad y Política Social (Hiszpania). Nie zidentyfikowano żadnej decyzji refundacyjnej.

5. Analiza kliniczna

5.1. Metodologia analizy klinicznej

Zgodnie z wytycznymi AOTM systematyczne wyszukiwanie pierwotnie ukierunkowano na identyfikację już istniejących niezależnych raportów HTA oraz przeglądów systematycznych. Jeśli zidentyfikowane przeglądy systematyczne oceniono, jako wiarygodne, aktualne, zawierające dane na temat bezpieczeństwa w długim okresie obserwacji, stanowiły one podstawę do oceny skuteczności interwencji. Dodatkowo w trakcie przeprowadzanej selekcji badań pierwotnych wyszukiwano badania opublikowane po dacie wyszukiwania we włączonych przeglądach systematycznych. Jeśli w wyniku systematycznego wyszukiwania nie zostaną zidentyfikowane badania wtórne oraz RCT, włączone zostaną do analizy badania obserwacyjne, badania typu *case series* (niekomparatywne), oceniające analizowaną interwencję zostaną włączone do analizy).

Celem wyszukiwania było również zidentyfikowanie analiz ekonomicznych opartych na przeglądzie systematycznym oraz rekomendacji finansowych oraz rekomendacji klinicznych.

Strategię wyszukiwania w elektronicznych bazach danych przeprowadzono z zachowaniem możliwie najwyższej czułości.

W celu identyfikacji badań przeszukano następujące bazy medyczne: MEDLINE (przez *PubMed*), *Cochrane Library*, CRD. Sprawdzone zostały również doniesienia ze źródeł takich jak: odniesienia bibliograficzne zawarte w publikacjach dotyczących badań klinicznych; strony agencji HTA oraz innych organizacji, publikujących informacje dotyczące rekomendacji finansowych dla technologii medycznych.

Pierwszy etap doboru badań – obejmował selekcję na podstawie abstraktów, drugi – na podstawie pełnych tekstów publikacji. Wybór badań przeprowadzony zostanie w oparciu o szczegółowy protokół, określający kryteria włączenia i wykluczenia z analizy, opracowany przed przystąpieniem do zestawienia danych. W tabeli poniżej przedstawiono kryteria włączenia i wykluczenia badań z analizy.

Tabela 12 Kryteria włączenia oraz wykluczenia

	Opis	Komentarz
Cytopenie w przebiegu autoimmunizacyjnego zespołu limfoproliferacyjnego (ALPS)		
Kryteria włączenia, wykluczenia	Populacja: Do analiz włączone zostaną badania obejmujące populację pacjentów z ALPS, u których wystąpiła cytopenia.	
	Interwencja: Mykofenolan mofetylu	
	Komparator: Bazując na dostępnych danych literaturowych poniższe interwencje stanowią istniejącą praktykę kliniczną w leczeniu cytopenii w przebiegu AKPS: cyklosporyna, takrolimus, sirolimus, mykofenolan mofetylu (cytopenia), oraz rytuksymab (oporne na leczenie cytopenie).	Jeśli w wyniku wyszukiwania badania bezpośrednio porównujące MMF z komparatorem nie zostaną zidentyfikowane, badania bez grupy kontrolnej zostaną włączone do analizy.
	Rodzaj badania: opracowania wtórne (przeglądy systematyczne, analizy ekonomiczne oparte na przeglądzie systematycznym), rekomendacje finansowe, badania pierwotne o najwyższym poziomie wiarygodności, jeśli wiarygodne i aktualne przeglądy systematyczne nie zostaną zidentyfikowane, lub zidentyfikowane zostaną badania pierwotne niewłączone do przeglądu systematycznego. Do analizy włączano badania pełnotekstowe.	Do przeglądu włączane zostaną dowody o najwyższym poziomie wiarygodności. Jeśli badania RCT z wnioskowaniem o skuteczności i bezpieczeństwie nie zostaną zidentyfikowane, badania obserwacyjne bez grupy kontrolnej zostaną włączone do analizy. Jeśli badania obserwacyjne nie zostaną znalezione, opisy serii przypadków zostaną włączone.
	Filtry: język angielski oraz polski	
Punkty końcowe: Włączone zostaną badania, w których analizowane będą następujące istotne klinicznie punkty końcowe: odpowiedź na leczenie, jakość życia, działania niepożądane.	-	
Choroby autoimmunizacyjne u osób z niedoborami odporności		
Kryteria włączenia, wykluczenia	Populacja: Do analiz włączone zostaną badania obejmujące populację pacjentów z chorobami autoimmunizacyjnymi i niedoborami odporności.	Poszukiwane będą badania obejmujące pacjentów z chorobami autoimmunizacyjnymi, które wystąpiły na skutek niedoborów odporności pierwotnych, jak i pacjentów z chorobami autoimmunizacyjnymi, u których na skutek choroby wystąpiły wtórne niedobory odporności.
	Interwencja: Mykofenolan mofetylu	-
	Komparator: Leczenie uzależnione jest od posiadanej postaci choroby autoimmunizacyjnej: Poniższe interwencje można uznać	Jeśli w wyniku wyszukiwania badania bezpośrednio porównujące MMF

	Opis	Komentarz
	za istniejącą praktykę kliniczną: inhibitory kalcyneuryny, takie jak cyklosporyna A i takrolimus, leki antyproliferacyjne, takie jak cyklofosfamid, azatiopryna oraz glikokortykosteroidy.	z komparatorem nie zostaną zidentyfikowane, badania bez grupy kontrolnej zostaną włączone do analizy.
	Rodzaj badania: opracowania wtórne (przeglądy systematyczne, analizy ekonomiczne oparte na przeglądzie systematycznym), rekomendacje finansowe, badania pierwotne o najwyższym poziomie wiarygodności, jeśli wiarygodne i aktualne przeglądy systematyczne nie zostaną zidentyfikowane, lub zidentyfikowane zostaną badania pierwotne niewłączone do przeglądu systematycznego. Do analizy włączano badania pełnotekstowe.	Do przeglądu włączane zostaną dowody o najwyższym poziomie wiarygodności. Jeśli badania RCT z <i>follow up</i> umożliwiającym wnioskowanie o skuteczności i bezpieczeństwie nie zostaną zidentyfikowane, badania obserwacyjne bez grupy kontrolnej zostaną włączone do analizy. Jeśli badania obserwacyjne nie zostaną znalezione, opisy serii przypadków zostaną włączone.
	Filtry: język angielski oraz polski	-
	Punkty końcowe: Włączone zostaną badania, w których analizowane będą następujące istotne klinicznie punkty końcowe: odpowiedź na leczenie, jakość życia, działania niepożądane	-

Ocena wiarygodności oraz aktualności włączonych przeglądów systematycznych wykonana została zgodnie z kryteriami PRISMA (Moher 2009).

Niniejszy raport stanowi aktualizację raportu nr: 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”, przygotowanego na potrzeby przygotowania opinii Prezesa Agencji poprzedzonej opinią Rady Przejrzystości. W ramach aktualizacji raportu powtórzono poprzednią strategię wyszukiwania i zawężono analizę wyników do badań opublikowanych po dacie poprzedniego wyszukiwania.

W ramach tak przeprowadzonego przeglądu literatury zidentyfikowano dwie dodatkowe publikacje, które (podobnie jak wcześniej odnalezione publikacje) włączono do analizy klinicznej niniejszego raportu: Silva 2013 i Boursiquot 2013.

5.2. Wyniki analizy klinicznej

5.2.1. Cytopenie w przebiegu autoimmunizacyjnego zespołu limfoproliferacyjnego

Zgodnie z wytycznymi AOTM systematyczne wyszukiwanie pierwotnie ukierunkowano na identyfikację już istniejących niezależnych raportów HTA oraz przeglądów systematycznych. Nie odnaleziono przeglądów systematycznych oraz analiz ekonomicznych. Zidentyfikowano 1 badanie (Rao 2005) typu *case series* u 13 pacjentów pediatrycznych oraz jeden opis przypadku 13-letniego chłopca z cytopenią w przebiegu ALPS. Nie zidentyfikowano badań dla pacjentów powyżej 18 roku życia.

Tabela 13 Charakterystyka badań włączonych do analizy –cytopenia w przebiegu ALPS

Badanie	Typ badania	Interwencja	Komparator	Opis populacji	Okres obserwacji
Rao 2005	Case series	MMF w dawce 600 mg/m ² /dawkę 2 razy dziennie, kortykosteroidy: 2 mg/kg lub G-CSF. (granulocyte colony-stimulating factor)	Brak	Cytopenia w przebiegu ALPS, 13 dzieci w wieku 9-17 lat (mediana)	49 tyg. (mediana)
Silva 2013	Case study	MMF w dawce 500 mg / 2 x dziennie, prednizolon: 10 mg/dzień	Brak	Cytopenia w przebiegu ALPS, 13-letni chłopiec	12 miesięcy

Tabela 14 Ocena skuteczności oraz bezpieczeństwa –cytopenia w przebiegu ALPS

Badanie	Odpowiedź na leczenie n/N (%)	Działania niepożądane n/N		
Rao 2005	12/13	Ból brzucha 2/13	Infekcje 0/13	Ból głowy 1/13
Silva 2013	Uzyskano odpowiedź na leczenie	W obrębie wątroby i układu pokarmowego		

¹Utrzymanie odpowiedniego poziomu parametrów krwi oraz redukcja lub zaprzestanie konieczności leczenia immunosupresyjnego

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 (Rao 2005).

U pacjenta uzyskano znaczną poprawę stanu zdrowia, ustąpiło większość objawów choroby. Po 5 miesiącach podawania MMF zaobserwowano poprawę funkcji oddechowych pacjenta oraz normalizację poziomu enzymów wątrobowych. Po 12 miesiącach obserwacji zredukowano dawkę prednizolonu z 10 mg/dzień do 5 mg/dzień (Silva 2013).

Ocena bezpieczeństwa

We włączonym badaniu nie odnotowano przypadków infekcji, u 2 pacjentów wystąpił ból brzucha oraz 1 przypadek bólu głowy. Wyniki wskazują, iż MMF umożliwia redukcje dawki podawanych steroidów u pacjentów z cytopenią w przebiegu ALPS.

Ograniczenia oceny i wnioski

Komparatorem dla ocenianej interwencji powinna być istniejąca praktyka, czyli taki sposób postępowania, który w rzeczywistej praktyce medycznej może zostać zastąpiony przez badaną technologię medyczną. Następujące interwencje zostały uznane za adekwatne w ocenie porównawczej: cyklosporyna, takrolimus, sirolimus (cytopenia), oraz rytuksymab (oporne na leczenie cytopenie).

We włączonych badaniach nie oceniano skuteczności MMF względem innych interwencji: zidentyfikowano 1 badanie typu *case series* u 13 pacjentów pediatrycznych oraz jeden opis przypadku 13-letniego chłopca z cytopenią w przebiegu ALPS. Nie zidentyfikowano badań dla pacjentów powyżej 18 roku życia. Do przeglądu systematycznego włączono 2 badania bez grupy kontrolnej. Badania były opisem przypadków zaledwie 14 pacjentów pediatrycznych z cytopenią w przebiegu ALPS. Nie odnaleziono badań dla populacji pacjentów dorosłych.

Podsumowując, siła dowodów dla istotnych klinicznie efektów zdrowotnych mających szczególne znaczenie dla pacjenta w oparciu o analizowane w przeglądzie badania kliniczne jest niska.

W trakcie okresu obserwacji sumarycznie u 13 z 14 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.

Nie odnotowano przypadków infekcji, u 2 pacjentów wystąpił ból brzucha oraz 1 przypadek bólu głowy. Wyniki wskazują, iż MMF umożliwia redukcje steroidów u pacjentów z cytopenią w przebiegu ALPS.

5.2.2. Choroby autoimmunizacyjne u osób z niedoborami odporności

Zgodnie z wytycznymi AOTM systematyczne wyszukiwanie pierwotnie ukierunkowano na identyfikację już istniejących niezależnych raportów HTA oraz przeglądów systematycznych. Nie odnaleziono przeglądów systematycznych oraz analiz ekonomicznych. Zidentyfikowano 1 badanie stanowiące analizę kohorty pacjentów z CVID (pospolity zmienny niedobór odporności), u których zdiagnozowano również chorobę ziarniniakową. Do analizy włączono 59 pacjentów, z których tylko u jednego pacjenta podawano mykofenolan mofetylu (Boursiquot 2013).

Tabela 15 Charakterystyka badań włączonych do analizy –cytopenia w przebiegu ALPS

Badanie	Typ badania	Interwencja	Komparator	Opis populacji	Okres obserwacji
Boursiquot 2013	Kohortowe (1 pacjent otrzymywał MMF)	MMF w dawce 500 mg/dzień	brak	Choroba ziarniniakowa w przebiegu pospolitego zmiennego niedoboru odporności	12 miesięcy

Tabela 16 Ocena skuteczności oraz bezpieczeństwa –cytopenia w przebiegu ALPS

Badanie	Odpowiedź na leczenie n/N (%)	Działania niepożądane n/N
Boursiquot 2013	Brak odpowiedzi	Nie raportowano

W trakcie okresu obserwacji (12 miesięcy) nie zaobserwowano jakiegokolwiek poprawy stanu zdrowia u pacjenta leczonego mykofenolanem mofetylu (Boursiquot 2013).

Ocena bezpieczeństwa

Nie raportowano profilu bezpieczeństwa oddzielnie dla mykofenolanu mofetylu.

Ograniczenia oceny i wnioski

Komparatorem dla ocenianej interwencji powinna być istniejąca praktyka, czyli taki sposób postępowania, który w rzeczywistej praktyce medycznej może zostać zastąpiony przez badaną technologię medyczną. Następujące interwencje zostały uznane za adekwatne w ocenie porównawczej: cyklosporyna, takrolimus,

sirolimus (cytopenia), oraz rytuksymab (oporne na leczenie cytopenie). We włączonych badaniach nie oceniano skuteczności MMF względem innych interwencji: zidentyfikowano 1 badanie stanowiące analizę kohorty pacjentów z CVID (pospolity zmienny niedobór odporności), u których zdiagnozowano również chorobę ziarniniakową. Do analizy włączono 59 pacjentów, z których tylko u jednego pacjenta podawano mykofenolan mofetylu.

Do przeglądu systematycznego autorzy włączyli 1 badanie bez grupy kontrolnej. Badanie było de facto opisem przypadku zaledwie 1 pacjenta, u którego nie uzyskano jakiegokolwiek odpowiedzi na leczenie.

Podsumowując, siła dowodów dla istotnych klinicznie efektów zdrowotnych mających szczególne znaczenie dla pacjenta w oparciu o analizowane w przeglądzie badania kliniczne jest niska.

Nie odnaleziono analiz ekonomicznych.

5.3. Bezpieczeństwo – informacje dodatkowe

Następujące działania niepożądane odpowiadają niepożądanym reakcjom na lek, opisywanym w badaniach klinicznych:

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.

Nowotwory:

U chorych, u których stosuje się leczenie immunosupresyjne w postaci terapii skojarzonej, w tym mykofenolanem mofetylu, występuje zwiększone ryzyko wystąpienia chłoniaków i innych nowotworów, szczególnie skóry. Choroba limfoproliferacyjna lub chłoniak rozwinęły się u 0,6% chorych otrzymujących mykofenolan mofetylu (2 g lub 3 g na dobę) w skojarzeniu z innymi lekami immunosupresyjnymi, w kontrolowanych badaniach klinicznych po przeszczepieniu nerki (dane dotyczące 2 g), po przeszczepieniu serca lub wątroby, prowadzonych, co najmniej 1 rok. Raka skóry non-melanoma rozpoznano u 3,6% chorych, inne nowotwory u 1,1% chorych. Dane 3 letnie na temat bezpieczeństwa stosowania leku u chorych po przeszczepieniu nerki lub serca nie wykazują nieoczekiwanych zmian w częstości występowania nowotworów w stosunku do wyników jednorocznych. Pacjenci po przeszczepieniu wątroby obserwowani byli, co najmniej 1 rok, lecz krócej niż 3 lata.

Infekcje oportunistyczne:

U wszystkich pacjentów po transplantacji jest zwiększone ryzyko wystąpienia zakażeń oportunistycznych, które zwiększa się w miarę zwiększania całkowitego działania immunosupresyjnego. W kontrolowanych badaniach klinicznych u chorych po przeszczepieniu nerki (dane dotyczące 2 g), serca i wątroby, otrzymujących mykofenolan mofetylu (2 g lub 3 g na dobę) w skojarzeniu z innymi lekami immunosupresyjnymi, w czasie, co najmniej jednorocznej obserwacji, najczęstszymi infekcjami oportunistycznymi były: zakażenie skóry i śluzówek Candida, wiremia i objawowe zakażenie wirusem CMV, zakażenie wirusem Herpes simplex. Wiremia i objawowe zakażenie wirusem CMV wystąpiły u 13,5% chorych.

Dzieci i młodzież (w wieku od 2 do 18 lat):

W badaniu klinicznym, do którego włączono 92 pacjentów w wieku od 2 do 18 lat, którym podawano mykofenolan mofetylu doustnie w dawce 600 mg/m² dwa razy na dobę, typ i częstość działań niepożądanych leku były w zasadzie podobne do obserwowanych u dorosłych przyjmujących 1 g mykofenolanu mofetylu dwa razy na dobę. Następujące działania niepożądane związane z leczeniem były jednak częstsze w populacji pediatrycznej, szczególnie u dzieci poniżej 6 lat, w porównaniu z dorosłymi: biegunka, posocznica, leukopenia, niedokrwistość, zakażenia.

Pacjenci w podeszłym wieku (≥ 65 lat):

Pacjenci w podeszłym wieku (≥ 65 lat) zazwyczaj są narażeni na zwiększone ryzyko wystąpienia działań niepożądanych leku z powodu immunosupresji. U pacjentów w podeszłym wieku, u których mykofenolan mofetylu stanowi składową złożonego schematu immunosupresji, znacznie zwiększone, w porównaniu z młodszymi chorymi, może być ryzyko wystąpienia pewnych zakażeń (w tym narządowej postaci zakażenia wirusem CMV), krwawienia z przewodu pokarmowego oraz obrzęku płuc.

Następujące działania niepożądane opisywano po wprowadzeniu leku na rynek:

Działania niepożądane obserwowane u pacjentów leczonych mykofenolanem mofetylu po wprowadzeniu leku na rynek zbliżone są do objawów stwierdzanych w kontrolowanych badaniach klinicznych dotyczących

chorych po przeszczepieniu nerki, serca lub wątroby. Dodatkowo działania niepożądane obserwowane po wprowadzeniu leku do obrotu opisano poniżej z uwzględnieniem częstości podanej w nawiasach, jeśli była znana.

Układ pokarmowy: przerost dziąseł ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), zapalenie okrężnicy w tym zapalenie okrężnicy wywołane przez wirus CMV ($\geq 1/100$ do $> 1/10$), zapalenie trzustki ($\geq 1/100$ do $< 1/10$) i atrofia kosmków jelitowych.

Zaburzenia związane z immunosupresją: ciężkie, zagrażające życiu zakażenia, w tym zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych, infekcyjne zapalenie wsierdza, gruźlica i zakażenie wywołane przez atypowe Mycobacterium. U pacjentów leczonych immunosupresyjnie, również produktem Mykofenolan mofetylu, stwierdzano przypadki nefropatii związanej z wirusem BK i postępującej wieloogniskowej leukoencefalopatii związanej z wirusem JC.

Z powodu raportowania agranulocytozy ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$) i neutropenii zaleca się regularne monitorowanie chorych leczonych mykofenolanem mofetylu. Raportowano również przypadki niedokrwistości aplastycznej i hamowania czynności szpiku kostnego podczas leczenia produktem Mykofenolan mofetylu niektóre zakończone zgonem.

Zaburzenia krwi i układu limfatycznego: Zgłaszano przypadki wybiórczej aplazji czerwonych krwinek (PRCA) u pacjentów leczonych mykofenolan mofetylu.

U pacjentów leczonych produktem Mykofenolan mofetylu, obserwowano pojedyncze przypadki nieprawidłowej morfologii neutrofilów, w tym nabytą anomalię Pelgera-Hueta. Te zmiany nie są związane z upośledzeniem czynności neutrofilów. Zmiany te mogą sugerować „przesunięcie w lewo” linii dojrzewania neutrofilów w badaniach hematologicznych, co może być błędnie interpretowane, jako objaw zakażenia u pacjentów z obniżoną odpornością, takich jak pacjenci, którzy przyjmują mykofenolan mofetylu.

Nadwrażliwość: raportowano reakcje nadwrażliwości, w tym obrzęk naczynioruchowy i reakcje anafilaktyczne.

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia:

Zgłaszano pojedyncze przypadki choroby śródmiąższowej płuc i włóknienia płuc u pacjentów leczonych mykofenolanem mofetylu w skojarzeniu z innymi lekami immunosupresyjnymi; niektóre z tych przypadków kończyły się zgonem.

W celu identyfikacji i oceny pełnego profilu działań niepożądanych związanych z zastosowaniem ocenianej interwencji mykofenolanu mofetylu autorzy niniejszej analizy dokonali szczegółowego przeanalizowania danych z systemu informacji o działaniach niepożądanych (FEARS, FDA Adverse Event Reporting System) zbieranych od 2004 do 2012 roku. Raporty FDA są przekazywane przez lekarzy, konsumentów opieki zdrowotnej. Poniżej przedstawiono najczęściej raportowane do FDA działania niepożądane.

Tabela 17 FDA Adverse Event Reporting System

Rodzaj działań niepożądanych	Ilość przypadków (% w stosunku do wszystkich raportowanych zdarzeń)
Infekcje (brak informacji na temat patogenu)	3758 (7.94%)
Infekcje wirusowe	2225 (4.7%)
Zaburzenia funkcji nerek	1629 (3.44%)
Immunologiczne	1615 (3.41%)
Infekcje bakteryjne	1565 (3.31%)
Związane z podaniem leku	1267 (2.68%)
Związane z układem oddechowym	1180 (2.49%)
Związane z układem pokarmowym	1110 (2.35%)
Hepatologiczne	956 (2.02%)
Infekcje grzybicze	912 (1.93%)
Hematologiczne działania niepożądane	891 (1.88%)

Wszystkie zarejestrowane działania niepożądane zostały zweryfikowane z profilem bezpieczeństwa zawartym w Charakterystyce Produktu Leczniczego, która opiera się zwykle na danych z zawartych w badaniach klinicznych. Następujące działania niepożądane odpowiadają niepożądanym reakcjom na lek, opisywanym w badaniach klinicznych: Do najważniejszych objawów niepożądanych występujących w czasie leczenia produktem CellCept w skojarzeniu z cyklosporyną i kortykosteroidami należą biegunka, leukopenia, posocznica i wymioty, stwierdzono także częstsze występowanie pewnych zakażeń. W kontrolowanych badaniach klinicznych u chorych po przeszczepieniu nerki (dane dotyczące 2 g), serca i wątroby,

otrzymujących CellCept (2 g lub 3 g na dobę) w skojarzeniu z innymi lekami immunosupresyjnymi, w czasie co najmniej jednorocznej obserwacji, najczęstszymi infekcjami oportunistycznymi były: zakażenie skóry i śluzówek *Candida*, wiremia i objawowe zakażenie wirusem CMV, zakażenie wirusem *Herpes simplex*. Wiremia i objawowe zakażenie wirusem CMV wystąpiły u 13,5% chorych. U chorych, u których stosuje się leczenie immunosupresyjne w postaci terapii skojarzonej, w tym produktem CellCept, jest zwiększone ryzyko wystąpienia chłoniaków i innych nowotworów, szczególnie skóry. Choroba limfoproliferacyjna lub chłoniak rozwinęły się u 0,6% chorych otrzymujących CellCept (2 g lub 3 g na dobę) w skojarzeniu z innymi lekami immunosupresyjnymi, w kontrolowanych badaniach klinicznych po przeszczepieniu nerki (dane dotyczące 2 g), po przeszczepieniu serca lub wątroby, prowadzonych co najmniej 1 rok. Raka skóry non-melanoma rozpoznano u 3,6% chorych, inne nowotwory u 1,1% chorych. Dane 3 letnie na temat bezpieczeństwa stosowania leku u chorych po przeszczepieniu nerki lub serca nie wykazują nieoczekiwanych zmian w częstości występowania nowotworów w stosunku do wyników jednorocznych. Dzieci i młodzież (w wieku od 2 do 18 lat): typ i częstość działań niepożądanych leku były w zasadzie podobne do obserwowanych u dorosłych. Następujące działania niepożądane związane z leczeniem były jednak częstsze w populacji pediatrycznej, szczególnie u dzieci poniżej 6 lat, w porównaniu z dorosłymi: biegunka, posocznica, leukopenia, niedokrwistość, zakażenia.

W celu uzupełnienia bezpieczeństwa zostaną przeszukane strony urzędów zajmujących się nadzorem i monitorowaniem bezpieczeństwa produktów leczniczych, takich jak: European Medicines Agency. W tabeli poniżej przedstawiono dane zgłoszone dla preparatu CellCept (do sierpnia 2013).

Tabela 18 Europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leku

Rodzaj działań niepożądanych	Ilość przypadków
Układ krwionośny i limfatyczny	1160
Zaburzenia sercowe	245
Genetyczne, wrodzone	59
Układ endokryny	37
Oczy	118
Układ pokarmowy	1238
Ogólne zaburzenia	934
Wątroba	246
Immunologiczne zaburzenia	332
Infekcje	1737
Metaboliczne/żywnościowe	367
Mięśniowo-szkieletowej	276
Nowotwory	611
Nerwowe	564
psychiatryczne	206
Układ moczowy	553
Układ rozrodczy	49
Układ oddechowy	513
skóra	226
Związane z naczyniami	257
łącznie	11172

Podsumowując:

- Zgodnie z CHPL (dane z badań klinicznych dla wskazań rejestracyjnych) najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi są: biegunka, leukopenia, posocznica i wymioty, stwierdzono także częstsze występowanie pewnych zakażeń.
- Zgodnie z danymi raportowanymi do FDA najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi są: infekcje, związane z układem immunologicznym, działania niepożądane związane z układem pokarmowym, oddechowym, hematologiczne działania niepożądane oraz związane z pracą nerek.
- Zgodnie z danymi raportowanymi do EMA najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi są: infekcje, działania niepożądane związane z układem pokarmowym oraz krwionośnym.

5.4. Podsumowanie analizy klinicznej

Cytopenie w przebiegu autoimmunizacyjnego zespołu limfoproliferacyjnego

Zidentyfikowano 1 badanie typu *case series* u 13 pacjentów pediatrycznych oraz jeden opis przypadku 13-letniego chłopca z cytopenią w przebiegu ALPS. Nie zidentyfikowano badań dla pacjentów powyżej 18 roku życia.

Do przeglądu systematycznego autorzy włączyli 2 badania bez grupy kontrolnej. Badania były opisem przypadków zaledwie 14 pacjentów pediatrycznych z cytopenią w przebiegu ALPS. Nie odnaleziono badań dla populacji pacjentów dorosłych.

Podsumowując, siła dowodów dla istotnych klinicznie efektów zdrowotnych mających szczególne znaczenie dla pacjenta w oparciu o analizowane w przeglądzie badania kliniczne jest niska.

W trakcie okresu obserwacji sumarycznie u 13 z 14 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.

Nie odnotowano przypadków infekcji, u 2 pacjentów wystąpił ból brzucha oraz 1 przypadek bólu głowy. Wyniki wskazują, iż MMF umożliwia redukcje steroidów u pacjentów z cytopenią w przebiegu ALPS.

Choroby autoimmunizacyjne u osób z niedoborami odporności

Zidentyfikowano 1 badanie stanowiące analizę kohorty pacjentów z CVID (pospolity zmienny niedobór odporności), u których zdiagnozowano również chorobę ziarniniakową. Do analizy włączono 59 pacjentów, z których tylko u jednego pacjenta podawano mykofenolan mofetylu, badanie było więc de facto opisem przypadku zaledwie 1 pacjenta, u którego nie uzyskano jakiegokolwiek odpowiedzi na leczenie.

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.

6. Analiza ekonomiczna

W związku z tym, iż nie odnaleziono jakichkolwiek badań komparatywnych (w ramach analizy klinicznej zidentyfikowano jedynie serię przypadków, oraz opisy przypadków) wykonanie analizy ekonomicznej było niemożliwe.

7. Ocena wpływu na budżet płatnika publicznego

7.1. Zestawienie rocznych kosztów stosowania mykofenolanu mofetylu

Na podstawie liczby sprzedanych opakowań uwzględnionych produktów według kodów EAN w okresie styczeń-grudzień 2012 r. (dane Narodowego Funduszu Zdrowia) dotyczące wartości refundacji cen leków według kodów EAN (styczeń-grudzień 2012) obliczono liczbę sprzedanych gramów poszczególnych leków oraz ich koszt z punktu widzenia płatnika publicznego (NFZ). Na tej podstawie określono średni koszt za gram substancji czynnej mykofenolan mofetylu.

W tabeli poniżej przedstawiono zestawienie produktów, rodzaj opakowania, koszt refundacji oraz liczbę sprzedanych gramów każdego produktu substancji mykofenolan mofetylu, objętego refundacją w analizowanych wskazaniach pozarejestacyjnych.

Tabela 19 Mykofenolan mofetylu – produkty refundowane

Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Koszt NFZ/g [PLN]	Liczba sprzedanych g w 2012 roku
CellCept, tabl., 500 mg	50 tabl.	14,56	2 988 770
CellCept, kaps. twarde, 250 mg	100 kaps.	14,56	437 540
CellCept, proszek do sporządzania zawiesiny doustnej, 1 g/5ml	110 g (175 ml)	14,45	30 975
Limfocept, kaps. twarde, 250 mg	100 kaps.	5,60	4 975
Limfocept, kaps. twarde, 250 mg	300 kaps.	4,12	3 600
Limfocept, tabl. powl., 500 mg	50 tabl.	8,27	10 250
Limfocept, tabl. powl., 500 mg	150 tabl.	8,01	18 075

Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Koszt NFZ/g [PLN]	Liczba sprzedanych g w 2012 roku
Mofimutral, tabl. powł., 500 mg	50 tabl.	7,82	6 925
Mycofenor, tabl. powł., 500 mg	50 tabl.	6,44	125
Mycofenor, kaps. twarde, 250 mg	100 kaps.	5,57	0
Mycophenolate mofetil Apotex, kaps., 250 mg	100 kaps.	12,51	18 685
Mycophenolate mofetil Apotex, tabl. powł., 500 mg	50 tabl.	12,51	113 195
Mycophenolate mofetil Sandoz 250, kaps. twarde, 250 mg	100 kaps.	5,57	0
Mycophenolate mofetil Sandoz 500, tabl. powł., 500 mg	50 tabl.	6,67	1 175
Mycophenolate mofetil Stada, kaps., 250 mg	100 kaps.	7,59	0
Mycophenolate mofetil Stada, tabl. powł., 500 mg	50 tabl.	7,59	0
Myfenax, kaps. twarde, 250 mg	100 kaps.	14,55	20 268
Myfenax, tabl. powł., 500 mg	50 tabl.	14,55	147 640
Nolfemic, tabl. powł., 250 mg	100 tabl.	13,31	0
Nolfemic, tabl. powł., 500 mg	50 tabl.	13,31	0
Średni koszt NFZ/g [PLN]		14,40	

Średni ważony koszt NFZ za gram substancji czynnej mykofenolan mofetylu wynosi 14,40 zł (zakres 4,12–14,56 zł).

Dzienna dawka dobową według WHO dla mykofenolanu mofetylu jest równa 2 g i została przyjęta w podstawowym wariantcie analizy. W przypadku leczenia dzieci dawkowanie zależy od masy lub od powierzchni ciała, stąd do obliczenia dawki stosowanej we wskazaniach dotyczących leczenia dzieci dawkowanie w przeliczeniu na wagę pacjentów zaczerpnięto z badań klinicznych. Średnią wagę dzieci i młodzieży do 18 roku życia obliczono na podstawie danych GUS lub zaczerpnięto z danych pochodzących z badań klinicznych. W scenariuszach skrajnych założono minimalne i maksymalne dawkowanie mykofenolanu na poziomie: 1–3 g.

Tabela 20 Dawkowanie MMF w uwzględnionych wskazaniach

Dawka [g/dzień]	Dawka min [g/dzień]	Dawka max [g/dzień]	Źródła danych
2,00*	1,00	3,00	Badania kliniczne włączone do analizy

* DDD na podstawie WHO (http://www.whocc.no/atc_ddd_index/)

Całkowitą liczbę pacjentów przyjęto zgodną z danymi epidemiologicznymi i opiniami ekspertów, omówionymi w problemie zdrowotnym.

Na podstawie powyższych danych (Tabela 19, Tabela 20) obliczono średnie roczne koszty przypadające na pacjenta leczonego mykofenolanem mofetylu.

Tabela 21 Średnie roczne koszty MMF przypadające na pacjenta z perspektywy NFZ

Średnie roczne koszty przypadające na pacjenta [PLN]		
Wariant podstawowy	Wariant minimalny	Wariant maksymalny
10 511,92	5 255,96	15 767,88

Przyjmując dawkowanie równe średniej dawce dobowej równej 2 g średni roczny koszt leczenia mykofenolanem mofetylu wynosi 10 511,92 PLN. W przypadku terapii u dzieci koszty te zależą od masy/powierzchni ciała i w zależności od wskazania wynoszą od 4 375,59–7 883,94 zł/rok. Wartości minimalne i maksymalne dla dawkowania posłużyły do obliczenia kosztów uwzględnionych w skrajnych scenariuszach analizy.

7.2. Oszacowanie wielkości kosztów podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych

Przedstawione informacje dotyczą szacunkowych rocznych kosztów ponoszonych z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych w Polsce (Narodowy Fundusz Zdrowia, NFZ) zastosowania mykofenolanu mofetylu w przedmiotowych wskazaniach pozarejestacyjnych.

Poniżej przedstawiono szacunkowe roczne koszty finansowania mykofenolanu mofetylu w każdym z ocenianych wskazań szczegółowych z osobna w oparciu o oszacowania dotyczące liczby chorych oraz średnie roczne koszty refundacji dla wariantu podstawowego oraz wariantów skrajnych analizy.

Tabela 22 Szacunkowe roczne koszty finansowania mykofenolanu mofetylu

Wskazanie	Roczne koszty finansowania MMF [PLN] / Warianty		
	podstawowy	minimalny	maksymalny
Choroby autoimmunizacyjne u osób z niedoborami odporności	37 842 912	15 352 659	67 801 884
Cytopenie w przebiegu ALPS	15 768	8 751	23 652

Szacunkowe roczne koszty finansowania mykofenolanu mofetylu u pacjentów ze wskazaniem: choroby autoimmunizacyjne u osób z niedoborami odporności wynoszą 37 842 912 zł (15 352 659–67 801 884 zł) oraz 15 768 zł (8 751–23 652) u pacjentów ze wskazaniem: cytopenie w przebiegu ALPS.

7.3. Ograniczenia i wnioski

Poniżej przedstawiono ograniczenia analizy:

- Dane dotyczące leczenia mykofenolanem mofetylu stosowanym we wskazaniach pozarejestacyjnych są ograniczone. Istnieje stosunkowo niewielka liczba dowodów naukowych analizujących oceniane substancje we wskazaniach nieujętych w ich charakterystykach produktów leczniczych.
- Oceniane w analizie jednostki chorobowe często występują jednocześnie u tego samego pacjenta (np. toczeń oraz zespół nerczycowy, nefropatia toczniowa oraz przeszczep nerki itp.).
- Nie odnaleziono szczegółowych informacji dotyczących liczby pacjentów stosujących leczenie MMF w Polsce, dla ocenianych wskazań pozarejestacyjnych konieczne było założenie konserwatywne, że wielkość populacji docelowej będzie oszacowana na podstawie danych epidemiologicznych (ogólna populacja chorych). Wielkość ta może być zawyżona.
- Dawkowanie leku w wariantcie podstawowym analizy przyjęto na poziomie DDD dla mykofenolanu mofetylu, była to najczęściej stosowana dawka w badaniach klinicznych. W praktyce jednak dawka uzależniona jest od choroby i stanu pacjenta, a także podlega modyfikacjom, często w początkowej fazie leczenia stosowana jest niższa dawka (np. 500mg/dzień), która potem ulega zwiększeniu.
- Dawkowanie leków u dzieci i młodzieży jest uzależnione od masy ciała. Z tego względu do obliczenia kosztów obliczono średnią wagę ciała na podstawie badań klinicznych lub danych GUS. W rzeczywistości koszty mogą być odpowiednio wyższe/niższe w zależności od wyższej/niższej wagi chorego.

Wnioski końcowe

Celem analizy było przedstawienie oszacowania wielkości populacji docelowej oraz szacunkowych rocznych kosztów finansowania mykofenolanu mofetylu we w przedmiotowych wskazaniach.

Szacunkowe roczne koszty finansowania mykofenolanu mofetylu u pacjentów ze wskazaniem: choroby autoimmunizacyjne u osób z niedoborami odporności wynoszą 37 842 912 zł (15 352 659–67 801 884 zł) oraz 15 768 zł (8 751–23 652) u pacjentów ze wskazaniem: cytopenie w przebiegu ALPS.

8. Podsumowanie

8.1. Przesłanki finansowania podane w stanowiskach eksperckich

Tabela 23. Przesłanki za finansowaniem wskazane przez ekspertów

Ekspert	Stanowisko
Ewa Bernatowska, Konsultant wojewódzki w dziedzinie immunologii klinicznej	MMF stanowi jeden z nielicznych leków stosowanych w leczeniu cytopenii i objawów autoimmunizacyjnych u chorych z pierwotnymi niedoborami odporności i autoimmunizacyjnym zespołem limfoproliferacyjnym, opornych na leczenie sterydami i supresyjnymi dawkami immunoglobulin lub sterydozależnych. Często pozostaje jedynym mogącym przynieść efekt terapeutyczny.

Ekspert	Stanowisko
	MMF może być stosowany w leczeniu chorób autoimmunizacyjnych u osób z pierwotnymi niedoborami odporności oraz cytopenii w przebiegu autoimmunizacyjnego zespołu limfoproliferacyjnego po wykorzystaniu leków pierwszego rzutu, tzn. w przypadku nieskuteczności sterydów i/lub immunoglobulin bądź sterydozależności. Również przeciwwskazania do leczenia sterydami (ciężkie powikłania posterydowe, np. nadciśnienie tętnicze, osteoporoza oraz immunoglobulinami, np. reakcje wstrząsowe) powinny być wskazaniem do zastosowania MMF.

8.2. Kluczowe informacje i wnioski z raportu

Przedmiot wniosku

W dniu 31.10.2014 r. wpłynęło do Agencji zlecenie Ministra Zdrowia pismem z dnia 31.10.2014 r., znak MZ-PL-4610-276/ISU/14, dotyczące przygotowania opinii Rady Przejrzystości oraz materiałów analitycznych AOTM odnośnie zasadności dalszego finansowania ze środków publicznych leków we wskazaniach innych niż ujęte w charakterystyce produktu leczniczego, dla których wydano decyzje o objęciu refundacją na podstawie art. 40 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. Nr 122, poz. 696, z późn. zm.) w związku z art. 31n pkt 5 oraz art. 31s ust 6 pkt 5 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 roku, Nr 164, poz. 1027, z późn. zm.). Niniejsze opracowanie dotyczy zasadności dalszego finansowania ze środków publicznych mykofenolanu mofetylu w wybranych wskazaniach pozarejestacyjnych: choroby autoimmunizacyjne u pacjentów z niedoborami odporności oraz cytopenie w przebiegu autoimmunizacyjnego zespołu limfoproliferacyjnego.

Problem zdrowotny

Raport dotyczy stosowania mykofenolanu mofetylu w wielu problemach zdrowotnych: choroby autoimmunizacyjne u osób z niedoborami odporności; cytopenia w przebiegu autoimmunizacyjnego zespołu limfoproliferacyjnego (ALPS).

ALPS, czyli autoimmunizacyjny zespół limfoproliferacyjny występuje niezwykle rzadko, w literaturze opisano 400 przypadków na całym świecie. Pierwsze objawy pojawiają się średnio około 24 mies. życia (Madkaikar 2011). Cechami klinicznymi tego zespołu są limfadenopatia, splenomegalia, niekiedy hepatomegalia, cytopenie autoimmunizacyjne oraz ryzyko wystąpienia chłoniaków (Szaflarska 2007).

Niedobory odporności to stany chorobowe związane z niewydolnością układu immunologicznego. Ze względu na etiopatogenezę niedobory odporności dzieli się na: pierwotne (wrodzone) oraz wtórne, nabyte spowodowane działaniem czynników zewnętrznych lub chorobą. Niedobór odporności ma najczęściej charakter mieszany dotyczy zarówno odpowiedzi swoistej (humoralnej i komórkowej) jak i nieswoistej (np. zaburzenia układu dopełniacza) (Interna Szczeklika 2012). U pacjentów, u których stwierdza się niedobory odporności obserwuje się nie tylko zwiększoną częstość zakażeń, chorób nowotworowych, ale również chorób autoimmunizacyjnych takich jak: niedokrwistość hemolityczna, małopłytkowość immunologiczna, zapalenie naczyń, toczeń rumieniowaty układowy.

Wnioskowana technologia medyczna

Mykofenolan mofetylu jest wybiórczym, niekompetencyjnym i odwracalnym inhibitorem dehydrogenazy monofosforanu inozyny (IMPDH). Zahamowanie jej aktywności blokuje syntezę DNA, zmniejsza komórkowe zasoby guanozynotryfosforanu 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

Za komparatory dla mykofenolanu mofetylu można uznać jedną z wymienionych technologii: cyklosporyna, prednizon, metyloprednizolon, azatiopryna, takrolimus, immunoglobuliny, brak komparatora.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo

Cytopenie w przebiegu autoimmunizacyjnego zespołu limfoproliferacyjnego

zidentyfikowano 1 badanie typu *case series* u 13 pacjentów pediatrycznych oraz jeden opis przypadku 13-letniego chłopca z cytopenią w przebiegu ALPS. Nie zidentyfikowano badań dla pacjentów powyżej 18 roku życia. Do przeglądu systematycznego włączono 2 badania bez grupy kontrolnej. Badania były opisem przypadków zaledwie 14 pacjentów pediatrycznych z cytopenią w przebiegu ALPS. Nie odnaleziono badań dla populacji pacjentów dorosłych.

Podsumowując, siła dowodów dla istotnych klinicznie efektów zdrowotnych mających szczególne znaczenie dla pacjenta w oparciu o analizowane w przeglądzie badania kliniczne jest niska.

W trakcie okresu obserwacji sumarycznie u 13 z 14 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.

Nie odnotowano przypadków infekcji, u 2 pacjentów wystąpił ból brzucha oraz 1 przypadek bólu głowy. Wyniki wskazują, iż MMF umożliwia redukcje steroidów u pacjentów z cytopenią w przebiegu ALPS.

Choroby autoimmunizacyjne u osób z niedoborami odporności

Zidentyfikowano 1 badanie stanowiące analizę kohorty pacjentów z CVID (pospolity zmienny niedobór odporności), u których zdiagnozowano również chorobę ziarniniakową. Do analizy włączono 59 pacjentów, z których tylko u jednego pacjenta podawano mykofenolan mofetylu, badanie było więc de facto opisem przypadku zaledwie 1 pacjenta, u którego nie uzyskano jakiegokolwiek odpowiedzi na leczenie.

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.

Podsumowując, siła dowodów dla istotnych klinicznie efektów zdrowotnych mających szczególne znaczenie dla pacjenta w oparciu o analizowane w przeglądzie badania kliniczne jest niska.

Rekomendacje kliniczne

Nie zidentyfikowano żadnych rekomendacji klinicznych dotyczących stosowania mykofenolanu mofetylu we wskazaniach omawianych w niniejszym raporcie.

Uwagi dodatkowe:

Brak uwag.

9. Piśmiennictwo

- Bernatowska 2003: E Bernatowska, M Pac, B Pietrucha, B Mikołuc, M Jędrzejczyk, M Migdał, J Piotrowska-Jastrzębska, B Wolska-Kuśnierz, Autoimmunizacja i nadwrażliwość u dzieci z niedoborami odporności, *Nowa Padiatria* 1/2003, s. 41-44: <http://www.czytelniamedyczna.pl/2326,autoimmunizacja-i-nadwrazliwosc-u-dzieci-z-niedoborami-odpornosci.html>
- Blesing 2014: JJH Blesing, J Johnson, K Zhang, Autoimmune Lymphoproliferative Syndrome, *GeneReviews*: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1108/>
- Boursiquot 2013: Boursiquot JN, L Gérard, M Malphettes, C Fieschi, L Galicier, D Boutboul, R Borie, J-F Viillard, P Soulas-Sprauel, A Berezne, A Jaccard, E Hachulla, J Haroche, N Schleinitz, L Têtu, E Oksenhendler, the DEFI study group, Granulomatous Disease in CVID: Retrospective Analysis of Clinical Characteristics and Treatment Efficacy in a Cohort of 59 Patients, *J Clin Immunol* (2013) 33:84–95
- D'Cruz 2007: D'Cruz David P, Munther A Khamashta, Graham R V Hughes. Systemic lupus erythematosus. *Lancet*2007; 369: 587–96
- Deane 2009: Sean Deane Carlo Selmi Stanley M. Naguwa Suzanne S. Teuber M. Eric Gershwin, Common Variable Immunodeficiency: Etiological and Treatment Issues, *Int Arch Allergy Immunol* 2009;150:311–324
- Dizon 1998: J.G. Dizon, B.J. Goldberg, M.S. Kaplan, Diagnostyka niedoborów odporności,
- Interna Szczeklika 2012: Podręcznik chorób wewnętrznych. Andrzej Szczeklika (red.), 2012, Medycyna Praktyczna
- Madkaikar 2011: Manisha Madkaikar, Advances in autoimmune lymphoproliferative syndromes Article first published online: 22 JUN 2011 <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1600-0609.2011.01617.x/full>,
- Moga 2012: Moga C, Guo B, Schopflicher D, Harstall C. Development of a quality appraisal tool for case series studies using a modified Delphi technique. *Institute of Health Economics*. March 2012; 1-71.
- Moher 2009: Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, The PRISMA Group. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *J Clin Epidemiol* 2009;62:1006–12.
- Morganroth 2010: Morganroth PA, Kreider ME, Werth VP. Mycophenolate mofetil for interstitial lung disease in dermatomyositis *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2010 Oct;62(10):1496-501. doi: 10.1002/acr.20212.
- Raczkiewicz 2010: Anna Raczkiewicz, Marian Sułek Zespół Felty'ego – opis trzech przypadków *Reumatologia* 2010; 48, 1: 66-70
- Radziwiłł 2006: Radziwiłł AJ, Schweikert K, Kuntzer T, Fuhr P, Steck AJ. Mycophenolate mofetil for chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: An open-label study. *Eur Neurol*. 2006;56(1):37-8. Epub 2006 Aug 17.
- Rao 2005: Rao VK, Dugan F, Dale JK, Davis J, Tretler J, Hurley JK, Fleisher T, Puck J, Straus SE.
- Sanders 2008: Sanders DB, Hart IK, Mantegazza R, Shukla SS, Siddiqi ZA, De Baets MH, Melms A, Nicolle MW, Solomons N, Richman DP. An international, phase III, randomized trial of mycophenolate mofetil in myasthenia gravis. *Neurology*. 2008 Aug 5;71(6):400-6. doi: 10.1212/01.wnl.0000312374.95186.cc. Epub 2008 Apr 23.
- Sciascia 2012: Sciascia S, Ceberio L, Garcia-Fernandez C, Roccatello D, Karim Y, Cuadrado MJ. Systemic lupus erythematosus and infections: clinical importance of conventional and upcoming biomarkers. *Autoimmun Rev*. 2012 Dec;12(2):157-63. doi: 10.1016/j.autrev.2012.03.009. Epub 2012 Apr 1.
- Silva 2013: Silva HM, G Reis, M Guedes, E Cleto, JR Vizcaíno, D Kelly, AR Gennery, ES Silva, A case of hepatopulmonary syndrome solved by mycophenolate mofetil (an inhibitor of angiogenesis and nitric oxide production), *Journal of Hepatology* 2013 vol. 58 j 630–633.
- Szaflarska 2007: Anna Szaflarska Autoimmunizacja w pierwotnych niedoborach odporności, *Alergologia Immunologia* 2007 tom 4 numer 3-4 49