



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Wydział Oceny Technologii Medycznych

Mycophenolas mofetil
**we wskazaniu: w wybranych wskazaniach innych niż
wymienione w Charakterystyce Produktu
Leczniczego**

Opracowanie na potrzeby Rady Przejrzystości
w sprawie oceny zasadność finansowania ze
środków publicznych leków we wskazaniach innych
niż ujęte w charakterystyce produktu leczniczego

Raport nr: AOTMiT-OT-434-56/2015

Data ukończenia: 20 styczeń 2016 r.

Wykaz skrótów

AAP - American Academy of Pediatrics

AAP - American Academy of Pediatrics

AE – ang. *adverse events*, zdarzenia niepożądane

Agencja, AOTMiT – Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

AKL – Analiza kliniczna leczenia

allo-HCT - ang. *allogeneic hematopoietic stem cell transplantation*, allogeniczne przeszczepienie komórek krwiotwórczych

AOTMiT, Agencja – Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

AZA - azatiopryna

BCSH/BSBMT - British Committee for Standards in Haematology/ British Society for Blood and Marrow Transplantation;

BSR/BHPR - British Society for Rheumatology/British Health Professionals in Rheumatology; **AAFP** - American Academy of Family Physicians

ChPL – Charakterystyka Produktu Leczniczego

CI – ang. *confidence interval*, przedział ufności

CSA - cyklosporyna A

CYC - cyklofosfamid

EFNS/PNS - European Federation of Neurological Societies/Peripheral Nerve Society

EMA – European Medicines Agency

ERA/EDTA - European Renal Association/European Dialysis and Transplant Association

EULAR - European League Against Rheumatism

GKS - glikokortykosteroidy

GVHD - ang. *graft-versus-host diseases*, choroba przeszczep przeciwko gospodarzowi

HSP - Choroba Schönleina-Henocha.

IS – istotny statystycznie

ITT – ang. *intention- to-treat*, analiza wyników w grupach wyodrębnionych zgodnie z zaplanowanym leczeniem

Komparator – interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej

LEF - leflunomid

Lek – produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz. U. z 2011 r. Nr 126, poz. 1381, z późn. zm.)

MMF - metotreksat

nd – nie dotyczy

NFZ – Narodowy Fundusz Zdrowia

NNT – ang. – *Number Needed to Treat*, oczekiwana liczba osób, u których należy zastosować ocenianą interwencję zamiast komparatora, aby uzyskać dodatkowe wystąpienie albo uniknąć wystąpienia badanego zdarzenia w określonym horyzoncie czasowym

OR – ang. *odds ratio*, iloraz szans

QoL – ang. *quality of life*, jakość życia

RCT – ang. *randomized controlled trial*, badanie randomizowane z grupą kontrolną

RR – ang. *Relative Risk, Risk Ratio*, ryzyko względne; określa, o ile razy zastosowanie ocenianej interwencji zwiększa prawdopodobieństwo wystąpienia badanego zdarzenia w porównaniu z prawdopodobieństwem wystąpienia tego zdarzenia w przypadku zastosowania komparatora

SCTC/CSRG - Scleroderma Clinical Trials Consortium/Canadian Scleroderma Research Group

SLE - ang. *systemic lupus erythematosus*, toczeń rumieniowaty układowy

TAC - takrolimus

Technologia - technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42a ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji

URPL – Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Ustawa o refundacji - ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2011 r., poz. 345.)

Ustawa o świadczeniach opieki zdrowotnej - ustawa z dnia 24 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2011 r., poz. 581)

Wytyczne – „Wytyczne oceny technologii medycznych” wprowadzone Zarządzeniem Prezesa Agencji nr 1/2010 z dnia 4 stycznia 2010 r., stanowiące podsumowanie uznawanych przez społeczność międzynarodową wymagań dotyczących przeprowadzania oceny świadczeń opieki zdrowotnej.

Spis treści

1. Podstawowe informacje o zleceniu	4
2. Problem decyzyjny	6
3. Interwencja oceniana i alternatywne technologie medyczne	8
3.1. Interwencja oceniana	8
3.2. Alternatywne technologie medyczne.....	10
4. Rekomendacje i wytyczne kliniczne	10
5. Wskazanie dowodów naukowych.....	15
5.1. Skuteczność praktyczna i kliniczna.....	15
5.1.1. Metodologia analizy klinicznej.....	15
5.1.2. Wyniki	15
5.2. Bezpieczeństwo stosowania	19
6. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców	22
6.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce	22
6.2. Wydatki na finansowanie ocenianej technologii ze środków publicznych w Polsce	23
7. Podsumowanie	24
8. Załączniki	27
8.1. Wcześniejsze opracowania Agencji	27
8.2. Dane Narodowego Funduszu Zdrowia dotyczące finansowania ocenianych technologii medycznych	27
8.3. Strategie wyszukiwania publikacji	27
9. Piśmiennictwo	32

1. Podstawowe informacje o zleceniu

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

2015-12-29
PLA.4600.512.2015.2.ISU

Pełna nazwa świadczenia opieki zdrowotnej (z pisma zlecającego)

Leki dostępne w aptece na receptę, stosowane we wskazaniach innych niż ujęte w charakterystyce produktu leczniczego, dla których wydano decyzje o objęciu refundacją na podstawie art. 40 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.) zawierające mykofenolan mofetylu we wskazaniach zgodnych ze zleceniem PLA.4600.512.2015.2.ISU

Typ zlecenia: art. 31 n ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej (Dz. U. z 2015 r., poz. 581 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

Wnioskowana technologia medyczna:

Produkty lecznicze zawierające substancję czynną mykofenolan mofetylu, dla których wydano decyzje o objęciu refundacją na podstawie art. 40 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.) zestawiono w Tabeli 1 (poniżej).

Tabela 1. Zestawienie ocenianych produktów leczniczych wraz z zakresem wskazań - na podstawie wykazu załączonego do pisma z dnia 14.01.2015 r. znak PLA.4600.512.2015.4.ISU

Nazwa, postać i dawka leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego albo wyrobu medycznego	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Producent/podmiot odpowiedzialny dla ocenianej technologii
Mycophenolas mofetil			
CellCept, tabl., 500 mg	50 szt.	5909990707515	Roche Registration Ltd.
CellCept, kaps. twarde, 250 mg	100 szt.	5909990707614	
CellCept, proszek do sporządzania zawiesiny doustnej, 1 g/5 ml	110 g (175 ml)	5909990980918	
Mycophenolate Mofetil Accord, tabl. powl., 500 mg	50 szt.	5909990750993	Accord Healthcare Ltd.
Mycophenolate Mofetil Accord, kaps. twarde, 250 mg	100 szt.	5909990754472	
Mycophenolate mofetil Apotex, kaps. twarde, 250 mg	100 szt. (10 blist.po 10 szt.)	5909990718375	Apotex Europe B.V.
Mycophenolate mofetil Apotex, tabl. powl., 500 mg	50 szt. (5 blist.po 10 szt.)	5909990718405	
Mycophenolate mofetil Sandoz 500, tabl. powl., 500 mg	50 tabl. (5 blist.po 10 szt.)	5909990715268	Sandoz GmbH
Mycophenolate mofetil Stada, kaps., 250 mg	100 kaps.	5909990807703	STADA Arzneimittel AG
Mycophenolate mofetil Stada, tabl. powl., 500 mg	50 tabl.	5909990807741	
Myfenax, kaps. twarde, 250 mg	100 kaps.	5909990638185	Teva Pharma B.V.

Myfenax, tabl. powł., 500 mg	50 tabl.	5909990638208	
------------------------------	----------	---------------	--

Do finansowania we wskazaniu (choroba lub stan kliniczny wymienione w zleceniu):

Zgodnie z załącznikiem do modyfikacji zlecenia otrzymanej pismem: PLA.4600.512.2015.2.ISU, ocena substancji czynnej odnosi się do wskazań:

Lp.	Substancja czynna	Postać	Zakres wskazań pozarejestacyjnych
32.	Mycophenolas mofetil	doustna	steroidozależny zespół nerczycowy; steroidooporny zespół nerczycowy; cyklosporynozależny zespół nerczycowy; nefropatia toczniowa; zapalenie naczyń; nefropatia IgA; toczeń rumieniowaty układowy; twardzina układowa; stan po przeszczepie kończyny, rogówki, tkanek lub komórek; neuropatia zapalna; miopatia zapalna

2. Problem decyzyjny

Na podstawie art. 31n pkt 5 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2015 r. poz. 581, z późn. zm.), dnia 29.12.2015 r. pismem znak PLA.4600.512.2015.2.ISU Minister Zdrowia przekazał AOTMiT zlecenie dotyczące wydania w terminie do 21.01.2016 r. opinii Prezesa Agencji odnośnie zasadności dalszego finansowania ze środków publicznych wybranych leków, w tym zawierających substancję czynną mykofenolan mofetylu, we wskazaniach innych niż wymienione w Charakterystyce Produktu Leczniczego, z uwzględnieniem:

- 1) skuteczności klinicznej i praktycznej,
- 2) bezpieczeństwa stosowania,
- 3) relacji korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania,
- 4) wpływu na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców,
- 5) istnienia alternatywnej technologii medycznej, w rozumieniu ustawy o świadczeniach, oraz jej efektywności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania.

Pismem z dnia 08.01.2016 r. znak PLA.4600.512.2015.3.ISU otrzymano modyfikację zlecenia z dnia 28.12.2015 r. ograniczającą realizację przedmiotowego zlecenia do przygotowania w terminie do 21.01.2015 r. wyłącznie materiałów analitycznych pozwalających ocenić zasadność dalszego finansowania ze środków publicznych leków zawierających substancje czynne wskazane w zmodyfikowanym załączniku do zlecenia.

Dnia 14.01.2016 r. pismem znak PLA.4600.512.2015.4.ISU na podstawie art. 40 ust. 1 ustawy o refundacji (Dz. U. z 2015 r. poz. 345) w związku z art. 31s ust. 6 pkt 5 ustawy o świadczeniach (Dz. U. z 2015 r. poz. 581, z późn. zm.) Agencja otrzymała zlecenie przygotowania przez Radę Przejrzystości opinii w sprawie wydania z urzędu decyzji o objęciu refundacją produktów leczniczych wskazanych w załączniku do zlecenia przy danych klinicznych, w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2001 r. – Prawo Farmaceutyczne (Dz. U. z 2008 r. Nr 45, poz. 271, z późn. zm.).

Substancja czynna mykofenolan mofetylu we wskazaniu steroidooporny zespół nerczycowy nie była dotychczas przedmiotem oceny Agencji. Dla przedmiotowej substancji czynnej w powyższym wskazaniu, przeprowadzono wyszukiwanie nowych dowodów naukowych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa danej technologii, a także aktualnych wytycznych praktyki klinicznej. Wyniki wyszukiwania przedstawione zostały w rozdziale 4. *Rekomendacje i wytyczne kliniczne* oraz w rozdziale 5. *Wskazanie dowodów naukowych*.

Mykofenolan mofetylu w pozostałych wskazaniach pozarejestacyjnych wymienionych w załączniku nr 1 do przedmiotowego zlecenia (pismo PLA.4600.512.2015.2.ISU), stanowił wcześniej przedmiot oceny w Agencji. Ze względu na wyznaczony termin realizacji zlecenia, zweryfikowano aktualność wcześniej przygotowanych materiałów analitycznych – tj. stanowiącego integralną część niniejszego opracowania raportu nr AOTM-RK-434-3/2013, poprzez:

- weryfikację informacji dotyczących ocenianych technologii medycznych względem aktualnych charakterystyk produktów leczniczych pod kątem ewentualnych zmian w zakresie zarejestrowanych wskazań oraz działań niepożądanych;
- przeprowadzenie wyszukiwania wytycznych praktyki klinicznej, mającego na celu identyfikację najbardziej aktualnych zaleceń oraz weryfikację istnienia alternatywnej technologii medycznej, w rozumieniu ustawy o świadczeniach;
- przeprowadzenie wyszukiwania mającego na celu identyfikację nowych dowodów naukowych – opublikowanych po dacie wyszukiwania na potrzeby ostatniej oceny danej technologii medycznej realizowanej przez Agencję;
- aktualizację informacji dotyczących wpływu na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców na podstawie danych Narodowego Funduszu Zdrowia otrzymanych w odpowiedzi na pismo MZ znak PLA.4600.512.2015.2.ISU.

W tabeli poniżej zawarto krótkie podsumowanie wyników ww. weryfikacji aktualności wcześniejszych opracowań:

weryfikacja informacji dotyczących ocenianych technologii medycznych względem aktualnych	W wyniku weryfikacji ChPL dla ocenianych produktów leczniczych nie stwierdzono zmian w zakresie zarejestrowanych wskazań, czy działań niepożądanych tych produktów, skutkujących koniecznością aktualizacji informacji zawartych w opracowaniu Agencji AOTM-RK-434-3/2013.
--	--

charakterystyk produktów leczniczych	
przeprowadzenie wyszukiwania aktualnych wytycznych praktyki klinicznej	<p>W dniu 7 stycznia 2016 roku dokonano wyszukiwania rekomendacji klinicznych dla zastosowania mykofenolanu mofetylu w steroidoopornym zespole nerczycowym, nie będącym dotychczas przedmiotem oceny Agencji. Odnaleziono rekomendację American Academy of Pediatrics (AAFP) z 2009 roku, rekomendującą zastosowanie przedmiotowej substancji w populacji pediatrycznej ze steroidoopornym zespołem nerczycowym.</p> <p>Ponadto Agencja dokonała aktualizacji rekomendacji klinicznych dla pozostałych wskazań zgodnych ze zleceniem PLA.4600.512.2015.2.ISU, przedstawionych w raporcie AOTM-RK-434-3/2013. Aktualizację wykonano z uwzględnieniem rekomendowanych technologii alternatywnych.</p> <p>W wyniku wyszukiwania odnaleziono 2 publikacje autorstwa ACR oraz KDIGO z 2012 roku, rekomendujące zastosowanie mykofenolanu mofetylu w leczeniu nefropatii toczniowej oraz nefropatii IgA. Odnaleziono ponadto publikację EFNS/PNS 2010, rekomendującą mykofenolan mofetylu w leczeniu neuropatii zapalnej.</p> <p>Przedstawione rekomendacje BCSH/BSBMT z 2013, odnoszące się do zapalenia naczyń oraz wytyczne AAFP z 2001 roku dotyczące miopatii zapalnej, nie odnosiły się w swojej treści do zastosowania przedmiotowej substancji.</p> <p>W pozostałych wytycznych praktyki klinicznych przedstawionych w niniejszym raporcie, dokonano rozszerzenia informacji dotyczących technologii alternatywnych dla mykofenolanu mofetylu we wnioskowanych wskazaniach.</p> <p>Założenia strategii i wyniki wyszukiwania wraz z odnalezionymi wytycznymi praktyki klinicznej opisano w rozdziale 4. niniejszego opracowania.</p>
przeprowadzenie wyszukiwania nowych dowodów naukowych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa danej technologii	<p>W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono 6 przeglądów systematycznych (Pego-Reigosa 2013, Tian 2015, Kharfan-Dabaja 2014, Hazlewood 2013, Walters 2015, Hahn 2015) oceniających zastosowanie MMF w leczeniu tocznia rumieniowatego, nefropatii toczniowej, stanie po przeszczepach oraz zapaleniu naczyń. Ponadto włączono 1 badanie pierwotne - randomizowane badanie kliniczno - kontrolne z podwójnie ślepą próbą (Hogg 2015), porównujące zastosowanie MMF vs placebo w leczeniu pacjentów z nefropatią IgA. W ramach dodatkowych dowodów naukowych przedstawiono retrospektywne badanie Lourdudoss 2014, oceniające zastosowanie MMF we wskazaniach pozarejestacyjnych: toczeń rumieniowaty oraz zapalenie naczyń.</p> <p>Założenia strategii i wyniki wyszukiwania wraz z odnalezionymi nowymi dowodami naukowymi opisano w rozdziale 5. niniejszego opracowania.</p>
aktualizacja informacji dotyczących wpływu na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców	<p>Ze względu na brak danych dla ocenianej technologii medycznej w piśmie z dnia 15 stycznia 2016 r., znak DGL.036.4.2016 W.01057.MB, nie możliwe było oszacowanie wpływu na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców.</p>

W trakcie opracowywania niniejszego dokumentu Agencja wystąpiła do 3 ekspertów klinicznych. Do dnia zakończenia prac nad niniejszym raportem, otrzymano opinię ekspercką od **Prof. dr hab. Witolda Tlustochowicza (Konsultanta Krajowego w dziedzinie reumatologii)**.

3. Interwencja oceniana i alternatywne technologie medyczne

3.1. Interwencja oceniana

Mykofenolan mofetylu

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.

Grupa farmakoterapeutyczna: inhibitory dehydrogenazy monofosforanu inozyny

Na rynku polskim refundowanych jest 6 preparatów zawierających mykofenolan mofetylu: CellCept, Mycophenolate Mofetil Accord, Mycophenolate mofetil Apotex, Mycophenolate mofetil Sandoz 500, Mycophenolate mofetil Stada, Myfenax (zestawienie w tabeli nr 8).

Wskazania zarejestrowane zgodnie z ChPL to: mykofenolan mofetylu w skojarzeniu z cyklosporyną i kortykosteroidami w profilaktyce ostrego odrzucania przeszczepów u biorców allogenicznym przeszczepów nerek, serca lub wątroby.

Zgodnie z aktualnym na dzień przekazania opracowania Obwieszczeniem MZ, mykofenolan mofetylu jest **refundowany** w stanach po przeszczepie narządu unaczynionego bądź szpiku oraz **w następujących wskazaniach pozarejestacyjnych:** steroidozależny zespół nerczycowy; steroidooporny zespół nerczycowy; cyklosporynozależny zespół nerczycowy; nefropatia toczniowa; zapalenie naczyń; nefropatia IgA; toczeń rumieniowaty układowy; twardzina układowa; stan po przeszczepie kończyny, rogówki, tkanek lub komórek; neuropatia zapalna; miopatia zapalna; choroby autoimmunizacyjne u pacjentów z niedoborami odporności; cytopenie w przebiegu autoimmunizacyjnego zespołu limfoproliferacyjnego

Źródło: ChPL Mycophenolate Mofetil Accord; Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 23 grudnia 2015 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 stycznia 2016 r.

Oprócz wymienionych w tabeli 8, refundowanych produktów leczniczych zawierających mykofenolan mofetylu, na terenie Polski dopuszczone do obrotu są także:

- Limfocept, kapsułki twarde 250 mg 100 kaps. 300 kaps. 5909990752003; 5909990752034;
- Limfocept, tabletki powlekane 500 mg 50 tabl. 150 tabl. 5909990752355; 5909990752362;
- MMF 500, tabletki powlekane 500 mg 50 tabl. 150 tabl., 5909990687282; 5909990687299;
- Mycophenolate mofetil Alkem, tabletki powlekane 500 mg 50 tabl. 150 tabl. 5909990835737; 5909990835744;
- Mycophenolate mofetil Teva, tabletki powlekane 500 mg 50 tabl. 150 tabl., 5909990638161; 5909990638178;
- Mycophenolate mofetil Teva, kapsułki twarde 250 mg 100 kaps., 300 kaps., 5909990638185; 5909990638192;
- Myclausen, tabletki powlekane 500 mg 50 tabl., 150 tabl., 5909990825363; 5909990825370.

Źródło: Dz. Urz. Ministra Zdrowia z 2015, poz. 15

Szczegółowe informacje dotyczące substancji mykofenolan mofetylu znajdują się w raporcie nr **AOTM-RK-434-3/2013**.

Opinie ekspertów:

Prof. dr hab. Witold Tłustochowicz (Konsultant Krajowy w dziedzinie reumatologii) w przekazanym stanowisku, wskazał, że mykofenolan mofetylu powinien być finansowany ze środków publicznych w pełnym zakresie wskazań w toczniu rumieniowatym układowym, w tym w nefropatii toczniowej, w twardzinie układowej w przypadku postępującego włóknienia płuc u chorych u których cyklofosamid jest nieskuteczny lub źle tolerowany oraz w podobnym wskazaniu u chorych na zapalenia małych naczyń. Zaznaczył natomiast, że nie powinien być refundowany w zapaleniach dużych naczyń.

Prof. dr hab. Witold Tłustochowicz podkreślił również, że „jedynym ograniczeniem jest wysoka cena leków na rynku polskim, kilkakrotnie przewyższająca cenę leków np. w USA (roczny koszt leczenia rekomendowaną dawką szacowany jest na 1500 USD). Wobec tego powinien być refundowany jedynie jeden preparat o najniższej cenie, ewentualnie powinien on stanowić limit cenowy. Nie widzę uzasadnienia do refundowania preparatów firmy Roche i Apotex przy obecnej ich cenie.”

Wcześniejsze stanowiska Rady Przejrzystości:

Substancja czynna	Postać	Zakres wskazań pozarejestryjnych (obecnym zleceniu)	2013			
			Opinie Rady Przejrzystości wydane dla tej samej substancji i w tym samym (podobnym) wskazaniu			
			Nr opinii	Data opinii	Treść (meritum) opinii	uzasadnienie opinii
Mycophenolas mofetil	Doustna	steroidozależny zespół nerczycowy; steroidooporny zespół nerczycowy; cyklosporynozależny zespół nerczycowy; nefropatia toczniowa; zapalenie naczyń; nefropatia IgA; toczień rumieniowaty układowy; twardzina układowa; stan po przeszczepie kończyny, rogówki, tkanek lub komórek; neuropatia zapalna; miopatia zapalna	410/2013	30.12.2013	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 zespół nerczycowy; steroidooporny zespół nerczycowy; cyklosporynozależny zespół nerczycowy; nefropatia toczniowa; zapalenie naczyń; nefropatia IgA; toczień rumieniowaty układowy; twardzina układowa; stan po przeszczepie kończyny, rogówki, tkanek lub komórek; neuropatia zapalna; miopatia zapalna.	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.

3.2. Alternatywne technologie medyczne

Odnalezione rekomendacje praktyki klinicznej wskazują, że wśród preparatów stosowanych w jednej linii terapeutycznej wraz z mykofenolanem mofetylu we wskazaniach zgodnych ze zleceniem PLA.4600.512.2015.2.ISU, wymienić można:

- w leczeniu steroidoopornego zespołu nerczycowego: metyloprednizolon, inhibitory kalcyneuryny oraz leki cytotoksyczne;
- w leczeniu steroidozależnego zespołu nerczycowego - cyklosporynę A oraz takrolimus;
- w leczeniu układowego toczenia rumieniowatego: azatiopryna, metotreksat oraz cyklofosfamid;
- w leczeniu nefropatii toczniowej oraz nefropatii IgA: cyklofosfamid w skojarzeniu GKS w terapii indukcyjnej oraz azatioprynę w fazie podtrzymującej;
- w leczeniu twardziny układowej - azatioprynę lub metotreksat;
- w leczeniu stanów po przeszczepie („przeszczep przeciw gospodarzowi - GVHD”) - metotreksat (w III linii leczenia) oraz kortykosteroidy;
- w leczeniu zapalenia naczyń (związanym z obecnością przeciwciał przeciw cytoplazmie granulocytów) - metotreksat w indukcji remisji oraz leflunomid w II linii leczenia podtrzymującego;
- w leczeniu neuropatii zapalnej – leki immunosupresyjne lub immunomodulujące.

Według Prof. dr hab. Witolda Tłustochowicza (Konsultanta Krajowego w dziedzinie reumatologii), we wskazaniach: steroidozależny zespół nerczycowy; steroidooporny zespół nerczycowy; cyklosporynozależny zespół nerczycowy; nefropatia toczniowa; zapalenie naczyń; nefropatia IgA; toczeń rumieniowaty układowy; twardzina układowa „podstawą leczenia są kortykosteroidy i cyklofosfamid doustny lub dożylny. W leczeniu podtrzymującym stosuje się preparaty antymalaryczne, metotreksat i azatioprynę. W omówionych powyżej wskazaniach MMF może być alternatywą.”

Wśród wymienionych powyżej technologii alternatywnych dla mykofenolanu mofetylu stosowanego we wskazaniach zgodnych ze zleceniem PLA.4600.512.2015.2.ISU, refundowane ze środków publicznych w rejestracyjnych wskazaniach są: cyklosporyna we wskazaniu steroidooporny i steroidozależny zespół nerczycowy, azatiopryna w układowym toczniu rumieniowatym, guzkowatym zapaleniu okołotętniczym oraz leczeniu olbrzymiokomórkowego zapalenia tętnic oraz metyloprednizon w leczeniu schorzeń wymagających ogólnoustrojowego lub miejscowego leczenia glikokortykosteroidami min. odrzucenie przeszczepu.

Ponadto, w zakresie wskazań pozarejestracyjnych (off-label), refundacją objęte są: metotreksat, azatiopryna i cyklofosfamid - w chorobach autoimmunizacyjnych, takrolimus w idiopatycznym zespole nerczycowym (w przypadku nietolerancji cyklosporyny lub oporności na cyklosporynę), azatiopryna w nefropatii IgA (innej niż o podłożu autoimmunizacyjnym - u dzieci do 18 roku życia) oraz prednizon w neuropatii zapalnej (z wyjątkiem zespołu Guillaina - Barrego).

4. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

W dniu 7 stycznia 2016 roku dokonano wyszukiwania rekomendacji klinicznych dla zastosowania mykofenolanu mofetylu w steroidoopornym zespole nerczycowym, nie będącym dotychczas przedmiotem oceny Agencji. Odnaleziono rekomendację American Academy of Pediatrics (AAFP) z 2009 roku, rekomendującą zastosowanie przedmiotowej substancji w populacji pediatrycznej ze steroidoopornym zespołem nerczycowym.

Ponadto Agencja dokonała aktualizacji rekomendacji klinicznych dla pozostałych wskazań zgodnych ze zleceniem PLA.4600.512.2015.2.ISU, przedstawionych w raporcie AOTM-RK-434-3/2013. Aktualizację wykonano z uwzględnieniem rekomendowanych technologii alternatywnych.

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 2 publikacje autorstwa ACR oraz KDIGO z 2012 roku, rekomendujące zastosowanie mykofenolanu mofetylu w leczeniu nefropatii toczniowej oraz nefropatii IgA. Odnaleziono ponadto publikację EFNS/PNS 2010, rekomendującą mykofenolan mofetylu w leczeniu neuropatii zapalnej.

Przedstawione rekomendacje BCSH/BSBMT z 2013 odnoszące się do zapalenia naczyń oraz wytyczne AAFP z 2001 roku dotyczące miopatii zapalnej, nie odnosiły się w swojej treści do zastosowania przedmiotowej substancji.

W pozostałych wytycznych praktyki klinicznych przedstawionych w niniejszym raporcie, dokonano rozszerzenia informacji dotyczących technologii alternatywnych dla mykofenolanu mofetylu we wnioskowanych wskazaniach.

Ponadto, Prof. dr hab. Witold Tłustołowicz (Konsultant Krajowy w dziedzinie reumatologii), swoje pozytywne stanowisko w kwestii finansowania mykofenolanu mofetylu ze środków publicznych w leczeniu tocznia rumieniowatego, nefropatii toczniowej, twardziny układowej oraz zapalenia małych naczyń, wydał na podstawie pozytywnych rekomendacji klinicznych:

„Nefropatia toczniowa:

W aktualnie obowiązujących rekomendacjach leczenia tej choroby przewidziano następujące wskazania do leczenia mykofenolatem:

1/. U chorych z klasami IIIA lub IIIA/C (\pm V), IVA lub IVA/C (\pm V) w dawce 3 g/dz przez 6 miesięcy lub niskie dawki dożylnego cyklofosfamid (ogólna dawka 3 g w ciągu 3 miesięcy) w skojarzeniu z glikokortykosteroidami są rekomendowane jako terapia inicjująca. W czystej klasie V zapalenia nerek z nefrotycznym białkomoczem MMF w dawce docelowej 3 g/dz przez 6 miesięcy w skojarzeniu z doustnym enkortonem (0.5 mg/kg/dz) może być użyty jako leczenie inicjujące.

2. U chorych u których wystąpiła poprawa po leczeniu inicjującym należy kontynuować leczenie MMF w niższej dawce (początkowo 2 g/dz) lub azatiopryną (2 mg/kg/dz) przez okres około 3 lat (chyba że przewidziane jest zejście w ciężę).

3/. U chorych którzy nie odpowiedzieli na leczenie cyklofosfamidem lub u których wystąpiły działania niepożądane należy zastosować MMF.

Toczeń rumieniowaty układowy:

W aktualnie obowiązujących rekomendacjach opisano następujące wskazania do MMF:

1/. U chorych na toczeń bez zajęcia ważnych dla życia organów powinno się zastosować leki przeciwmalaryczne i/lub kortykosteroidy. U chorych którzy na to leczenie nie odpowiadają lub nie są w stanie zredukować kortykosteroidów poniżej dawki akceptowalnej należy wdrożyć leczenie immunosupresyjne jak azatioprynę, mykofenolan mofetylu i metotreksat.

2/. Chorzy z dużymi objawami zajęcia ośrodkowego układu nerwowego (zapalenie nerwu wzrokowego, ostre zaburzenia świadomości/spiączka, neuropatia mózgowa lub obwodowa, psychozy, poprzeczne zapalenie rdzenia) mogą się poprawić po leczeniu immunosupresyjnym j.w.

Twardzina układowa:

W aktualnie obowiązujących rekomendacjach brak jest odniesienia się do leczenia MMF w tej chorobie. Natomiast w późniejszych publikacji wykazano że może on zatrzymać progresję w płucach u chorych z przeciwwskazaniami do cyklofosfamid i prawdopodobnie tak zostanie umieszczony w najbliższych rekomendacjach (informacja własna, rekomendacje w przygotowaniu do druku).

Zapalenie naczyń .:

W aktualnie obowiązujących rekomendacjach MMF może być rozważony jako opcja alternatywna u chorych na ANCA zależne zapalenia małych naczyń którzy nie odpowiedzieli na inne bardziej optymalne formy terapii. W badaniu IMPROVE wykazano że w podtrzymaniu remisji jest on mniej skuteczny od azatiopryny, ale może być rozważony w przypadku przeciwwskazań do innego leczenia. W chwili obecnej trwa badanie oceniające jego użyteczność w indukcji remisji przy przeciwwskazaniach do cyklofosfamid gdyż wstępne badania są zachęcające.

W aktualnych rekomendacjach dotyczących leczenia dużych naczyń brak jest wzmianki o tym leku.”

Tabela 2. Przegląd wytycznych praktyki klinicznej

Wskazanie	Kraj / region	Organizacja (skrót), rok	Rekomendacja	Komentarz
Steroidooporny zespół nerczycowy	USA	AAP 2009	Pozytywna	Populacja pediatryczna: Nie jest możliwe przedstawienie jednoznacznych wytycznych praktyki klinicznej dla sterydoopornego zespołu nerczycowego, ze względu na brak wystarczających randomizowanych badań klinicznych. Istnieją 3 główne kategorie terapii w sterydoopornym zespole nerczycowym - immunosupresyjna; - immunostymulująca; - nie immunosupresyjna. Najczęściej stosowane w tym wskazaniu terapie immunosupresyjne, obejmują inhibitory kalcyneuryny, mykofenolan mofetylu , metyloprednizolon dożylnie i leki cytotoksyczne.

Steroidozależny zespół nerczycowy	USA	AAP 2009	Pozytywna	<p>Populacja pediatriczna:</p> <p>Glikokortykosteroidy są preferowane w sytuacji braku znaczącej toksyczności steroidowej.</p> <p>Wtórne terapie alternatywne powinny być wybrane na podstawie stosunku ryzyka / korzyści:</p> <ul style="list-style-type: none"> • cyklosporyna A 3 do 5 mg / kg dziennie; • takrolimus 0,05 do 0,1 mg / kg; • mykofenolan mofetylu 24 do 36 mg / kg na dobę lub 1200 mg / m² na dzień.
Toczeń rumieniowaty układu	Europa	EULAR/ERA /EDTA 2008/2012	Pozytywna	<p>U pacjentów nie reagujących lub pacjentów, u których nie jest się w stanie zmniejszyć dawki sterydów poniżej norm dopuszczalnych dla przewlekłego stosowania, należy również rozważyć środki immunosupresyjne, takie jak azatiopryna, mykofenolan mofetylu i metotreksat.</p> <p>Hydroksychlorochiny (leki przeciwmalaryczne) są zalecane dla wszystkich chorych z toczniem rumieniowatym (LN). Ze względu na korzystniejszy stosunek skuteczności / toksyczności, jako początkowe leczenie dla pacjentów z klasy III-IV A lub A / C (± V) LN według klasyfikacji ISN/RPS, rekomendowany jest kwas mykofenolowy lub niskie dawki dożylnego cyklofosfamidu w połączeniu z glikokortykoidami.</p> <p>Dla pacjentów z klasy V z białkomoczem, kwac mykofenolowy w połączeniu z glikokortykosteroidami doustnymi jest zalecany jako początkowe leczenie. Po uzyskanej poprawie po indukcyjnym leczeniu kwac mykofenolowym zaleca się terapię podtrzymującą tym samym preparatem lub azatiopryną przez co najmniej 3 lata.</p>
Nefropatia toczniowa	USA	ACR 2012	Pozytywna	<p>Mykofenolan mofetylu jest zalecany zarówno w fazie indukcyjnej jak i podtrzymującej.</p> <p>Nefropatia toczniowa od umiarkowanej do ciężkiej postaci (klasa III-V) wymaga najczęściej agresywnego leczenia indukcyjnego złożonego z glikokortykosteroidów (GKS) i leków immunosupresyjnych.</p> <p><u>Faza indukcyjna</u></p> <p>W nefropatii toczniowej klasy III/IV zalecany jest mykofenolan mofetylu 2–3 gramy/dzień lub cyklofosamid skojarzony z kortykosteroidami.</p> <p>W nefropatii toczniowej klasy IV lub IV/V zaleca się cyklofosamid lub mykofenolan mofetylu.</p> <p>Natomiast w nefropatii toczniowej klasy V prednizon (0.5 mg/kg/dzień) + mykofenolan mofetylu 2–3 g /dzień</p> <p><u>Faza maintainance (podtrzymująca)</u></p> <p>W tej fazie rekomendowane leczenie to AZA 2mg/kg/dzień lub mykofenolan mofetylu 1-2 g/dzień</p>
Nefropatia IgA	Europa	AHRQ, KDIGO 2012	Pozytywna	<p>Mykofenolan mofetylu jest zalecany zarówno w fazie indukcyjnej jak i podtrzymującej.</p> <p>W nefropatii toczniowej klasy II zalecane jest leczenie glikokortykosteroidami 3g/dzień bądź prednizolonem 1mg/kg</p> <p><u>Faza indukcyjna</u></p> <p>W nefropatii toczniowej klasy III/IV zalecane jest leczenie glikokortykosteroidami w połączeniu z mykofenolanem mofetylu lub cyklofosfamidem.</p> <p><u>Faza maintainance (podtrzymująca)</u></p> <p>U pacjentów z nefropatią toczniową klasy III/IV zalecane jest AZA (1.5–2.5 mg/kg/dzień) lub mykofenolan mofetylu (1–2 g/dzień), i niskie dawki glikokortykosteroidów podawanych doustnie (≤10 mg/dzień). Po osiągnięciu remisji, terapia podtrzymująca powinna być kontynuowana przez co najmniej 1 rok.</p> <p>W nefropatii toczniowej klasy V, pacjenci powinni być leczeni lekami anty- proteinurycznymi i lekami przeciwnadciśnieniowymi. W przypadku powikłań zalecane leczenie to glikokortykosteroidy lub immunosupresanty.</p> <p>Dzieci powinny otrzymać identyczny schemat leczenia jak dorośli</p>

				pacjenci.
Twardzina układu	Kanada	SCTC/CSRG 2012	Pozytywna z ograniczeniami	<p>Terapię pierwszego rzutu dla <u>twardziny układowej z zajęciem nerek</u> są inhibitory konwertazy angiotensyny. W terapii drugiego rzutu należy rozważyć dodanie blokeru kanału wapniowego lub blokeru receptora angiotensyny, a następnie alfa blokeru.</p> <p><u>W przypadku twardziny układowej z zajęciem płuc</u>, do indukcji rekomendowany jest dożylnie cyklofosfamid i mykofenolan mofetylu lub azatiopryna.</p> <p>W przypadku zajęcia skóry rekomendowany jest metotreksat lub mykofenolan mofetylu.</p>
Stan po przeszczepie	Wielka Brytania	BCSH/BSB MT 2012	Pozytywna	<p><u>Pierwsza linia systemowego leczenia w chorobie „przeszczep przeciw gospodarzowi (GVHD)”</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - kortykosteroidy; - inhibitory kalcyneuryny <p><u>Druga linia leczenia GVHD:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - fotoferezy pozaustrojowe (ECP); - inhibitory mTOR; - pentostatyna; - rytuksymab; - imatynib. <p><u>Trzecia linia leczenia GVHD:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - metotreksat; - kortykosteroidy podawane w sposób nieciągły (ang. <i>pulse therapy</i>); - mykofenolan mofetylu.
		BCSH/BSB MT 2013	Rekomendacja nie odnosi się do stosowania mykofenolanu mofetylu	<p>Pod koniec 2013 roku opublikowano wytyczne dotyczące diagnostyki i leczenia choroby weno-okluzyjnej wątroby (veno-occlusive disease – VOD), zwanej też zespołem niedrożności zatokowej (sinusoidal obstruction syndrome – SOS). Profilaktykę VOD u dorosłych poddanych allo-HCT sugeruje się w przypadku stwierdzenia następujących czynników ryzyka: rozpoznana choroba wątroby, drugie przeszczepienie z przygotowaniem mieloablacyjnym, przeszczepienie u chorego z co najmniej 3. nawrotem białaczki, użycie w leczeniu kondycjonującym busulfanu, wcześniejsze leczenie gemtuzumabem i ozogamycyną, rozpoznanie pierwotnej limfohistiocytozy hemocytofagowej, adrenoleukodystrofii lub osteopetrozy. Proponowana profilaktyka polega na stosowaniu defibrotynu (6,25 mg/kg mc. i.v. 4 × dz.); słabiej udokumentowana jest skuteczność kwasu ursodeoksycholowego. Eksperci zalecają, aby nie stosować w tym celu prostaglandyny E1 i pentoksyfiliny oraz sugerują niestosowanie heparyny i antytrombiny.</p> <p>W leczeniu VOD u dorosłych chorych i u dzieci najmocniej zalecane jest stosowanie defibrotynu (25 mg/kg/d); można też rozważyć użycie metyloprednizolonu, pamiętając o ryzyku wystąpienia lub nasilenia powikłań infekcyjnych. Nie należy stosować tkankowego aktywatora plazminogenu oraz N-acetylocysteiny.</p>
Zapalenie naczyń	Wielka Brytania	BSR/BHPR 2014	Pozytywna z ograniczeniami	<p>Zapalenie naczyń związane z obecnością przeciwciał przeciw cytoplazmie granulocytów (ang. <i>antineutrophil cytoplasmic antibodies, ANCA</i>)</p> <p><u>Indukcja remisji</u></p> <p>W indukcji remisji u pacjentów z ciężką postacią zapalenia naczyń związanych z przeciwciałami ANCA (w tym z ziarniniakowatością z zapaleniem naczyń (Wegenera) i mikroskopowym zapaleniem naczyń), z zagrożeniem wydolności narządów lub życia, zalecaną opcją jest terapia złożona z GSK w połączeniu z cyklofosfamidem i.v. lub rytuksymab.</p> <p>W indukcji remisji u pacjentów z ograniczoną postacią zapalenia naczyń związanych z przeciwciałami ANCA, u których nie doszło do uszkodzenia organów, można rozważyć stosowanie metotreksatu lub mykofenolan mofetylu.</p> <p><u>Leczenie podtrzymujące</u></p> <p>Po osiągnięciu remisji stosowanie cyklofosfamidu powinno zostać przerwane i zastąpione azatiopryną lub metotreksatem. W przypadku nieskuteczności lub nietolerancji azatiopryny lub metotreksatu możliwymi alternatywami są mykofenolan mofetylu lub leflunomid. Terapia podtrzymująca powinna trwać ≥24 miesiące.</p>

	Europa	EULAR 2009	Pozytywna z ograniczeniami	<p><u>Indukcja remisji</u> W indukcji remisji u pacjentów z zapaleniem małych lub średnich naczyń zalecaną opcją jest terapia złożona z GSK w połączeniu z cyklofosfamidem i.v. lub p.o. lub metotreksatem. Terapie alternatywne (konwencjonalne: mykofenolan mofetylu, 1,5- deoksypergualina lub biologiczne: globulina antytymocytowa, infliksymab, rytuksymab) powinny być rozważone u pacjentów z postępującą chorobą.</p> <p><u>Leczenie podtrzymujące</u> W leczeniu podtrzymującym zalecana jest terapia złożona z niskiej dawki GSK oraz azatiopryny, leflunomidu lub metotreksatu, kontynuowana przez ≥18 miesięcy.</p>
Neuropatia zapalna	Europa	EFNS/PNS 2010	Pozytywna	<p><u>Leczenie przewlekłej zapalnej poliradikuloneuropatii demielinizacyjnej (CIDP):</u> <u>Leczenie indukcyjne</u> - kortykosteroidy; - immunoglobuliny iv.; - plasmafereza (wymiana osocza).</p> <p><u>Leczenie podtrzymujące:</u> Jeśli leczenie pierwszego rzutu jest skuteczne, należy rozważyć kontynuację, aż do osiągnięcia maksymalnych korzyści, a następnie zmniejszać dawkę do momentu znalezienia najniższej skutecznej dawki podtrzymującej. 2. Jeśli odpowiedź jest niewystarczająca lub dawki podtrzymujące początkowego leczenia powodują negatywne efekty, należy zastosować inny lek pierwszej linii. W dalszej kolejności należy rozważyć terapię skojarzoną lub zastosowanie leków immunosupresyjnych lub immunomodulujących: - alemtuzumab; - azatiopryna; - cyklofosfamid; - cyklosporyna; - etanercept; - Interferon-α; - Interferon-β1a; - mykofenolan mofetylu; - metotreksat; - rytuksymab; - przeszczep komórek macierzystych (krwiotwórczych).</p>
Miopatia zapalna	USA	AAFP 2001	Rekomendacja nie odnosi się do stosowania mykofenolanu mofetylu	<p>Leczenie zapalenia skórno-mięśniowego (<i>dermatomyositis</i>): - doustny prednizon: należy rozważyć leczenie adjuwantowe w przypadku braku poprawy w ciągu trzech miesięcy; - metotreksat: stosowany jako leczenie adjuwantowe - cyklofosfamid: stosowany tylko w przypadku nawrotów</p>

AAP - American Academy of Pediatrics; **BCSH/BSBMT** - British Committee for Standards in Haematology/ British Society for Blood and Marrow Transplantation; **SCTC/CSRG** - Scleroderma Clinical Trials Consortium/Canadian Scleroderma Research Group; **EULAR** - European League Against Rheumatism; **ERA/EDTA** - European Renal Association/European Dialysis and Transplant Association; **AAP** - American Academy of Pediatrics; **BSR/BHPR** - British Society for Rheumatology/British Health Professionals in Rheumatology; **AAFP** - American Academy of Family Physicians; **EFNS/PNS** - European Federation of Neurological Societies/Peripheral Nerve Society

5. Wskazanie dowodów naukowych

5.1. Skuteczność praktyczna i kliniczna

5.1.1. Metodologia analizy klinicznej

Aktualizacja dowodów naukowych przedstawionych w raporcie AOTM-RK-434-12/2013

W celu identyfikacji opracowań pierwotnych i wtórnych dotyczących stosowania mykofenolanu mofetylu we wskazaniach pozarejestacyjnych: steroidozależny zespół nerczycowy; steroidooporny zespół nerczycowy; cyklosporynozależny zespół nerczycowy; nefropatia toczniowa; zapalenie naczyń; nefropatia IgA; toczeń rumieniowaty układowy; twardzina układowa; stan po przeszczepie kończyny, rogówki, tkanek lub komórek; neuropatia zapalna; miopatia zapalna, przeprowadzono wyszukiwanie w bazie Medline.

Przeszukanie wymienionej bazy przeprowadzono 11 stycznia 2016 r. Na potrzeby niniejszego opracowania korzystano ze strategii wyszukiwania zaprojektowanej przez analityków Agencji. Posługiwano się słowami kluczowymi ograniczającymi wyniki wyszukiwania względem populacji i interwencji, łącząc kwerendy odpowiednimi operatorami logicznymi Boole'a. Wyników wyszukiwania nie ograniczono natomiast względem ocenianych punktów końcowych oraz komparatorów. W trakcie przeszukiwania nie ograniczono przedziału czasowego. Wykorzystana strategia wyszukiwania znajduje się w załączniku 8.2 *Strategie wyszukiwania publikacji*.

W ramach wyszukiwania w bazie Medline uzyskano łącznie 728 wyników. Selekcję wyników wyszukiwania przeprowadziło niezależnie dwóch analityków. W przypadku wystąpienia niezgodności między analitykami prowadzono dyskusję do osiągnięcia konsensusu.

Prace prowadzono dwuetapowo, najpierw dokonano selekcji badań po tytułach i abstraktach, a następnie w oparciu o pełne teksty publikacji. Do przeglądu włączano publikacje, spełniające predefiniowane kryteria włączenia, przedstawione w tabeli poniżej, opublikowane w języku polskim i angielskim.

Do przeglądu systematycznego włączono dostępne badania o najwyższej wiarygodności, opublikowane po 2013 roku. W pierwszej kolejności do analizy włączano opracowania wtórne (przeglądy systematyczne z/bez metaanalizy). W przypadku braku badań o najwyższej wiarygodności do ramach analizy klinicznej włączono również badania RCT.

Tabela 3. Kryteria włączenia i wykluczenia badań do przeglądu na podstawie schematu PICOS.

	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Populacja	steroidozależny zespół nerczycowy; steroidooporny zespół nerczycowy; cyklosporynozależny zespół nerczycowy; nefropatia toczniowa; zapalenie naczyń; nefropatia IgA; toczeń rumieniowaty układowy; twardzina układowa; stan po przeszczepie kończyny, rogówki, tkanek lub komórek; neuropatia zapalna; miopatia zapalna	Inna niż zdefiniowana w kryterium włączenia.
Interwencja	Mykofenolan mofetylu	Inna niż zdefiniowana w kryterium włączenia.
Komparator	Dowolny	Inny niż zdefiniowana w kryterium włączenia.
Punkty końcowe	Odpowiedź na leczenie, nawrót choroby, ocena aktywności choroby, jakość życia, bezpieczeństwo	Inne niż zdefiniowana w kryterium włączenia (m. in. parametry laboratoryjne i biochemiczne).
Typ badań	Przeglądy systematyczne z/bez metaanalizy, RCT	Inne niż zdefiniowane w kryterium włączenia.
Inne	Publikacje dostępne w języku angielskim lub polskim, publikacje dostępne w pełnym tekście	Inne niż zdefiniowane w kryterium włączenia (m. in. abstrakty)

5.1.2. Wyniki

Do analizy klinicznej włączono 6 przeglądów systematycznych (Pego-Reigosa 2013, Tian 2015, Kharfan-Dabaja 2014, Hazlewood 2013, Walters 2015, Hahn 2015), oceniających zastosowanie MMF w leczeniu tocznia rumieniowatego, nefropatii toczniowej, stanie po przeszczepach oraz zapaleniu naczyń.

Ponadto włączono 1 badanie pierwotne - randomizowane badanie kliniczno - kontrolne z podwójnie ślepą próbą (Hogg 2015), porównujące zastosowanie MMF vs placebo w leczeniu pacjentów z nefropatią IgA.

W ramach dodatkowych dowodów naukowych przedstawiono retrospektywne badanie Lourdudoss 2014, oceniające zastosowanie MMF we wskazaniach pozarejestrycyjnych: toczeń rumieniowaty oraz zapalenie naczyń.

W ramach przeprowadzonej aktualizacji strategii wyszukiwania dowodów naukowych, odnaleziono ponadto badanie RCT Mok 2016, które nie były dostępne w wersji pełnotekstowej, przez co nie zostały uwzględnione w niniejszym raporcie.

Tabelaryczne zestawienie charakterystyki odnalezionych badań wraz z wynikami, przedstawiono w tabelach poniżej, w podziale na wskazania.

Badania wtórne

Tabela 4. Metodyka i wyniki przeglądu systematycznego włączonego do analizy

Przegląd systematyczny	Metodyka	PICOS	Wyniki i wnioski
Toczeń rumieniowaty (SLE)			
<p>Pego-Reigosa 2013</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Roche</p>	<p>Cel: analiza skuteczności i bezpieczeństwa niebiologicznych leków immunosupresyjnych w leczeniu układowego tocznia rumieniowatego (SLE) nie związanego z nerkami.</p> <p>Synteza wyników: jakościowa</p> <p>Wyszukiwanie: Medline, Embase, Cochrane (do października 2011)</p>	<p>Populacja: dorośli pacjenci z SLE</p> <p>Interwencja: niebiologiczne immunosupresanty (MMF, CYC, AZA, MTX, TAC, LEF, CSA)</p> <p>Komparator: placebo lub aktywny komparator</p> <p>Punkty końcowe: skuteczność, bezpieczeństwo</p> <p>Metodyka badań: włączano metaanalizy, przeglądy systematyczne, RCT, badania kohortowe.</p>	<p>Włączone badania:</p> <p>65 badań spełniło ustalone kryteria, w tym 11 badań RCT.</p> <p>8 publikacji dotyczyło MMF: 1 badanie RCT (Ginzler 2010), 7 badań kohortowych. Łącznie włączono 769 pacjentów.</p> <p>Komentarz autora:</p> <p>Jako uzasadnienie przeprowadzenia niniejszego przeglądu systematycznego wskazano niewielką liczbę dowodów naukowych dotyczących stosowania niebiologicznych leków immunosupresyjnych w leczeniu SLE z niezwiązanym z nerkami. Aktualnie, zdecydowana większość badań skupia się na różnych dostępnych metodach leczenia dla SLE z manifestacją nerkową, natomiast leczenie może nie być skuteczne dla wszystkich objawów SLE, ale może być skuteczne dla konkretnych przejawów tej choroby. Niebiologiczne leki immunosupresyjne są często stosowane w leczeniu off-label dla SLE nie związanego z nerkami, nawet gdy nie ma wyraźnych wskazań do ich stosowania w tej sytuacji.</p> <p>Wnioski autorów:</p> <p>Wyniki przeglądu wykazały, że cyklofosamid może być stosowany w ostrych przypadkach SLE o manifestacjach innych niż nerkowe, natomiast metotreksat może być leczeniem pierwszego rzutu w większości przypadków SLE o umiarkowanej aktywności.</p> <p>Dowody na skuteczność MMF w leczeniu SLE niezwiązanym z nerkami są ograniczone, ponieważ opierają się na badaniach o niskiej jakości i oraz na ocenie drugorzędowych punktów końcowych (niedotyczących nerek) w RCT zaprojektowanym do porównania MMF z CYC w leczeniu nefropatii toczniowej. Jednakże, pomimo tego, że leczenie indukcyjne nefropatii toczniowej ze stosowaniem dużych dawek GKS i dożylnym CYC lub MMF jest zalecane w praktyce klinicznej, te schematy nie są standardem leczenia chorych na SLE bez manifestacji nerkowej. Dlatego też wyników tych badań nie można ekstrapolować na pacjentów z SLE niezwiązanym z nerkami, którzy są zwykle leczeni mniej agresywnie.</p>
Nefropatia toczniowa			
<p>Tian 2015</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Queen Elizabeth II – Edward Dunlop Foundation Scholarships in Science and</p>	<p>Przegląd systematyczny badań z randomizacją (RCT) i metaanaliza sieciowa oceniająca wpływ terapii immunosupresyjnej na nefropatię</p>	<p>Populacja: Dorośli lub dzieci z nefropatią toczniową, uprzednio leczeni terapią immunosupresyjną w ramach indukcji (przynajmniej 6</p>	<p>Wyniki</p> <p>Do przeglądu włączono 6 RCT, łącznie 507 pacjentów, w tym: 4 RCT, w których w jednym z ramion podawano MMF (łącznie 221 pacjentów przyjmujących MMF). Iloraz szans [OR (95%CI)] rozwoju niewydolności nerek w okresie 2-3 lat wyniósł: 0,72 (0,11, 4,49) dla porównania AZA z CYC; 0,32 (0,04, 2,25) dla porównania CYC z MMF; 2,40 (0,22, 36,94) dla porównania CYC z MMF; 2,40 (0,22, 36,94) dla porównania monoterapii prednizonem z CYC oraz 0,45 (0,11, 1,48) dla</p>

Technology, at the University of Toronto.	<p>tocznią.</p> <p>Wyszukiwanie: Przeszukano bazy Medline, Embase i Cochrane z datą odcięcia 2012 rok.</p> <p><u>Okres obserwacji dla MME:</u> indukcja (do 6 mies.), podtrzymanie (12–36 mies).</p>	<p>mies.) i podtrzymania.</p> <p>Interwencja: Cyklofosfamid (CYC), azatiopryna (AZA), mykofenolan mofetylu (MMF), prednizon.</p> <p>Metodyka badań: Badania w których punktem końcowym była liczba pacjentów, u których rozwinęła się niewydolność nerek, określana jako stężenie kreatyniny w surowicy (SCR) >256 umol / l</p>	<p>porównania MMF z AZA.</p> <p>Prawdopodobieństwo (95%CI) rozwoju niewydolności nerek w okresie 2 lat dla każdego z leków wyniosło: 6% (0,7%, 24%) dla MMF, 12% (2%, 37%) dla AZA, 16% (5%, 33%) dla CYC i 31% (5%, 81%) dla prednizonu.</p> <p>Wnioski autorów: Pomimo, że wynik metaanalizy wskazuje na przewagę MMF nad AZA, CYC i prednizonem, dowody nie są jednoznaczne.</p>
Stan po przeszczepach			
<p>Kharfan-Dabaja 2014</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Roche</p>	<p>Cel: <u>Główny cel:</u> ocena działania MMF vs MTX w celu zapobiegania ostrej GVHD u osób poddawanych allo-HCT.</p> <p><u>Cele drugorzędowe:</u> ocena działania MMF vs MTX w ramach całkowitego przeżycia, zapobiegania przewlekłej GVHD, częstości nawrotów, AE związanych z leczeniem, śmiertelność, braku nawrotów i jakości życia</p> <p>Synteza wyników: jakościowa</p> <p>Wyszukiwanie: Medline, Embase, Cochrane (do marca 2014)</p>	<p>Populacja: Pacjenci poddani allo-HSCT</p> <p>Interwencja i komparator: MMF i MTX</p> <p>Punkty końcowe: długość przeżycia, częstość wystąpienia GVHD, nawrót choroby, śmierć związana z leczeniem</p> <p>Metodyka badań: RCT</p>	<p>Włączone badania: 3 RCT (Keihl 2002, Bolwell 2004, Perkins 2010). Łącznie włączono 177 pacjentów.</p> <p>Wyniki: Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy MMF a MTX w ocenie częstości występowania ostrych przypadków GVHD, przeżycia całkowitego, mediany dni do wszczepienia neutrofilów, śmiertelności nie związanej z nawrotami oraz incydentów chronicznego GVHD.</p> <p>Wykazano istotną statystycznie poprawę w zakresie czasu do wszczepienia płytek u pacjentów stosujących MMF w porównaniu do MTX. Ponadto, MMF w porównaniu z MTX, powodował istotne statystycznie zmniejszenie częstości występowania zapalenia błony śluzowej, stosowania żywienia pozajelitowego i leków przeciwbólowych. Żaden z analizowanych w badaniach punktów końcowych nie był związany z jakością życia</p> <p>Jakość powyższych dowodów naukowych oceniono jako niską.</p> <p>Wnioski autorów: Podsumowując, mykofenolan mofetylu i metotreksat są dopuszczalne w zapobieganiu GVHD. Mykofenolan mofetylu, wydaje się być jednak związany z mniejszą częstością występowania poważnych zdarzeń niepożądanych, takich jak zapalenie błony śluzowej i związanych z leczeniem wspomagającym.</p>
Zapalenie naczyń			
<p>Hazlewood 2013</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> <u>Źródło finansowania:</u> Brak danych</p>	<p>Cel: ocena skuteczności leczenia nie biologicznego w utrzymaniu remisji w zapaleniu naczyń związanym z przeciwciałami przeciwko cytoplazmie neutrofilów</p>	<p>Populacja: dorośli pacjenci z mikroskopowym zapaleniem naczyń lub ziarniakowatością z zapaleniem naczyń (Wegenera)</p> <p>Interwencja i komparator: porównanie</p>	<p>Włączone badania: 3 badania RCT zostały włączone do metaanalizy. Badania porównywały LEF vs. MTX [Metzler, 2007], MTX vs. AZA (WEGENT) [Pagnoux, 2008] i AZA vs. MMF (IMPROVE) [Hiemstra, 2010].</p> <p>Wyniki: Efektywność leczenia MMF była najniższa w stosunku do terapii LEF, AZA, MTX, pomimo braku istotności statystycznej. Terapia LEF była bardziej efektywna w stosunku do AZA (HR 0,43 [95%</p>

	<p>Synteza wyników: jakościowa i ilościowa</p> <p>Wyszukiwanie: Medline, Embase, Cochrane (od 2007 do sierpień 2012)</p>	<p>leflunomidu, azatiopryną, methotrexatu i MMF</p> <p>Punkty końcowe: całkowita lub częściowa remisja</p>	<p>CrI : 0.14-1.3]) i MTX (HR 0,47 [95% CrI : 0.18-1.2]), pomimo braku istotności statystycznej. Metaanaliza wykazała, że istnieje 90% prawdopodobieństwo, że LEF jest najlepszą terapią.</p> <p>Wnioski:</p> <p>Na podstawie dowodów pośrednich stwierdzono, że LEF jest skuteczny w podtrzymywaniu remisji u pacjentów z mikroskopowym zapaleniem naczyń lub z ziarniniakowością z zapaleniem naczyń (Wegenera).</p>
<p>Walters 2015</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Brak danych</p>	<p>Cel: ocena terapii indukcyjnej i podtrzymującej zapalenia naczyń nerkowych.</p> <p>Wyszukiwanie: z datą odcięcia do roku 2015</p>	<p>Populacja: Pacjenci z zapaleniem naczyń nerkowych.</p>	<p>Wyniki</p> <p>Do przeglądu włączono 31 badań (łącznie 2 217 pacjentów). 22 badania dotyczyły terapii indukcyjnej, w 9 badaniach oceniano leczenie podtrzymujące. W 8 badaniach oceniano lecniczą wymianę osocza w ramach indukcji remisji. W 4 badaniach oceniano cyklofosfamid. W 10 badaniach porównywano inne terapie, w tym rytuksymab, mykofenolan i immunoglobuliny podawane dożylnie (IVIg). Leczenie podtrzymujące oceniano w 9 badaniach, w których porównywano azatioprynę, mykofenolan, leflunomid i metotreksat.</p> <p>Mykofenolan jest prawdopodobnie bardziej skuteczny niż cyklofosfamid w indukcji remisji po 6 miesiącach (3 badania; 217 uczestników; [RR=1,17(95%CI:1,02;1,35); I²=4%), ale w porównaniu z azatiopryną doprowadzał w krótkim czasie do nawrotów (1 badanie; 156 uczestników; [RR=1,47(95%CI:1,04; 2,09)]. Mykofenolan, metotreksat i leflunomid stanowią potencjalne technologie alternatywne w leczeniu podtrzymującym pacjentów z zapaleniem naczyń nerkowych.</p>
<p>Hahn 2015</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Brak danych</p>	<p>Cel: ocena interwencji stosowanych z celu zapobiegania i leczenia chorób nerek u pacjentów z chorobą Henocha-Schönleina</p> <p>Wyszukiwanie: Baza Cochrane (do lipca 2015)</p>	<p>Populacja: Pacjenci w każdym wieku z HSP z lub bez objawów choroby nerek</p> <p>Metodyka badań: Badania RCT porównujące interwencje stosowane w zapobieganiu lub leczeniu choroby nerek w HSP porównaniu z placebo, brakiem leczenia lub z innymi preparatami</p>	<p>Włączone badania:</p> <p>13 badań RCT, w tym badanie Fuentes 2010 porównujące AZA + prednizon vs MMF vs prednizon u dzieci z HSP.</p> <p>Wyniki:</p> <p>Nie stwierdzono istotnych statystycznie pomiędzy porównywanymi grupami w remisji białkomoczu oraz w zakresie poprawy parametrów histologicznych nerek.</p> <p>Wnioski:</p> <p>Z powodu małej liczby pacjentów i zdarzeń prowadzących do braku precyzji w wynikach, nie jest jasne, czy cyklosporyna i mykofenolan mofetylu są efektywne w leczeniu dzieci z HSP i ciężkimi chorobami nerek.</p>

Badania pierwotne

Tabela 5. Badania dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa mykofenolanu mofetylu w populacji pacjentów z nefropatią IgA

Badanie	Metodyka	Populacja	Wyniki
Nefropatia IgA			
<p>Hogg 2015</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Roche Laboratories Inc</p>	<p>Badanie: podwójnie zaślepienie badanie RCT, wieloośrodkowe</p> <p>Interwencja: Lisinopril (losartan) wraz z kwasami omega-3 (Omacor [Pronova Biocare]) były podawane 94 pacjentom przez 3 miesiące, następnie 52 pacjentów z wskaźn kiem białka do kreatyniny</p>	<p>Kryteria włączenia: wiek od 7 do 70lat, nefropatia IgA potwierdzona biopsją nerki z badaniem immunofluorescencyjnym, UPCr ≥ 0.6 g/g (mężczyźni) bądź ≥0.8 g/g (kobiety), współczynnik filtracji kłębuszkowej (GFR) ≥50 mL/min/1.73 m² (or≥40 mL/min/1.73 m² u osób otrzymujących ACE inh bitor lub blokery receptora angiotensyny</p>	<p>Wyniki:</p> <p>Żaden z pacjentów z grupy leczonej MMF czy placebo nie osiągnął całkowitej remisji (UPCR , 0.2 g/g) po 6 bądź 12 miesiącach terapii. Leczenie MMF nie wpłynęło znacząco na zmiany średniego UPCR po 6 i 12 miesiącach leczenia. Częściową remisję zaobserwowano u 5 z 22 pacjentów (23%) w grupie MMF i u 3 z 22 pacjentów (14%) w grupie placebo. Tyko 2 pacjentów którzy ukończyli 12 miesięczną terapię MMF utrzymało częściową remisję. Spadek eGFR w grupie leczonej MMF był większy niż w grupie otrzymującej placebo w 6 miesiącu terapii (P</p>

Badanie	Metodyka	Populacja	Wyniki
Nefropatia IgA			
	<p>UPCRs \geq 0.6 g/g (mężczyźni) i UPCR \geq 0.8 g/g (kobiety) byli losowo przypisani do grupy placebo bądź MMF (25 do 36 mg/kg/dzień) przez 12 miesięcy</p> <p><u>Okres obserwacji:</u> 12 miesięcy</p>	<p><u>Kryteria wyłączenia:</u> systemowy toczeń rumieniowaty, choroba Schönleina-Henocha, przewlekła choroba wątroby lub zapalenie wątroby, choroby żołądkowo-jelitowe, HIV, infekcje systemowe, liczba neutrofilii większa niż 2,000/mL, hematokryt \geq 28%, znane przeciwwskazania do stosowania MMF, Omacor bądź lisinopril, inne choroby systemowe ważnych narządów, bądź nowotwory, aktualne lub wcześniejsze leczenie MMF lub azatiopryną, ciąża, karmienie piersią.</p> <p><u>Liczba pacjentów:</u> 52 osoby (w tym dzieci, nastolatki i osoby dorosłe)</p>	<p>= 0.03). Różnica tej nie zaobserwowano u 28 pacjentów, którzy kontynuowali terapię przez kolejne 6 miesięcy w tym u 17 pacjentów, którzy ukończyli badanie.</p> <p>Bezpieczeństwo: MMF terapia ogólnie było dobrze tolerowana. Raportowano 2 poważne AEs, czerniaka złośliwego u pacjenta w grupie placebo i trwałe obrażenia w jamie brzusznej spowodowane wypadkiem drogowym u pacjenta leczonego MMF. Najczęściej raportowanymi zdarzeniami niepożądanymi były nudności (MMF, 8.7%; placebo, 3.7%). Jeden z pacjentów w grupie leczonej MMF wycofał się z badania.</p> <p>Wnioski: Wyniki wykazują, że leczenie MMF u pacjentów z nefropatią IgA nie powoduje obniżenia białkomoczu.</p>

Dodatkowe dowody naukowe

Tabela 6. Badanie dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa mykofenolanu mofetylu we wskazaniach pozarejestacyjnych: toczeń rumieniowaty oraz zapalenie naczyń

Badanie	Metodyka	Populacja	Wyniki
Toczeń rumieniowaty oraz zapalenie naczyń			
Lourdudoss 2014	<p><u>Badanie:</u> retrospektywne</p> <p><u>Cel:</u> ocena zastosowania klinicznego i wyników leczenia MMF u pacjentów z układowym toczeniem rumieniowatym (SLE) i układowym zapaleniem naczyń.</p> <p><u>Interwencja:</u> Terapia MMF i glikokortykosteroidami</p> <p>Efekt leczenia MMF zostały ocenione po jednym, trzech, sześciu i 12 miesiącach</p> <p><u>Okres obserwacji:</u> 12 miesięcy</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u> zdiagnozowany SLE lub układowe zapalenie naczyń, trwające lub uprzednie leczenie MMF.</p> <p><u>Kryteria wyłączenia:</u> brak</p> <p><u>Liczba pacjentów:</u> 1103 pacjentów w tym 648 z SLE i 455 z układowym zapaleniem naczyń.</p>	<p>Wyniki: Terapia MMF powodowała znaczące zmniejszenie dawki przyjmowanych glikokortykosteroidów przez pacjentów (21.7 mg/dzień do 8.3 mg/dzień) w 12 miesiącu terapii ($p < 0.05$). 46% pacjentów dobrze reagowało na terapię MMF (kliniczna poprawa stanu choroby i brak AEs) mierzonych po 12 miesiącach terapii.</p> <p>Bezpieczeństwo: Najczęstszymi działaniami niepożądanymi (AES) prowadzące do przerwania terapii były efekty uboczne ze strony przewodu pokarmowego (40%), i ogólne efekty uboczne (30%).</p> <p>Wnioski: Wyniki analizy sugerują, że 40% pacjentów pozostawało na długotrwałym leczeniu MMF. Terapia MMF wydaje się być skutecznym leczeniem.</p>

5.2. Bezpieczeństwo stosowania

Informacje o bezpieczeństwie na podstawie ChPL (Mycophenolas mofetil)

Informacje o bezpieczeństwie stosowania Mycophenolas mofetil pochodzą ze wszystkich dostępnych ChPL.

o **Działania niepożądane**

W tabeli poniżej wymieniono działania niepożądane, przedstawione według klasyfikacji układów i narządów MedDRA i ich kategorii częstości występowania.

Działania niepożądane, prawdopodobnie lub możliwie związane ze stosowaniem mykofenolanu mofetylu, opisywane u chorych leczonych mykofenolanem mofetylu w skojarzeniu z cyklosporyną oraz kortykosteroidami.

Tabela 7. Działania niepożądane na podstawie ChPL

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Częstość występowania	Działania niepożądane
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Bardzo często	Posocznica, kandydoza przewodu pokarmowego, zakażenie dróg moczowych, zakażenie wirusem opryszczki zwykłej, półpasiec
	Często	Zapalenie płuc, grypa, zakażenie dróg oddechowych, moniliaza układu oddechowego, zakażenie przewodu pokarmowego, kandydoza, zapalenie przewodu pokarmowego, zakażenia, zapalenie oskrzeli, zapalenie gardła, zapalenie zatok, grzybicze zakażenie skóry, kandydoza skóry, kandydoza pochwy, zapalenie błony śluzowej nosa
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Bardzo często	Leukopenia, małopłytkowość, niedokrwistość
	Często	Pancytopenia, leukocytoza
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Często	Kwasica, hiperkaliemia, hipokaliemia, hiperglikemia, hipomagnezemia, hipokalcemia, hipercholesterolemia, hiperlipidemia, hipofosfatemia, hiperurykemia, dna moczanowa, jądłowstręt
Zaburzenia psychiczne	Często	Pobudzenie, stan splątania, depresja, lęk, zaburzenia myślenia, bezsenność
Zaburzenia układu nerwowego	Często	Drgawki, zwiększone napięcie mięśniowe, drżenie, senność, zespół miasteniczny, zawroty głowy, bóle głowy, parestezje, zaburzenia smaku
Zaburzenia serca	Często	Tachykardia
Zaburzenia naczyniowe	Często	Niedociśnienie tętnicze, nadciśnienie tętnicze, rozszerzenie naczyń
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Często	Wysięk opłucnowy, duszność, kaszel
Zaburzenia żołądka i jelit	Bardzo często	Bardzo często
	Często	Krwawienie z przewodu pokarmowego, zapalenie otrzewnej, niedrożność jelit, zapalenie okrężnicy, wrzód żołądka, wrzód dwunastnicy, zapalenie błony śluzowej żołądka, zapalenie błony śluzowej przełyku, zapalenie jamy ustnej, zaparcie, niestrawność, wzdęcie, odbijania
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Często	Zapalenie wątroby, żółtaczką, hiperbilirubinemia
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Często	Bóle stawów
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Często	Zaburzenia czynności nerek
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Często	Obrzęki, gorączka, dreszcze, bóle, złe samopoczucie, osłabienie
Badania diagnostyczne	Często	Zwiększona aktywność enzymów wątrobowych, zwiększone stężenie kreatyniny we krwi, zwiększona aktywność dehydrogenazy mleczanowej, zwiększone stężenie mocznika, zwiększona aktywność fosfatazy zasadowej, zmniejszenie masy ciała

Zródło: ChPL Mycophenolates mofetil

o **Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania**

U pacjentów, u których stosuje się leczenie immunosupresyjne w postaci terapii skojarzonej, w tym produktem Mycophenolate mofetil zwiększone jest ryzyko rozwoju chłoniaków i innych nowotworów złośliwych, szczególnie skóry. Ryzyko wystąpienia choroby nowotworowej wydaje się być bardziej związane z intensywnością i czasem trwania immunosupresji niż z podawaniem określonego leku. Głównym

zaleceniem służącym zmniejszeniu ryzyka wystąpienia raka skóry jest ograniczenie narażenia skóry na działanie promieni słonecznych i ultrafioletowych (UV) przez stosowanie odzieży ochronnej oraz filtrów przeciwsłonecznych o wysokim wskaźniku ochrony.

Pacjenci, którzy stosują mykofenolan mofetylu powinni być poinformowani o konieczności natychmiastowego zgłoszenia jakichkolwiek objawów zakażenia, niespodziewanego wystąpienia siniaków, krwawienia lub innych objawów zaburzenia czynności szpiku. Dodatkowe dane o bezpieczeństwie.

U pacjentów leczonych immunosupresyjnie, w tym produktem Mycophenolate mofetil, występuje zwiększone ryzyko zakażeń oportunistycznych (bakteryjnych, grzybiczych, wirusowych i pierwotniakowych), zakażeń zakończonych zgonem oraz posocznicy. Te zakażenia obejmują reaktywacje latentnych zakażeń wirusowych, takich jak reaktywacja wirusowego zapalenia wątroby typu B lub C oraz zakażeń wywołanych przez poliomawirusy (nefropatia związana z zakażeniem wirusem BK oraz postępująca wielogniskowa leukoencefalopatia (PML) związana z zakażeniem wirusem JC). Zgłaszano przypadki reaktywacji wirusowego zapalenia wątroby typu B lub C u będących nosicielami pacjentów leczonych lekami immunosupresyjnymi. Wymienione powyżej zakażenia są często związane z dużym całkowitym obciążeniem immunosupresyjnym i mogą prowadzić do ciężkich lub zagrażających życiu stanów, które lekarz powinien uwzględnić w diagnostyce różnicowej u pacjentów leczonych immunosupresyjnie, u których stwierdzono pogorszenie czynności nerek lub objawy neurologiczne.

Zgłaszano przypadki hipogammaglobulinemii w związku z nawracającymi zakażeniami u pacjentów otrzymujących mykofenolan mofetylu w skojarzeniu z innymi lekami immunosupresyjnymi. W niektórych z tych przypadków zmiana mykofenolanu mofetylu na inny lek immunosupresyjny powodowała powrót stężenia przeciwciał IgG w surowicy krwi do wartości prawidłowych. U pacjentów przyjmujących mykofenolan mofetylu, u których wystąpiły nawracające zakażenia należy oznaczać stężenie immunoglobulin. W przypadkach trwałej, klinicznie istotnej hipogammaglobulinemii należy rozważyć odpowiednie badania kliniczne biorąc pod uwagę silne działanie cytostatyczne mykofenolanu mofetylu na limfocyty T i B.

Opublikowano przypadki rozstrzenia oskrzeli u dorosłych i dzieci otrzymujących mykofenolan mofetylu w skojarzeniu z innymi lekami immunosupresyjnymi. W niektórych z tych przypadków zmiana mykofenolanu mofetylu na inny lek immunosupresyjny spowodowała poprawę objawów ze strony układu oddechowego. Ryzyko rozstrzenia oskrzeli może być powiązane z hipogammaglobulinemią lub bezpośrednim wpływem na płuca. Zgłaszano również pojedyncze przypadki choroby śródmiąższowej płuc i włóknienia płuc, niektóre z nich były śmiertelne. Zaleca się, aby pacjenci, u których wystąpią utrzymujące się objawy ze strony płuc, takie jak kaszel i duszność, zostali zbadani.

Pacjentów stosujących mykofenolan mofetylu należy monitorować w kierunku neutropenii, która może być związana ze stosowaniem samego mykofenolanu mofetylu, innych leków, zakażeniami wirusowymi lub wynikać ze współistnienia tych czynników. Pacjenci leczeni mykofenolanem mofetylu w pierwszym miesiącu powinni mieć wykonywane pełne badanie morfologiczne krwi raz w tygodniu, dwa razy w miesiącu w drugim i trzecim miesiącu leczenia, a następnie raz w miesiącu, aż do końca pierwszego roku terapii. W razie wystąpienia neutropenii (bezwzględna liczba granulocytów obojętnochłonnych $< 1,3 \times 10^3/\mu\text{l}$), może być właściwe przerwanie bądź całkowite zaprzestanie podawania mykofenolanu mofetylu.

Stwierdzano przypadki wybiórczej aplazji czerwonokrwinkowej (PRCA) u pacjentów leczonych mykofenolanem mofetylu w skojarzeniu z innymi lekami immunosupresyjnymi. Nie wiadomo w jaki sposób mykofenolan mofetylu wywołuje PRCA. Zmniejszenie dawki lub przerwanie leczenia produktem Mycophenolate mofetil może prowadzić do ustąpienia PRCA. Decyzję o zmianach w leczeniu produktem Mycophenolate mofetil należy podjąć dokładnie obserwując biorców przeszczepu, aby zminimalizować ryzyko odrzucenia organu.

Pacjentów należy poinformować o możliwości zmniejszonej skuteczności szczepień podczas leczenia mykofenolanem mofetylu oraz, że należy unikać stosowania żywych atenuowanych szczepionek. Szczepienie przeciwko wirusowi grypy może być korzystne. Lekarz powinien wziąć pod uwagę krajowe zalecenia dotyczące szczepień przeciwko wirusowi grypy.

Stosowanie mykofenolanu mofetylu było związane ze zwiększoną częstością zdarzeń niepożądanych ze strony przewodu pokarmowego, w tym niezbyt częstych przypadków owrzodzeń, krwawień i perforacji. Dlatego u pacjentów z czynnym, nasilonym procesem chorobowym przewodu pokarmowego, mykofenolan mofetylu powinien być stosowany ze szczególną ostrożnością.

Mykofenolan mofetylu jest inhibitorem IMPDH (dehydrogenazy inozynomonofosforanu). Na podstawie teoretycznych przesłanek należy unikać stosowania produktu u pacjentów z rzadko występującym, dziedzicznym niedoborem fosforybozylotransferazy hipoksantynowo-guaninowej (HPRT), czyli w zespole Lesch-Nyhana lub Kelley-Seegmüllera.

Zaleca się, aby nie podawać jednocześnie mykofenolanu mofetylu i azatiopryny, gdyż nie prowadzono badań dotyczących jednoczesnego stosowania tych leków.

Należy zachować ostrożność w wypadku zmiany stosowanego leczenia skojarzonego ze schematów zawierających lek immunosupresyjny, który ma wpływ na krążenie jelitowo-wątrobowe MPA, np. z cyklosporyny na inne produkty pozbawione tego wpływu np. syrolimus, belatacept, lub odwrotnie, ponieważ może to zmienić ogólnoustrojowe stężenie MPA. Produkty lecznicze z innych grup, które mają wpływ na krążenie jelitowo-wątrobowe MPA, np. cholestyramina, należy stosować z ostrożnością, gdyż mogą one zmniejszyć stężenie MPA w osoczu oraz skuteczność produktu Mycophenolate mofetil.

Nie określono stosunku ryzyka do korzyści dla jednoczesnego stosowania mykofenolanu mofetylu i takrolimusu lub syrolimusu.

- o W celu uzupełnienia bezpieczeństwa zostały przeszukane strony urzędów zajmujących się nadzorem i monitorowaniem bezpieczeństwa produktów leczniczych, takich jak: EMA, FDA czy URPL. Poniżej przedstawiono aktualizacje danych zgłoszonych dla preparatu CellCept (mykofenolan mofetylu) (od sierpnia 2013 do stycznia 2016).

EMA

Zgodnie z danymi raportowanymi do EMA potwierdzone zostało teratogenne działanie mykofenolan mofetylu związane ze zwiększoną ilością spontanicznych poronień i pojawieniem się wad wrodzonych u płodu w porównaniu z innymi lekami immunosupresyjnymi. EMA rekomenduje, aby nie stosować mykofenolan mofetylu w okresie ciąży, chyba że brakuje alternatywnego leku, który mógłby być zastosowany, aby zapobiec odrzuceniu przeszczepu. Przed zastosowaniem leku ciąża powinna być wykluczona za pomocą testu z surowicy lub moczu.

URPL

Na stronach URPL odnaleziono informację, że Mykofenolan jest silną substancją teratogenną, która w przypadku stosowania w czasie ciąży zwiększa ryzyko wystąpienia przypadków samoistnego poronienia i wad wrodzonych płodu. Ponadto URPL informuje o zagrożeniach dotyczących wystąpienia hipogammaglobulinemii i rozstrzeni oskrzeli u osób stosujących mykofenolan mofetylu.

Nie odnaleziono dodatkowych informacji aniżeli te zawarte w raporcie nr AOTMiT-OT-434-3/2013 na stronach FDA.

W odniesieniu do innych zagadnień dotyczących bezpieczeństwa – patrz raport nr AOTMiT-OT-434-3/2013.

6. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców

6.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce

Aktualny stan finansowania rozważanych produktów leczniczych zawierających mykofenolan mofetylu ze środków publicznych w Polsce w ramach obowiązującego Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 23 grudnia 2015 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych aktualnego na dzień 1 stycznia 2016 r. (Dz. Urz. Min. Zdr. 2015.86).

Tabela 8. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 23 grudnia 2015 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 stycznia 2016 r.

Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detal.	Limit finan.	Dopłata świadczeniobiorcy	Poziom odp.
Mycophenolas mofetil									
CellCept, tabl., 500 mg	50 szt.	59099907 07515	134.0, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - leki	216	226,8	244,97	244,97	3,2	ryczałt
CellCept, kaps. twarde, 250 mg	100 szt.	59099907 07614		216	226,8	244,97	244,97	3,2	
CellCept, proszek do sporządzania zawiesiny doustnej,	110 g (175 ml)	59099909 80918		302,34	317,46	337,9	337,9	3,2	

1 g/5 ml			immunosu presyjne - kwas mykofenol owy i jego pochodne						
Mycophenolate Mofetil Accord, tabl. powl., 500 mg	50 szt.	59099907 50993		108	113,4	131,57	131,57	3,2	
Mycophenolate Mofetil Accord, kaps. twarde, 250 mg	100 szt.	59099907 54472		108	113,4	131,57	131,57	3,2	
Mycophenolate mofetil Apotex, kaps. twarde, 250 mg	100 szt. (10 blisť. po 10 szt.)	59099907 18375		264,6	277,83	296	244,97	54,23	
Mycophenolate mofetil Apotex, tabl. powl., 500 mg	50 szt. (5 blisť. po 10 szt.)	59099907 18405		264,6	277,83	296	244,97	54,23	
Mycophenolate mofetil Sandoz 500, tabl. powl., 500 mg	50 tabl. (5 blisť. po 10 szt.)	59099907 15268		140,4	147,42	165,59	165,59	3,2	
Mycophenolate mofetil Stada, kaps., 250 mg	100 kaps.	59099908 07703		137,16	144,02	162,19	162,19	3,2	
Mycophenolate mofetil Stada, tabl. powl., 500 mg	50 tabl.	59099908 07741		137,16	144,02	162,19	162,19	3,2	
Myfenax, kaps. twarde, 250 mg	100 kaps.	59099906 38185		214,92	225,67	243,84	243,84	3,2	
Myfenax, tabl. powl., 500 mg	50 tabl.	59099906 38208		214,92	225,67	243,84	243,84	3,2	

6.2. Wydatki na finansowanie ocenianej technologii ze środków publicznych w Polsce

Dnia 15.01.2016 r., pismem znak DGL.036.4.2016 W.01057.MB, NFZ przekazał dane dotyczące refundacji w związku z wykonywanym zleceniem. Przekazane przez Fundusz dane nie odnosiły się do substancji czynnej będącej przedmiotem niniejszego opracowania.

Ze względu na brak danych nie możliwe było oszacowanie wpływu na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców.

7. Podsumowanie

Problem decyzyjny

Zlecenie dotyczy oceny zasadności dalszego finansowania ze środków publicznych leków zawierających substancję czynną **mykofenolan mofetylu** we wskazaniach pozarejestacyjnych: **steroidozależny zespół nerczycowy; steroidooporny zespół nerczycowy; cyklosporynozależny zespół nerczycowy; nefropatia toczniowa; zapalenie naczyń; nefropatia IgA; toczeń rumieniowaty układowy; twardzina układowa; stan po przeszczepie kończyny, rogówki, tkanek lub komórek; neuropatia zapalna; miopatia zapalna**. Zlecenie zostało przekazane na podstawie art. 31n pkt 5 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2015 r., poz. 581, z późn. zm.).

Problem zdrowotny

Opis problemów zdrowotnych dotyczących wskazań: steroidozależny zespół nerczycowy; cyklosporynozależny zespół nerczycowy; nefropatia toczniowa; zapalenie naczyń; nefropatia IgA; toczeń rumieniowaty układowy; twardzina układowa; stan po przeszczepie kończyny, rogówki, tkanek lub komórek; neuropatia zapalna; miopatia zapalna przedstawiono w raporcie nr AOTMiT-OT-434-3/2013

Oceniana technologia medyczna - mykofenolan mofetylu

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.

Na rynku polskim refundowanych jest 6 preparatów zawierających mykofenolan mofetylu: CellCept, Mycophenolate Mofetil Accord, Mycophenolate mofetil Apotex, Mycophenolate mofetil Sandoz 500, Mycophenolate mofetil Stada, Myfenax.

Wskazania zarejestrowane zgodnie z ChPL to: mykofenolan mofetylu w skojarzeniu z cyklosporyną i kortykosteroidami w profilaktyce ostrego odrzucania przeszczepów u biorców allogenicznych przeszczepów nerek, serca lub wątroby.

Zgodnie z aktualnym na dzień przekazania opracowania Obwieszczeniem MZ, mykofenolan mofetylu jest refundowany w stanach po przeszczepie narządu unaczynionego bądź szpiku oraz w następujących wskazaniach pozarejestacyjnych: steroidozależny zespół nerczycowy; steroidooporny zespół nerczycowy; cyklosporynozależny zespół nerczycowy; nefropatia toczniowa; zapalenie naczyń; nefropatia IgA; toczeń rumieniowaty układowy; twardzina układowa; stan po przeszczepie kończyny, rogówki, tkanek lub komórek; neuropatia zapalna; miopatia zapalna; choroby autoimmunizacyjne u pacjentów z niedoborami odporności; cytopenie w przebiegu autoimmunizacyjnego zespołu limfoproliferacyjnego

Wyniki analizy klinicznej

Do analizy klinicznej włączono 6 przeglądów systematycznych (Pego-Reigosa 2013, Tian 2015, Kharfan-Dabaja 2014, Hazlewood 2013, Walters 2015, Hahn 2015) oceniających zastosowanie MMF w leczeniu tocznia rumieniowatego, nefropatii toczniowej, stanie po przeszczepach oraz zapaleniu naczyń. Ponadto włączono 1 badanie pierwotne - randomizowane badanie kliniczno - kontrolne z podwójnie ślepą próbą (Hogg 2015), porównujące zastosowanie MMF vs placebo w leczeniu pacjentów z nefropatią IgA. W ramach dodatkowych dowodów naukowych przedstawiono retrospektywne badanie Lourdudoss 2014, oceniające zastosowanie MMF we wskazaniach pozarejestacyjnych: toczeń rumieniowaty oraz zapalenie naczyń.

- Nefropatia IgA

Hogg 2015 (podwójnie zaślepienie badanie RCT)

Żaden z pacjentów z grupy leczonej MMF czy placebo nie osiągnął całkowitej remisji (UPCR, 0,2 g/g) po 6 bądź 12 miesiącach terapii. Leczenie MMF nie wpłynęło znacząco na zmiany średniego UPCR po 6 i 12 miesiącach leczenia. Częściową remisję zaobserwowano u 5 z 22 pacjentów (23%) w grupie MMF i u 3 z 22 pacjentów (14%) w grupie placebo. Tylko 2 pacjentów którzy ukończyli 12 miesięczną terapię MMF utrzymało częściową remisję. Spadek eGFR w grupie leczonej MMF był większy niż w grupie otrzymującej placebo w 6 miesiącu terapii (P = 0.03).

MMF terapia ogólnie było dobrze tolerowana. Wyniki wykazują, że leczenie MMF u pacjentów z nefropatią IgA nie wpływa na obniżenie białkomoczu.

- Zapalenie naczyń związane z przeciwciałami przeciwko cytoplazmie neutrofilów

Hazlewood 2013 (Metaanaliza)

Efektywność leczenia MMF była najniższa w stosunku do terapii LEF, AZA, MTX, pomimo braku istotności statystycznej. Terapia LEF była bardziej efektywna w stosunku do AZA (HR 0,43 [95% CrI : 0.14-1.3]) i MTX (HR 0,47 [95% CrI : 0.18-1.2]), pomimo braku istotności statystycznej. Metaanaliza wykazała, że istnieje 90% prawdopodobieństwo, że LEF jest najlepszą terapią.

Na podstawie dowodów pośrednich stwierdzono, że LEF jest skuteczny w podtrzymywaniu remisji u pacjentów z mikroskopowym zapaleniem naczyń lub z ziarniniakowatością z zapaleniem naczyń (Wegenera).

- Toczeń rumieniowaty (SLE)

Pego-Reigosa 2013 (przegląd systematyczny)

Do przeglądu włączono 65 badań, w tym 8 publikacji dotyczących MMF: 1 badanie RCT (Ginzler 2010), 7 badań kohortowych. Łącznie włączono 769 pacjentów.

Dowody na skuteczność MMF w leczeniu SLE niezwiązanym z nerkami są ograniczone, ponieważ opierają się na badaniach o niskiej jakości i oraz na ocenie drugorzędowych punktów końcowych (niedotyczących nerek) w RCT zaprojektowanym do porównania MMF z CYC w leczeniu nefropatii toczniowej. Jednakże, pomimo tego, że leczenie indukcyjne nefropatii toczniowej ze stosowaniem dużych dawek GKS i dożylnym CYC lub MMF jest zalecane w praktyce klinicznej, te schematy nie są standardem leczenia chorych na SLE bez manifestacji nerkowej. Dlatego też wyników tych badań nie można ekstrapolować na pacjentów z SLE niezwiązanym z nerkami, którzy są zwykle leczeni mniej agresywnie.

- Toczenień rumieniowaty\ zapalenie naczyń

Lourdudoss 2014 (badanie retrospektywne)

Terapii MMF powodowała znaczące zmniejszenie dawki przyjmowanych glikokortykosteroidów przez pacjentów (21.7 mg/dzień do 8.3 mg/dzień) w 12 miesiącu terapii ($p < 0.05$). 46% pacjentów dobrze reagowało na terapię MMF (kliniczna poprawa stanu choroby i brak AEs) mierzonych po 12 miesiącach terapii. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi (AES) prowadzące do przerwania terapii były efekty uboczne ze strony przewodu pokarmowego (40 %), i ogólne efekty uboczne (30 %).

Wyniki analizy sugerują, że 40 % pacjentów pozostawało na długotrwałym leczeniu MMF. Terapia MMF wydaje się być skutecznym leczeniem.

- Nefropatia toczniowa

Tian 2015 (przegląd systematyczny)

Iloraz szans [OR (95%CI)] rozwoju niewydolności nerek w okresie 2-3 lat wyniósł: 0,32 (0,04, 2,25) dla porównania CYC z MMF oraz 0,45 (0,11, 1,48) dla porównania MMF z AZA.

Prawdopodobieństwo (95%CI) rozwoju niewydolności nerek w okresie 2 lat dla każdego z leków wyniosło: 6% (0,7%, 24%) dla MMF.

- Zapalenie naczyń

Hahn 2015 (przegląd systematyczny)

Do przeglądu włączono 13 badań RCT, w tym badanie Fuentes 2010 porównujące AZA + prednizon vs MMF vs prednizon u dzieci z HSP.

Nie stwierdzono istotnych statystycznie pomiędzy porównywanymi grupami w remisji białkomoczu oraz w zakresie poprawy parametrów histologicznych nerek.

- Zapalenie naczyń nerkowych

Walters 2015 (przegląd systematyczny)

Mykofenolan jest bardziej skuteczny niż cyklofosfamid w indukcji remisji po 6 miesiącach (3 badania; 217 uczestników; [RR=1,17(95%CI:1,02;1,35); I²=4%], ale w porównaniu z azatiopryną doprowadzał w krótkim czasie do nawrotów (1 badanie; 156 uczestników; [RR=1,47(95%CI:1,04; 2,09)]. Mykofenolan, metotreksat i leflunomid stanowią potencjalne technologie alternatywne w leczeniu podtrzymującym pacjentów z zapaleniem naczyń nerkowych.

- Stan po przeszczepach

Kharfan-Dabaja 2014 (przegląd systematyczny)

Na podstawie 3 badań RCT, nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy MMF a MTX w ocenie częstości występowania ostrych przypadków GVHD, przeżycia całkowitego, mediany dni do wszczepienia neutrofilów, śmiertelności nie związanej z nawrotami oraz incydentów chronicznego GVHD.

Wykazano istotną statystycznie poprawę w zakresie czasu do wszczepienia płytek u pacjentów stosujących MMF w porównaniu do MTX. Ponadto, MMF w porównaniu z MTX, powodował istotne statystycznie zmniejszenie częstości występowania zapalenia błony śluzowej, stosowania żywienia pozajelitowego i leków przeciwbólowych. Żaden z analizowanych w badaniach punktów końcowych nie był związany z jakością życia. Jakość powyższych dowodów naukowych oceniono jako niską

Rekomendacje kliniczne

W dniu 7 stycznia 2016 roku dokonano wyszukiwania rekomendacji klinicznych dla zastosowania mykofenolanu mofetylu w steroidoopornym zespole nerczycowym, nie będącym dotychczas przedmiotem oceny Agencji. Odnaleziono rekomendację American Academy of Pediatrics (AAP) z 2009 roku, rekomendującą zastosowanie przedmiotowej substancji w populacji pediatrycznej ze steroidoopornym zespołem nerczycowym.

Ponadto Agencja dokonała aktualizacji rekomendacji klinicznych dla pozostałych wskazań zgodnych ze zleceniem PLA.4600.512.2015.2.ISU, przedstawionych w raporcie AOTM-RK-434-3/2013. Aktualizację wykonano z uwzględnieniem rekomendowanych technologii alternatywnych.

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 2 publikację autorstwa ACR oraz KDIGO z 2012 roku, rekomendujące zastosowanie mykofenolanu mofetylu w leczeniu nefropatii toczniowej oraz nefropatii IgA. Odnaleziono ponadto publikację EFNS/PNS 2010, rekomendującą mykofenolan mofetylu w leczeniu neuropatii zapalnej.

Przedstawione rekomendacje BCSH/BSBMT z 2013, odnoszące się do zapalenia naczyń oraz wytyczne AAP z 2001 roku dotyczące miopatii zapalnej, nie odnosiły się w swojej treści do zastosowania przedmiotowej substancji.

W pozostałych wytycznych praktyki klinicznych przedstawionych w niniejszym raporcie, dokonano rozszerzenia informacji dotyczących technologii alternatywnych dla mykofenolanu mofetylu we wnioskowanych wskazaniach.

Opinie ekspertów

Prof. dr hab. Witold Tłustochowicz (Konsultant Krajowy w dziedzinie reumatologii) w przekazanym stanowisku, wskazał, że mykofenolan mofetylu powinien być finansowany ze środków publicznych w pełnym zakresie wskazań w toczniu rumieniowatym układowym, w tym w nefropatii toczniowej, w twardzinie układowej w przypadku postępującego włóknienia płuc u chorych u których cyklofosamid jest nieskuteczny lub źle tolerowany oraz w podobnym wskazaniu u chorych na zapalenie małych naczyń. Zaznaczył natomiast, że nie powinien być refundowany w zapaleniach dużych naczyń.

8. Załączniki

8.1. Wcześniejsze opracowania Agencji

Raport nr **AOTM-RK-434-3/2013**. Opracowanie na potrzeby Rady Przejrzystości w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych leków we wskazaniach innych niż ujęte w charakterystyce produktu leczniczego. Mykofenolan mofetylu we wskazaniu: 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 udruczonego 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 układu oraz twardziny układu; 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). Warszawa, listopad 2013 r.

8.2. Dane Narodowego Funduszu Zdrowia dotyczące finansowania odcianych technologii medycznych

Pismo NFZ z dnia 15 stycznia 2016 r., znak DGL.036.4.2016 W.01057.MB,

8.3. Strategie wyszukiwania publikacji

Tabela 9. Wyszukiwanie badań efektywności klinicznej i analiz ekonomicznych: kwerenda w bazie PubMed (data dostępu: 2016.01.11) - stan po przeszczepie kończyny, rogówki, tkanek lub komórek

Search	Query	Items found
#11	Search (((("mycophenolate mofetil" [Supplementary Concept]) OR Myfortic[Title/Abstract]) OR cellcept[Title/Abstract])) AND (((Cell transplantation[Title/Abstract]) OR Limb transplantation[Title/Abstract]) OR Corneal transplantation[Title/Abstract]) OR Tissue transplantation[Title/Abstract])	184
#10	Search (((Cell transplantation[Title/Abstract]) OR Limb transplantation[Title/Abstract]) OR Corneal transplantation[Title/Abstract]) OR Tissue transplantation[Title/Abstract])	42252
#9	Search Tissue transplantation[Title/Abstract]	1866
#8	Search Corneal transplantation[Title/Abstract]	2564
#7	Search Limb transplantation[Title/Abstract]	116
#6	Search Cell transplantation[Title/Abstract]	37806
#5	Search (("mycophenolate mofetil" [Supplementary Concept]) OR Myfortic[Title/Abstract]) OR cellcept[Title/Abstract]	5329
#4	Search cellcept[Title/Abstract]	165
#3	Search Myfortic[Title/Abstract]	60
#2	Search "mycophenolate mofetil" [Supplementary Concept]	5238

Tabela 10. Wyszukiwanie badań efektywności klinicznej i analiz ekonomicznych: kwerenda w bazie PubMed (data dostępu: 2016.01.11) - zapalenie naczyń

Search	Query	Items found
#25	Search (((("Vasculitis"[Mesh]) OR vasculitis[Title/Abstract]) OR Vasculitides[Title/Abstract]) OR Angiitis[Title/Abstract]) OR Angiitides[Title/Abstract])) AND (((("mycophenolate mofetil" [Supplementary Concept]) OR mycophenolate mofetil[Title/Abstract]) OR Myfortic[Title/Abstract]) OR Cellcept[Title/Abstract])	318
#24	Search (((("mycophenolate mofetil" [Supplementary Concept]) OR mycophenolate mofetil[Title/Abstract]) OR Myfortic[Title/Abstract]) OR Cellcept[Title/Abstract])	9012

Search	Query	Items found
#23	Search Cellcept[Title/Abstract]	165
#22	Search Myfortic[Title/Abstract]	60
#21	Search mycophenolate mofetil[Title/Abstract]	7644
#20	Search "mycophenolate mofetil" [Supplementary Concept]	5238
#19	Search (((("Vasculitis"[Mesh]) OR vasculitis[Title/Abstract]) OR Vasculitides[Title/Abstract]) OR Angiitis[Title/Abstract]) OR Angiitides[Title/Abstract]	96220
#18	Search Angiitides[Title/Abstract]	13
#17	Search Angiitis[Title/Abstract]	1671
#16	Search Vasculitides[Title/Abstract]	2114
#15	Search vasculitis[Title/Abstract]	25545
#14	Search "Vasculitis"[Mesh]	85521

Tabela 11. Wyszukiwanie badań efektywności klinicznej i analiz ekonomicznych: kwerenda w bazie PubMed (data dostępu: 2016.01.11) - steroidozależny zespół nerczycowy; steroidooporny zespół nerczycowy; cyklosporynozależny zespół nerczycowy; nefropatia toczniowa; nefropatia IgA; toczeń rumieniowaty układowy; twardzina układowa; neuropatia zapalna; miopatia zapalna

Search	Query	Items found
#86	Search (((((((("mycophenolate mofetil" [Supplementary Concept]) OR mycophenolate mofetil[Title/Abstract]) OR Myfortic[Title/Abstract]) OR Cellcept[Title/Abstract])) AND (((((((("Nephrotic syndrome, idiopathic, steroid-resistant" [Supplementary Concept]) OR steroid resistant nephrotic syndrome[Title/Abstract]) OR cyclosporine dependent nephrotic syndrome[Title/Abstract])) OR lupus nephropathy[Title/Abstract]) OR (((("Glomerulonephritis, IGA"[Mesh]) OR IGA Glomerulonephritis[Title/Abstract]) OR IGA Nephropathy[Title/Abstract]) OR Immunoglobulin A Nephropathy[Title/Abstract]) OR ((("Lupus Erythematosus, Systemic"[Mesh]) OR Systemic Lupus Erythematosus[Title/Abstract]) OR Lupus Erythematosus Disseminatus[Title/Abstract])) OR (((("Scleroderma, Systemic"[Mesh]) OR systemic sclerosis[Title/Abstract]) OR Systemic Scleroderma[Title/Abstract]) OR (((inflammatory neuropathy[Title/Abstract]) OR Inflammatory myopathy[Title/Abstract]) OR Myopathy, familial idiopathic inflammatory[Title/Abstract]) OR Idiopathic myopathy[Title/Abstract]))) AND ((systematic[Title/Abstract]) AND (Review[Title/Abstract]) OR "Review" [Publication Type]))) OR (((((((("mycophenolate mofetil" [Supplementary Concept]) OR mycophenolate mofetil[Title/Abstract]) OR Myfortic[Title/Abstract]) OR Cellcept[Title/Abstract])) AND (((((((("Nephrotic syndrome, idiopathic, steroid-resistant" [Supplementary Concept]) OR steroid resistant nephrotic syndrome[Title/Abstract]) OR cyclosporine dependent nephrotic syndrome[Title/Abstract])) OR lupus nephropathy[Title/Abstract]) OR (((("Glomerulonephritis, IGA"[Mesh]) OR IGA Glomerulonephritis[Title/Abstract]) OR IGA Nephropathy[Title/Abstract]) OR Immunoglobulin A Nephropathy[Title/Abstract]) OR ((("Lupus Erythematosus, Systemic"[Mesh]) OR Systemic Lupus Erythematosus[Title/Abstract]) OR Lupus Erythematosus Disseminatus[Title/Abstract])) OR (((("Scleroderma, Systemic"[Mesh]) OR systemic sclerosis[Title/Abstract]) OR Systemic Scleroderma[Title/Abstract]) OR (((inflammatory neuropathy[Title/Abstract]) OR Inflammatory myopathy[Title/Abstract]) OR Myopathy, familial idiopathic inflammatory[Title/Abstract]) OR Idiopathic myopathy[Title/Abstract]))) AND (((metaanalysis[Title/Abstract]) OR Meta-Analysis[Title/Abstract]) OR "Meta-Analysis" [Publication Type]))) OR (((((((("mycophenolate mofetil" [Supplementary Concept]) OR mycophenolate mofetil[Title/Abstract]) OR Myfortic[Title/Abstract]) OR Cellcept[Title/Abstract])) AND (((((((("Nephrotic syndrome, idiopathic, steroid-resistant" [Supplementary Concept]) OR steroid resistant nephrotic syndrome[Title/Abstract]) OR cyclosporine dependent nephrotic syndrome[Title/Abstract])) OR lupus nephropathy[Title/Abstract]) OR (((("Glomerulonephritis, IGA"[Mesh]) OR IGA Glomerulonephritis[Title/Abstract]) OR IGA Nephropathy[Title/Abstract]) OR Immunoglobulin A Nephropathy[Title/Abstract]) OR ((("Lupus Erythematosus, Systemic"[Mesh]) OR Systemic Lupus Erythematosus[Title/Abstract]) OR Lupus Erythematosus Disseminatus[Title/Abstract])) OR (((("Scleroderma, Systemic"[Mesh]) OR systemic sclerosis[Title/Abstract]) OR Systemic Scleroderma[Title/Abstract]) OR (((inflammatory neuropathy[Title/Abstract]) OR Inflammatory myopathy[Title/Abstract]) OR Myopathy, familial idiopathic inflammatory[Title/Abstract]) OR Idiopathic myopathy[Title/Abstract]))) AND (((study* OR trial* OR trial* OR experiment*[Title/Abstract])) AND ((control OR random* OR blind* OR mask*[Title/Abstract]))) OR (((("Randomized Controlled Trial" [Publication Type]) OR "Randomized Controlled Trials as Topic"[Mesh]) OR "Controlled Clinical Trial" [Publication Type])))	226
#85	Search (((((((("mycophenolate mofetil" [Supplementary Concept]) OR mycophenolate mofetil[Title/Abstract]) OR Myfortic[Title/Abstract]) OR Cellcept[Title/Abstract])) AND (((((((("Nephrotic syndrome, idiopathic,	213

Search	Query	Items found
	steroid-resistant" [Supplementary Concept]) OR steroid resistant nephrotic syndrome[Title/Abstract]) OR cyclosporine dependent nephrotic syndrome[Title/Abstract]) OR lupus nephropathy[Title/Abstract]) OR (((("Glomerulonephritis, IGA"[Mesh]) OR IGA Glomerulonephritis[Title/Abstract]) OR IGA Nephropathy[Title/Abstract]) OR Immunoglobulin A Nephropathy[Title/Abstract]) OR (("Lupus Erythematosus, Systemic"[Mesh]) OR Systemic Lupus Erythematosus[Title/Abstract]) OR Lupus Erythematosus Disseminatus[Title/Abstract]) OR (((("Scleroderma, Systemic"[Mesh]) OR systemic sclerosis[Title/Abstract]) OR Systemic Scleroderma[Title/Abstract]) OR (((inflammatory neuropathy[Title/Abstract]) OR Inflammatory myopathy[Title/Abstract]) OR Myopathy, familial idiopathic inflammatory[Title/Abstract]) OR Idiopathic myopathy[Title/Abstract]))) AND ((((((study* OR trial* OR trail* OR experiment*[Title/Abstract]))) AND (((control OR random* OR blind* OR mask*[Title/Abstract]))) OR (((("Randomized Controlled Trial" [Publication Type] OR "Randomized Controlled Trials as Topic"[Mesh] OR "Controlled Clinical Trial" [Publication Type])))	
#84	Search ((((((("mycophenolate mofetil" [Supplementary Concept]) OR mycophenolate mofetil[Title/Abstract]) OR Myfortic[Title/Abstract]) OR Cellcept[Title/Abstract]) AND (((((((("Nephrotic syndrome, idiopathic, steroid-resistant" [Supplementary Concept]) OR steroid resistant nephrotic syndrome[Title/Abstract]) OR cyclosporine dependent nephrotic syndrome[Title/Abstract]) OR lupus nephropathy[Title/Abstract]) OR (((("Glomerulonephritis, IGA"[Mesh]) OR IGA Glomerulonephritis[Title/Abstract]) OR IGA Nephropathy[Title/Abstract]) OR Immunoglobulin A Nephropathy[Title/Abstract]) OR (("Lupus Erythematosus, Systemic"[Mesh]) OR Systemic Lupus Erythematosus[Title/Abstract]) OR Lupus Erythematosus Disseminatus[Title/Abstract]) OR (((("Scleroderma, Systemic"[Mesh]) OR systemic sclerosis[Title/Abstract]) OR Systemic Scleroderma[Title/Abstract]) OR (((inflammatory neuropathy[Title/Abstract]) OR Inflammatory myopathy[Title/Abstract]) OR Myopathy, familial idiopathic inflammatory[Title/Abstract]) OR Idiopathic myopathy[Title/Abstract]))) AND (((metaanalysis[Title/Abstract]) OR Meta-Analysis[Title/Abstract]) OR "Meta-Analysis" [Publication Type])	30
#83	Search (((((((("mycophenolate mofetil" [Supplementary Concept]) OR mycophenolate mofetil[Title/Abstract]) OR Myfortic[Title/Abstract]) OR Cellcept[Title/Abstract]) AND (((((((("Nephrotic syndrome, idiopathic, steroid-resistant" [Supplementary Concept]) OR steroid resistant nephrotic syndrome[Title/Abstract]) OR cyclosporine dependent nephrotic syndrome[Title/Abstract]) OR lupus nephropathy[Title/Abstract]) OR (((("Glomerulonephritis, IGA"[Mesh]) OR IGA Glomerulonephritis[Title/Abstract]) OR IGA Nephropathy[Title/Abstract]) OR Immunoglobulin A Nephropathy[Title/Abstract]) OR (("Lupus Erythematosus, Systemic"[Mesh]) OR Systemic Lupus Erythematosus[Title/Abstract]) OR Lupus Erythematosus Disseminatus[Title/Abstract]) OR (((("Scleroderma, Systemic"[Mesh]) OR systemic sclerosis[Title/Abstract]) OR Systemic Scleroderma[Title/Abstract]) OR (((inflammatory neuropathy[Title/Abstract]) OR Inflammatory myopathy[Title/Abstract]) OR Myopathy, familial idiopathic inflammatory[Title/Abstract]) OR Idiopathic myopathy[Title/Abstract]))) AND ((systematic[Title/Abstract]) AND ((Review[Title/Abstract]) OR "Review" [Publication Type]))	25
#82	Search ((((((study* OR trial* OR trail* OR experiment*[Title/Abstract]))) AND (((control OR random* OR blind* OR mask*[Title/Abstract]))) OR (((("Randomized Controlled Trial" [Publication Type] OR "Randomized Controlled Trials as Topic"[Mesh] OR "Controlled Clinical Trial" [Publication Type])))	2292614
#81	Search (((study* OR trial* OR trail* OR experiment*[Title/Abstract]))) AND (((control OR random* OR blind* OR mask*[Title/Abstract])))	2249681
#80	Search ((study* OR trial* OR trail* OR experiment*[Title/Abstract]))	8369511
#79	Search ((control OR random* OR blind* OR mask*[Title/Abstract]))	4004242
#78	Search (("Randomized Controlled Trial" [Publication Type] OR "Randomized Controlled Trials as Topic"[Mesh] OR "Controlled Clinical Trial" [Publication Type])	582323
#77	Search ((metaanalysis[Title/Abstract]) OR Meta-Analysis[Title/Abstract]) OR "Meta-Analysis" [Publication Type]	93100
#76	Search metaanalysis[Title/Abstract]	1259
#75	Search Meta-Analysis[Title/Abstract]	74285
#74	Search "Meta-Analysis" [Publication Type]	59942
#73	Search (systematic[Title/Abstract]) AND ((Review[Title/Abstract]) OR "Review" [Publication Type])	100820
#72	Search systematic[Title/Abstract]	209247
#71	Search (Review[Title/Abstract]) OR "Review" [Publication Type]	2507808
#70	Search Review[Title/Abstract]	1089554
#69	Search "Review" [Publication Type]	2059109

Search	Query	Items found
#68	Search (((("mycophenolate mofetil" [Supplementary Concept]) OR mycophenolate mofetil[Title/Abstract]) OR Myfortic[Title/Abstract]) OR Cellcept[Title/Abstract]) AND (((((((("Nephrotic syndrome, idiopathic, steroid-resistant" [Supplementary Concept]) OR steroid resistant nephrotic syndrome[Title/Abstract]) OR cyclosporine dependent nephrotic syndrome[Title/Abstract]) OR lupus nephropathy[Title/Abstract]) OR (((("Glomerulonephritis, IGA"[Mesh]) OR IGA Glomerulonephritis[Title/Abstract]) OR IGA Nephropathy[Title/Abstract]) OR Immunoglobulin A Nephropathy[Title/Abstract]) OR ("Lupus Erythematosus, Systemic"[Mesh]) OR Systemic Lupus Erythematosus[Title/Abstract]) OR Lupus Erythematosus Disseminatus[Title/Abstract]) OR (((("Scleroderma, Systemic"[Mesh]) OR systemic sclerosis[Title/Abstract]) OR Systemic Scleroderma[Title/Abstract]) OR (((inflammatory neuropathy[Title/Abstract]) OR Inflammatory myopathy[Title/Abstract]) OR Myopathy, familial idiopathic inflammatory[Title/Abstract]) OR Idiopathic myopathy[Title/Abstract]))	904
#67	Search (((((((("Nephrotic syndrome, idiopathic, steroid-resistant" [Supplementary Concept]) OR steroid resistant nephrotic syndrome[Title/Abstract]) OR cyclosporine dependent nephrotic syndrome[Title/Abstract]) OR lupus nephropathy[Title/Abstract]) OR (((("Glomerulonephritis, IGA"[Mesh]) OR IGA Glomerulonephritis[Title/Abstract]) OR IGA Nephropathy[Title/Abstract]) OR Immunoglobulin A Nephropathy[Title/Abstract]) OR ("Lupus Erythematosus, Systemic"[Mesh]) OR Systemic Lupus Erythematosus[Title/Abstract]) OR Lupus Erythematosus Disseminatus[Title/Abstract]) OR (((("Scleroderma, Systemic"[Mesh]) OR systemic sclerosis[Title/Abstract]) OR Systemic Scleroderma[Title/Abstract]) OR (((inflammatory neuropathy[Title/Abstract]) OR Inflammatory myopathy[Title/Abstract]) OR Myopathy, familial idiopathic inflammatory[Title/Abstract]) OR Idiopathic myopathy[Title/Abstract]))	86419
#66	Search (((inflammatory neuropathy[Title/Abstract]) OR Inflammatory myopathy[Title/Abstract]) OR Myopathy, familial idiopathic inflammatory[Title/Abstract]) OR Idiopathic myopathy[Title/Abstract]	1267
#65	Search Idiopathic myopathy[Title/Abstract]	10
#64	Search Myopathy, familial idiopathic inflammatory[Title/Abstract]	22
#63	Search Inflammatory myopathy[Title/Abstract]	1023
#62	Search inflammatory neuropathy[Title/Abstract]	223
#53	Search (("Scleroderma, Systemic"[Mesh]) OR systemic sclerosis[Title/Abstract]) OR Systemic Scleroderma[Title/Abstract]	20191
#52	Search Systemic Scleroderma[Title/Abstract]	1108
#51	Search systemic sclerosis[Title/Abstract]	11121
#50	Search "Scleroderma, Systemic"[Mesh]	17503
#47	Search ("Lupus Erythematosus, Systemic"[Mesh]) OR Systemic Lupus Erythematosus[Title/Abstract]) OR Lupus Erythematosus Disseminatus[Title/Abstract]	60885
#46	Search Lupus Erythematosus Disseminatus[Title/Abstract]	214
#45	Search Systemic Lupus Erythematosus[Title/Abstract]	40238
#44	Search "Lupus Erythematosus, Systemic"[Mesh]	51208
#41	Search (((("Glomerulonephritis, IGA"[Mesh]) OR IGA Glomerulonephritis[Title/Abstract]) OR IGA Nephropathy[Title/Abstract]) OR Immunoglobulin A Nephropathy[Title/Abstract]	6786
#40	Search Immunoglobulin A Nephropathy[Title/Abstract]	605
#39	Search IGA Nephropathy[Title/Abstract]	5279
#38	Search IGA Glomerulonephritis[Title/Abstract]	290
#37	Search "Glomerulonephritis, IGA"[Mesh]	5028
#35	Search lupus nephropathy[Title/Abstract]	229
#33	Search (("Nephrotic syndrome, idiopathic, steroid-resistant" [Supplementary Concept]) OR steroid resistant nephrotic syndrome[Title/Abstract]) OR cyclosporine dependent nephrotic syndrome[Title/Abstract]	663
#32	Search cyclosporine dependent nephrotic syndrome[Title/Abstract]	3
#30	Search Steroid dependent nephrotic syndrom[Title/Abstract]	0
#29	Search Steroid-dependent nephrotic syndrom[Title/Abstract]	0

Search	Query	Items found
#27	Search steroid resistant nephrotic syndrome [Title/Abstract]	639
#26	Search "Nephrotic syndrome, idiopathic, steroid-resistant" [Supplementary Concept]	85
#24	Search (("mycophenolate mofetil" [Supplementary Concept]) OR mycophenolate mofetil [Title/Abstract]) OR Myfortic [Title/Abstract] OR Cellcept [Title/Abstract]	9012
#23	Search Cellcept [Title/Abstract]	165
#22	Search Myfortic [Title/Abstract]	60
#21	Search mycophenolate mofetil [Title/Abstract]	7644
#20	Search "mycophenolate mofetil" [Supplementary Concept]	5238

9. Piśmiennictwo

Rekomendacje kliniczne	
AAP 2009	Debbie S. Gipson, Susan F. Massengill, Lynne Yao, Shashi Nagaraj, William E. Smoyer, John D. Mahan, Delbert Wigfall, Paul Miles, Leslie Powell, Jen-Jar Lin, Howard Trachtman, Larry A. Greenbaum, Management of Childhood Onset Nephrotic Syndrome, August 2009, VOLUME 124 / ISSUE 2.
ACR 2012	Bevra H. Hahn, American College of Rheumatology Guidelines for Screening, Treatment, and Management of Lupus Nephritis, Arthritis Care & Research Vol. 64, No. 6, June 2012, pp 797–808 DOI 10.1002/acr.21664 American College of Rheumatology, 2012
BCSH/BSBMT 2012	Dignan FL, Clark A, Amrolia P, Cornish J, Jackson G, Mahendra P, Scarisbrick JJ, Taylor PC, Hadzic N, Shaw BE, Potter MN; Haemato-oncology Task Force of British Committee for Standards in Haematology; British Society for Blood and Marrow Transplantation. Diagnosis and management of acute graft-versus-host disease. Br J Haematol. 2012 Jul;158(1):30-45. doi: 10.1111/j.1365-2141.2012.09129.x. Epub 2012 Apr 26.
BCSH/BSBMT 2012	Dignan FL, Amrolia P, Clark A, Cornish J, Jackson G, Mahendra P, Scarisbrick JJ, Taylor PC, Shaw BE, Potter MN; Haemato-oncology Task Force of British Committee for Standards in Haematology; British Society for Blood and Marrow Transplantation. Diagnosis and management of chronic graft-versus-host disease Br J Haematol. 2012 Jul;158(1):46-61. doi: 10.1111/j.1365-2141.2012.09128.x. Epub 2012 Apr 26
BCSH/BSBMT 2013	Dignan F.L., Wynn R.F., Hadzic N. iwsp.: BCSH/BSBMT guideline: diagnosis and management of veno-occlusive disease (sinusoidal obstruction syndrome) following haematopoietic stem cell transplantation. Br. J. Haematol., 2013; 163: 444–457; http://www.mp.pl/artykuly/111482 .
BSR/BHPR 2014	Ntatsaki E., Carruthers D., BSR and BHPR guideline for the management of adults with ANCA-associated vasculitis, Rheumatology (Oxford). 2014 Dec;53(12):2306-9. doi: 10.1093/rheumatology/ket445. Epub 2014 Apr 11.
EFNS/PNS 2010	European Federation of Neurological Societies/Peripheral Nerve Society Guideline on management of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: Report of a joint task force of the European Federation of Neurological Societies and the Peripheral Nerve Society – First Revision; Journal of the Peripheral Nervous System 15:1–9 (2010).
EULAR 2008	Bertsias G, Ioannidis JP, Boletis J, Bombardieri S, Cervera R, Dostal C, Font J, Gilboe IM, Houssiau F, Huizinga T, Isenberg D, Kallenberg CG, Khamashta M, Piette JC, Schneider M, Smolen J, Sturfelt G, Tincani A, van Vollenhoven R, Gordon C, Boumpas DT; Task Force of the EULAR Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics. EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus. Report of a Task Force of the EULAR Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics. Ann Rheum Dis. 2008 Feb;67(2):195-205. Epub 2007 May 15.
EULAR 2009	http://vasculitis.org/Default.aspx?code=03
EULAR/ERA/EDTA 2012	Bertsias G, Joint European League Against Rheumatism and European Renal Association–European Dialysis and Transplant Association (EULAR/ERA-EDTA) recommendations for the management of adult and paediatric lupus nephritis, Ann Rheum Dis doi:10.1136/annrheumdis-2012-201940.
SCTC/CSRG 2012	Walker KM, Pope J, Treatment of systemic sclerosis complications: what to use when first-line treatment fails—a consensus of systemic sclerosis experts, Semin Arthritis Rheum. 2012 Aug;42(1):42-55. doi: 10.1016/j.semarthrit.2012.01.003. Epub 2012 Mar 29.
Badania pierwotne	
Tian 2015	Tian SY, Feldman BM, Beyene J, Brown PE, Uleryk EM, Silverman ED. Immunosuppressive Therapies for the Maintenance Treatment of Proliferative Lupus Nephritis: A Systematic Review and Network Metaanalysis. J Rheumatol. 2015 Aug;42(8):1392-400.
Lourdudoss 2014	Lourdudoss C, Vollenhoven Rv. Mycophenolate mofetil in the treatment of SLE and systemic vasculitis: experience at a single university center. Lupus. 2014 Mar;23(3):299-304.
Hogg 2015	Hogg RJ, Bay RC, Jennette JC, Sibley R, Kumar S, Fervenza FC, Appel G, Cattran D, Fischer D, Hurley RM, Cerda J, Carter B, Jung B, Hernandez G, Gipson D, Wyatt RJ. Randomized Controlled Trial of Mycophenolate Mofetil in Children, Adolescents, and Adults With IgA Nephropathy. Am J Kidney Dis. 2015 Nov;66(5):783-91.
Badania wtórne	
Kharfan-Dabaja 2014	Kharfan-Dabaja M, Mhaskar R, Reljic T, Pidala J, Perkins JB, Djulbegovic B, Kumar A. Mycophenolate mofetil versus methotrexate for prevention of graft-versus-host disease in people receiving allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. Cochrane Database Syst Rev. 2014 Jul 25;7:CD010280.
Hahn 2015	Hahn D, Hodson EM, Willis NS, Craig JC. Interventions for preventing and treating kidney disease in Henoch-Schönlein Purpura (HSP). Cochrane Database Syst Rev. 2015 Aug 7;8:CD005128.
Hazlewood 2014	Hazlewood GS, Metzler C, Tomlinson GA, Gross WL, Feldman BM, Guillevin L, Pagnoux C. Non-biologic remission maintenance therapy in adult patients with ANCA-associated vasculitis: a systematic review and network meta-analysis. Joint Bone Spine. 2014 Jul;81(4):337-41.
Walters 2015	Walters G, Willis NS, Craig JC. Interventions for renal vasculitis in adults. Cochrane Database Syst Rev.

	2015 Sep 24;9:CD003232.
Pego-Reigosa 2013	Pego-Reigosa JM, Cobo-Ibáñez T, Calvo-Alén J, Loza-Santamaría E, Rahman A, Muñoz-Fernández S, Rúa-Figueroa. Efficacy and safety of nonbiologicimmunosuppressants in the treatment of nonrenal systemic lupus erythematosus: a systematic review. Arthritis Care Res (Hoboken). 2013 Nov;65(11):1775-85
	Bezpieczeństwo
URLP	http://www.urpl.gov.pl/system/article_attachments/attachments/7951/original/komunikat_Myfortic.pdf?1449062593 (data dostępu 18.01.2016).
	http://www.urpl.gov.pl/system/article_attachments/attachments/6591/original/CELLCEPT_DHPC_pol_20141203_wersja_ostateczna.pdf?1417795999 (data dostępu 18.01.2016).