



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Biuro Obsługi Rady Przejrzystości i Rady ds. Taryfikacji

Mykofenolan mofetylu
w wybranych wskazaniach
pozarejestacyjnych

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

Nr: BOR.434.25.2016

Data ukończenia: listopad 2016

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone kolorem czerwonym stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na prywatność osoby fizycznej.

Zakres wyłączenia jawności: dane osobowe.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2014, poz.782 z późn. zm. w zw. z art. 1 ust. 1 oraz art. 23 ust.1 ustawy z dnia 29 sierpnia 1997 r. o ochronie danych osobowych (Dz. U. z 2014. poz. 1182 z późn. zm.).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: osoba fizyczna.

Wykaz wybranych skrótów

ALPS	Autoimmunizacyjny zespół limfoproliferacyjny
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CVID	pospolity zmienny niedobór odporności (ang. common variable immunodeficiency)
EMA	Europejska Agencja Leków (European Medicines Agency)
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (Food and Drug Administration)
HIES	zespół hiper-IgE (ang. hiper-IgE syndrome)
HTA	ocena technologii medycznych (health technology assessment)
IFN-gamma	interferon gamma
IL	interleukina
IVIG	Dożylne immunoglobuliny
LAD	niedobór cząsteczek adhezyjnych (ang. leukocyte adhesion deficiency)
MHC	główny układ antygenów zgodności tkankowej
MMF	Mykofenolan mofetylu
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
PID	pierwotne niedobory odporności
SCID	ciężki złożony niedobór odporności sprzężony z chromosomem X (ang. severe combined immunodeficiency)
Technologia	technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b 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
XLP	zespół limfoproliferacyjny sprzężony z chromosomem X

Spis treści

1. Informacje o zleceniu	4
2. Problem decyzyjny	6
2.1. Technologia oceniania	6
2.1.1. Informacje podstawowe	6
2.1.2. Wskazania zarejestrowane	6
2.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii	7
2.2. Problem zdrowotny	8
2.3. Technologie alternatywne	13
2.4. Rekomendacje i wytyczne kliniczne	13
3. Analiza kliniczna	13
3.1. Metodologia analizy klinicznej	13
3.2. Analiza skuteczności i bezpieczeństwa	14
3.2.3. Dodatkowa analiza bezpieczeństwa (na podstawie ChPL)	15
3.2.4. Opinie eksperckie	17
4. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce	20
5. Kluczowe informacje i wnioski	21
6. Źródła	23
7. Załączniki	24
7.1. Poprzednie opracowania	24
7.2. Strategie wyszukiwania Agencji	24
7.3. Wykaz publikacji wykluczonych oraz przyczyn wykluczenia	25

1. Informacje o zleceniu

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

2016-04-01
PLA.4600.207.2016.1.ISU

Pełna nazwa świadczenia opieki zdrowotnej (z pisma zlecającego)

Leki dostępne w aptece, 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. z 2015 poz. 345, z późn. zm.) zawierające substancje czynne objęte zleceniem:

Substancja czynna	Zakres wskazań pozarejestacyjnych
Mykofenolan mofetylu	Choroby autoimmunizacyjne u osób z niedoborami odporności
	Cytopenia w przebiegu autoimmunizacyjnego zespołu limfoproliferacyjnego (ALPS)

Typ zlecenia: na podstawie art. 31n pkt 5 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (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

Oceniana technologia medyczna:

Zestawienie produktów leczniczych zawierających mykofenolan mofetylu – na podstawie Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 18 sierpnia 2016 r., w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych.

Nazwa, postać i dawka leku, zawartość opakowania, kod	Zakres wskazań objętych refundacją
CellCept, tabl., 500 mg, 50 szt., 5909990707515	steroidozależny zespół nerczycowy; cyklosporynozależny zespół nerczycowy; nefropatia toczniowa; zapalenie naczyń; toczeń rumieniowaty układowy; twardzina układowa; stan po przeszczepie kończyny, rogówki, tkanek lub komórek; neuropatia zapalna; miopatia zapalna; steroidooporny zespół nerczycowy; nefropatia IgA; choroby autoimmunizacyjne u pacjentów z niedoborami odporności; cytopenie w przebiegu autoimmunizacyjnego zespołu limfoproliferacyjnego
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. powł., 500 mg, 50 szt., 5909990750993	
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	
Mycophenolate mofetil Apotex, tabl. powł., 500 mg, 50 szt. (5 blist.po 10 szt.), 5909990718405	
Mycophenolate mofetil Sandoz 500 mg tabletki powlekane, tabl. powł., 500 mg, 50 szt., 5909990715268	
Mycophenolate mofetil Stada, kaps., 250 mg, 100 szt., 5909990807703	
Mycophenolate mofetil Stada, tabl. powł., 500 mg, 50 szt., 5909990807741	
Myfenax, kaps. twarde, 250 mg, 100 kaps., 5909990638185	
Myfenax, tabl. powł., 500 mg, 50 tabl., 5909990638208	

Producent/podmiot odpowiedzialny dla wnioskowanej technologii:

Nazwa leku	Producent/podmiot odpowiedzialny dla ocenianej technologii
CellCept	Roche Polska Sp.z o.o., Polska
Limfocept	Service Pharma, Polska
Mycophenolate Mofetil Accord	Accord Healthcare Ltd.
Mycophenolate mofetil Apotex	Apotex Europe B.V., Holandia
Mycophenolate mofetil Sandoz	Lek Pharmaceuticals d.d., Słowenia
Mycophenolate mofetil Stada	Stada Arzneimittel AG, Niemcy
Myfenax	Teva Operations Poland Sp. z o. o., Polska
Nolfemic	BLAU FARMA Sp. z o.o., Polska

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 1.04.2016 r. pismem znak PLA.4600.207.2016.1.ISU Minister Zdrowia przekazał AOTMiT zlecenie dotyczące cyklicznego przygotowania materiałów analitycznych pozwalających ocenić zasadność dalszego finansowania ze środków publicznych substancji czynnych we wskazaniach innych niż wymienione w Charakterystyce Produktu Leczniczego dostępnych w ramach wykazu: A1. Leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym, 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.

Niniejsze opracowanie dotyczy substancji czynnej: mykofenolan mofetylu w następującym wskazaniu pozarejestacyjnym:

- choroby autoimmunizacyjne u osób z niedoborami odporności; cytopenia w przebiegu autoimmunizacyjnego zespołu limfoproliferacyjnego (ALPS).

W toku pracy wystąpiono do dwóch ekspertów klinicznych: do konsultanta krajowego oraz do konsultanta wojewódzkiego (woj. mazowieckie) z dziedziny immunologii klinicznej. Do dnia przekazania opracowania analitycznego otrzymano 2 opinie eksperckie w przedmiotowej sprawie.

Niniejsze opracowanie stanowi aktualizację raportów nr: AOTM-RK-434-4/2014 oraz AOTM-RK-434-3/2013, „Mykofenolan mofetylu w wybranych wskazaniach pozarejestacyjnych. Opracowanie na potrzeby Rady Przejrzystości w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych leków we wskazaniach innych niż ujęte w charakterystyce produktu leczniczego”, przygotowanych na potrzeby przygotowania opinii Prezesa Agencji poprzedzonej opinią Rady Przejrzystości.

2.1. Technologia oceniania

2.1.1. Informacje podstawowe

Mykofenolan mofetylu

Grupa farmakoterapeutyczna: inhibitory dehydrogenazy monofosforanu inozyny. Kod ATC: L 04 AA

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

2.1.2. Wskazania zarejestrowane

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

Stosowanie po przeszczepieniu nerki:

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

Dzieci i młodzież (w wieku od 2 do 18 lat): zalecana dawka mykofenolanu mofetylu wynosi 600 mg/m² podawane doustnie dwa razy na dobę (maksymalnie do 2 g na dobę). Mykofenolan mofetylu w kapsułkach

powinien być przepisywany tylko pacjentom, których powierzchnia ciała wynosi, co najmniej 1,25 m². Pacjenci, których powierzchnia ciała wynosi od 1,25 do 1,5 m² mogą mieć przepisywany mykofenolan mofetylu w dawce 750 mg dwa razy na dobę (dawka dobową 1,5 g). Pacjenci, którzy mają powierzchnię ciała powyżej 1,5 m² mogą mieć przepisywany mykofenolan mofetylu w kapsułkach w dawce 1 g dwa razy na dobę. W tej grupie wiekowej w porównaniu z dorosłymi niektóre działania niepożądane występują z większą częstością, dlatego może być potrzebne czasowe zmniejszenie dawki lub przerwanie podawania leku; należy wziąć pod uwagę istotne czynniki kliniczne, włączając w to nasilenie reakcji.

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

Stosowanie po przeszczepieniu serca:

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

Dzieci: brak danych dotyczących dzieci po przeszczepieniu serca.

Stosowanie po przeszczepieniu wątroby:

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

Dzieci: brak danych dotyczących dzieci po przeszczepieniu wątroby.

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

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

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

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

2.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii

Poniżej zestawiono wcześniejsze opinie Rady Przejrzystości dotyczące finansowania mykofenolanu mofetylu w ocenianych wskazaniach tj. choroby autoimmunizacyjne u osób z niedoborami odporności; cytoopenie w przebiegu autoimmunizacyjnego zespołu limfoproliferacyjnego (ALPS)

Tabela 1. Wcześniejsze opinie wiążące się merytorycznie z dokonywaną oceną.

Dokumenty, nr i data wydania	Opinia/ stanowisko Rady Przejrzystości, Opinia/rekomendacja Prezesa Agencji
Opinia Rady Przejrzystości nr 330/2013 z dnia 2 grudnia 2013 r. w sprawie zasadności dalszego finansowania produktów leczniczych zawierających	Rada Przejrzystości uważa za zasadne dalsze finansowanie produktów leczniczych zawierających substancję czynną mykofenolan mofetil w zakresie wskazań odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego: steroidozależny i cyklosporynozależny zespół nerczycowy, nefropatia toczniowa, zapalenie naczyń oraz stan po przeszczepie narządu unaczynionego bądź szpiku - u dzieci do 18 roku życia; steroidozależny i cyklosporynozależny zespół nerczycowy, nefropatia toczniowa, nefropatia IgA, zapalenie naczyń – u dorosłych; leczenie toczenia rumieniowatego układowego oraz twardziny układowej; stan po przeszczepie kończyny, rogówki, tkanek lub komórek; neuropatie zapalne, miopatie zapalne; choroby autoimmunizacyjne u osób z niedoborami odporności; cytoopenie w przebiegu autoimmunizacyjnego zespołu limfoproliferacyjnego (ALPS).

Dokumenty, nr i data wydania	Opinia/ stanowisko Rady Przejrzystości, Opinia/rekomendacja Prezesa Agencji
substancję czynną: mycophenolas mofetil w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w ChPL	Rada Przejrzystości uważa za niezasadne dalsze finansowanie produktów leczniczych zawierających substancję czynną mycophenolas mofetil w zakresie wskazań miastenia i zespoły miasteniczne. Uzasadnienie: W większości wnioskowanych wskazań dowody naukowe (o zróżnicowanej sile), opinie ekspertów klinicznych oraz rekomendacje międzynarodowe, wskazują na korzyści ze stosowania mykofenolanu mofetylu w przypadku nieskuteczności lub przeciwwskazań do innych leków immunosupresyjnych. Profil bezpieczeństwa leku jest akceptowalny, natomiast uwzględniając fakt, że działania niepożądane w trakcie jego stosowania mogą występować częściej u dzieci niż u dorosłych, należy zachować szczególną ostrożność w stosowaniu leku w grupie pacjentów pediatrycznych. Dostępne dowody naukowe wskazują natomiast na słabe korzyści ze stosowania leku w miastenii i zespołach miastenicznych.
Opinia Rady Przejrzystości nr 325/2014 z dnia 14 listopada 2014 r. w sprawie zasadności finansowania produktów leczniczych zawierających substancję czynną mycophenolas mofetil w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w ChPL	Rada Przejrzystości uważa za zasadne objęcie refundacją niżej wymienionych leków zawierających substancję czynną mycophenolas mofetil, w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego, tj. <u>choroby autoimmunizacyjne u pacjentów z niedoborami odporności; cytopenie w przebiegu autoimmunizacyjnego zespołu limfoproliferacyjnego.</u> Uzasadnienie: U pacjentów z niedoborami odporności, zarówno pierwotnymi, jak też spowodowanymi działaniem czynników zewnętrznych lub chorobą, obserwuje się zwiększoną liczbę chorób autoimmunizacyjnych przebiegających z cytopeniami, czasem zagrażających życiu. Cytopenie występują też w przebiegu autoimmunizacyjnego zespołu limfoproliferacyjnego (ALPS). Podstawą leczenia tych chorób są glukokortykosteroidy i immunoglobuliny. Mykofenolan mofetylu (MMF) może być stosowany w przypadkach opornych na te leki. Siła dowodów naukowych na skuteczność MMF w omawianych chorobach jest niska (opis przypadku oraz seria 13 dzieci z pospolitym zmiennym niedoborem odporności oraz opis 14 pacjentów pediatrycznych z cytopenią w grupie ALPS). Te skąpe badania wskazują jednak na dużą skuteczność leku (u 13 z 14 pacjentów uzyskano odpowiedź na leczenie, u 8 z nich można było odstawić prednizon). Nie odnaleziono żadnych badań dla populacji pacjentów dorosłych. Brak jest rekomendacji klinicznych dotyczących stosowania mykofenolanu mofetylu w omawianych wskazaniach. Zdaniem eksperta, MMF może być stosowany w omawianych wskazaniach, po wykorzystaniu leków pierwszego rzutu, tzn. w przypadku nieskuteczności steroidów i/lub immunoglobulin bądź steroidozależności oraz przeciwwskazaniach do leczenia steroidami lub immunoglobulinami. Profil bezpieczeństwa leku jest akceptowalny. Mykofenolan mofetylu powinien być finansowany przy odpłatności ryczałtowej.

2.2. Problem zdrowotny

2.2.1. Niedobory odporności

Niedobory odporności to stany chorobowe związane z niewydolnością układu immunologicznego. Ze względu na etiopatogenezę niedobory odporności dzieli się na: pierwotne (wrodzone) oraz wtórne, nabyte spowodowane działaniem czynników zewnętrznych lub chorobą. Zmniejszona odporność objawia się klinicznie pod postacią częstych, przewlekłych i nawracających zakażeń lub rzadziej autoimmunizacji.

Pierwotne niedobory odporności

Opisano ponad 100 różnych zaburzeń genetycznych prowadzących do niewydolności mechanizmów odpornościowych i będących przyczyną określonych jednostek chorobowych; przyczyny niektórych nie są jeszcze poznane.

Tabela 2. Podział pierwotnych niedoborów odporności

Podział pierwotnych niedoborów odporności
Niedobory odporności humoralnej (z zaburzeniem syntezy przeciwciał)
znany defekt genetyczny
wrodzona agammaglobulinemia sprzężona z chromosomem X (agammaglobulinemia Brutona, XLA)
agammaglobulinemia autosomalna recesywna
zespół hiper-IgM autosomalny recesywny (niesprzężony z chromosomem X)
późno ujawniająca się hipogammaglobulinemia
zespół upośledzonej odporności, zaburzeń rozwoju twarzoczaszki i niestabilności centromerów (zespół ICF, ang. immunodeficiency, centromeric instability, facial anomalies)
nieznany defekt genetyczny
pospolity zmienny niedobór odporności (ang. common variable immunodeficiency - CVID)
niedobór IgA (ang. selective IgA deficiency - SIGAD) - defekt różnicowania - limfocytów B w komórki IgA+
niedobór podklas IgG (ang. IgG subclass deficiency - IGGSD)

Podział pierwotnych niedoborów odporności
niedobór przeciwciał swoistych z prawidłowym stężeniem immunoglobulin (ang. specific antibody deficiency - SAD)
przejściowa hipogammaglobulinemia niemowląt (ang. transient hypogammaglobulinemia of infancy - THI)
hipogammaglobulinemia
Niedobory odporności komórkowej
znany defekt genetyczny
zaburzenia osi IL-12/IFN-gamma (np. defekt receptora alfa lub beta IFN-gamma, defekt receptora beta1 IL-12)
przewlekła kandydoza skórno-słuzówkowa (ang. chronic mucocutaneous candidiasis - CMCC)
niedobór naturalnych komórek cytotoksycznych NK(CD16)
nieznany defekt genetyczny
samoistny niedobór limfocytów CD4 (ang. idiopathic CD4 lymphocytopenia - ICD4L)
przewlekła kandydoza skórno-słuzówkowa o nieznanym przyczynie
niedobór naturalnych komórek cytotoksycznych (NK) o nieznanym przyczynie
niespecyficzny niedobór odporności komórkowej
Złożone niedobory odporności
znany defekt genetyczny
ciężki złożony niedobór odporności sprzężony z chromosomem X (ang. severe combined immunodeficiency - SCID)
zespół Wiskotta i Aldricha
zespół ataksja-teleangiektazja
zespół DiGeorg'a (hipoplazja grasicy)
zespół hiper-IgM
zespół limfoproliferacyjny sprzężony z chromosomem X (ang. X-linked lymphoproliferative disease - XLP)
zespół WHIM (a)
zespół leniwych leukocytów
zaburzenia regulacji czynnika transkrypcyjnego kB (NFkB)
niedobór kaspazy 8
nieznany defekt genetyczny
ciężki złożony niedobór odporności o nieznanym przyczynie
Defekty komórek fagocytujących
znany defekt genetyczny
przewlekła choroba ziarniniakowa (ang. chronic granulomatous disease - CGD; upośledzenie zdolności do wewnątrzkomórkowego zabijania drobnoustrojów)
zespół Chediaka i Higashiego (zaburzenia formowania lizosomów)
zespół Griscellego
niedobór cząsteczek adhezyjnych (ang. leukocyte adhesion deficiency - LAD)
niedobór specyficznych ziarnistości neutrofilów (niedobór mieloperoksydazy w ziarnistościach pierwotnych)
zespół Kostmanna (wrodzona cykliczna lub przewlekła neutropenia - zahamowanie dojrzewania granulocytów na poziomie promielocyta)
neutropenia sprzężona z chromosomem X wywołana mutacją genu WASP (ang. Wiskott-Aldrich syndrome protein)
nieznany defekt genetyczny
zespół hiper-IgE (ang. hiper-IgE syndrome - HIES)
niedobory składowych dopełniacza
zespół sHwachmana
zespół Bartha

(a) - warts (brodawki), hipogammaglobulinemia, infection (zakażenia), myelokathexis (choroba dziedziczona autosomalnie dominująco, z neutropenią i limfopenią oraz towarzyszącym obrazem bogatokomórkowym szpiku)

Wtórne niedobory odporności

Tabela 3. Główne przyczyny wtórnych niedoborów odporności

Główne przyczyny wtórnych niedoborów odporności	
Leczenie immunosupresyjne	leczenie cytostatyczne nowotworów (w tym chemioterapia mieloablacyjna przed przeszczepieniem komórek krwiotwórczych)
	radioterapia nowotworów
	leczenie chorób z autoimmunizacji
	profilaktyka lub leczenie choroby przeszczep przeciwko gospodarzowi po przeszczepie komórek krwiotwórczych
	leczenie odrzucenia przeszczepu narządu litego
Zakażenia	HIV
	odra
	wirusem opryszczki (HSV)
	bakteryjne (w tym prątkami) i pasożytnicze (zimnica)
Nowotwory	przewlekła białaczka limfocytowa
	chłoniak Hodgkina (ziarnica złośliwa)
	gammopatie monoklonalne
	nowotwory narządów litych
Zaburzenia metaboliczne w przebiegu	cukrzycy
	niewydolności nerek
	niewydolności wątroby
	niedożywienia
Choroby z autoimmunizacji	toczeń rumieniowaty układowy
	reumatoidalne zapalenie stawów
	zespół Felty'ego
Oparzenia	oparzenia
Czynniki środowiskowe	promieniowanie jonizujące
	związki chemiczne
Inne	ciąża
	stres
	brak śledziony lub upośledzenie jej funkcji
	marskość wątroby
	starzenie się

Niedobór ma najczęściej charakter mieszany – dotyczy zarówno odpowiedzi swoistej (humoralnej i komórkowej), jak i nieswoistej (np. zaburzenia układu dopełniacza). W chorobach nowotworowych układu krwiotwórczego objawy niedoborów immunologicznych narastają na skutek:

- wypierania prawidłowych komórek układu odpornościowego przez komórki nowotworowe
- wydzielania czynników immunosupresyjnych przez komórki nowotworowe
- stosowania leczenia immunosupresyjnego (chemioterapii i radioterapii)

2.2.2. Choroby autoimmunizacyjne u osób z niedoborami odporności

Niedobory odporności to stany chorobowe związane z niewydolnością układu immunologicznego. Niedobór odporności ma najczęściej charakter mieszany dotyczy zarówno odpowiedzi swoistej (humoralnej i komórkowej) jak i nieswoistej (np. zaburzenia układu dopełniacza) (Interna Szczeklika 2012).

Wtórne niedobory odporności w chorobach autoimmunologicznych

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

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

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

Choroby autoimmunizacyjne u pacjentów w pierwotnym niedoborem odporności

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

Schorzenia autoimmunizacyjne mogą być jednym z objawów lub nawet pierwszą manifestacją kliniczną pierwotnych niedoborów odporności (PID).

Autoimmunizacja w PID najczęściej jest związana z częściowymi defektami limfocytów T z/lub bez towarzyszących zaburzeń limfocytów B. Produkcja autooprzeciwciał może występować również u osób z defektem odporności humoralnej.

Mechanizm leżący u podłoża większej zapadalności na choroby autoimmunizacyjne w PID pozostaje nadal nie w pełni wyjaśniony. Uważa się, iż za to zjawisko odpowiada przede wszystkim brak zdolności układu immunologicznego do całkowitej eliminacji bakterii, wirusów oraz ich antygenów, co w efekcie prowadzi do nadmiernego, często przewlekłego procesu zapalnego, niszczącego tkanki. W niektórych niedoborach odporności, przyczyną autoimmunizacji jest pierwotna dysfunkcja limfocytów T lub brak rozpoznawania i eliminacji autoreaktywnych limfocytów T w grasicy. Odkryto gen mogący odpowiadać za współwystępowanie niedoboru odporności i autoimmunizacji. Koduje on molekułę Foxp3, która jest czynnikiem inicjującym przekształcanie limfocytów T w komórki regulatorowe (T CD4+CD25+) o dużej aktywności supresorowej (Szaflarska 2007).

Najczęstszym objawem autoimmunizacji w pierwotnych niedoborach odporności są cytopenie, występujące głównie w grupie niedoborów z przewagą zaburzeń odporności humoralnej.

Poniżej zestawiono poszczególne pierwotne niedobory odporności, w których występują schorzenia autoimmunizacyjne:

- Agammaglobulinemia sprzężona z chromosomem X (choroba Brutona)
- Izolowany niedobór IgA (slgAD)
- Pospolity zmienny niedobór odporności (CVID)
- Niedobory składowych dopełniacza
- Zespół hiper-IgM (HIGM)
- Zespół DiGeorge
- Zespół Wiskott-Aldrich
- Idiopatyczny niedobór limfocytów CD4 (ICL)
- Ciężki skojarzony niedobór odporności (SCID)
- Przewlekła choroba ziarniniakowa (CGD)
- Niedobór molekuł adhezyjnych (LAD)
- IPEX (sprzężony z chromosomem X zespół dysregulacji immunologicznej, poliendokrynopatii i enteropatii)
- ALPS (autoimmunizacyjny zespół limfoproliferacyjny)

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

2.2.3. Cytopenie w przebiegu autoimmunizacyjnego zespołu limfoproliferacyjnego (ALPS)

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

W większości przypadków choroba ujawnia się w okresie wczesnego dzieciństwa, zazwyczaj do 5 roku życia. Na obraz schorzenia składają się objawy proliferacji tkanki limfatycznej (poliadenopatia, hepatomegalia, splenomegalia), objawy autoimmunizacji (niedokrwistość autoimmunohemolityczna, małopłytkowość, neutropenia, inne) oraz zaburzenia ze strony układu odporności (wysoka liczba limfocytów CD3, kumulacja limfocytów alfa/beta TCR+, hipergammaglobulinemia IgG, często hipergammaglobulinemia IgA, obecność autoprzeciwciał). U większości chorych obserwuje się objawy autoimmunizacji, u niektórych dochodzi do rozwoju chłoniaka. Rozróżnia się postać ciężką choroby, ujawniającą się w okresie prenatalnym lub noworodkowym oraz postać umiarkowaną z późniejszym początkiem objawów. ALPS dotyczy obu płci i wielu ras, nie określono dotychczas częstości jego występowania (Pac 2003).

Molekularne podstawy autoimmunizacyjnego zespołu limfoproliferacyjnego zostały zidentyfikowane w 1995 roku, jako mutacja genu kodującego Fas. Fas jest powierzchniowym receptorem białkowym, należącym do rodziny receptorów TNF (tumor necrosis factor), biorącym udział m.in. w programowej śmierci komórki, czyli apoptozie. W procesie apoptozy współdziała z ligandem Fas-FasL. Drugie spotkanie aktywnych i proliferujących limfocytów z antygenem powoduje ekspresję receptora CD 95 i jego ligandu CD95L, a to z kolei uruchamia wewnątrzkomórkowe molekularne mechanizmy prowadząc do zmian w błonie komórkowej, fragmentacji DNA i śmierci (Pac 2003).

W zależności od rodzaju mutacji dla poszczególnych genów, lub jej braku, wyróżnia się kilka typów ALPS. Choroba może dziedziczyć się w sposób autosomalny dominujący lub recesywny, u części chorych opisywane są mutacje de novo. Poniżej przedstawiono kryteria diagnostyczne i klasyfikację ALPS:

Bezwzględne:

1. Przewlekła niezłośliwa limfoproliferacja.
2. Defekt apoptozy in vitro.
3. Nieprawidłowy odsetek komórek TCR alfa/beta+ CD4-CD8- (DNT) we krwi obwodowej i/lub obecność komórek DNT w tkankach limfatycznych.

Względne:

4. Autoprzeciwciała.
5. Mutacja genu TNFRSF6, FasL lub kaspazy 10:
 - ALPS Ia – mutacja genu TNFRSF6,
 - ALPS Ib – mutacja genu ligandu Fas (FasL),
 - ALPS II – mutacja genu dla kaspazy 6,
 - ALPS III – ALPS bez zdefiniowanej przyczyny genetycznej.

Manifestacja kliniczna może dotyczyć wielu układów i narządów. Nie stwierdzono dotychczas korelacji genotyp-fenotyp u chorych z ALPS.

Manifestacja kliniczna ALPS (Pac 2003):

Limfoproliferacja:

- limfadenopatia
- splenomegalia
- hepatomegalia
- hipersplenizm

Autoimmunizacja:

- autoimmunizacyjna niedokrwistość hemolityczna
- autoimmunizacyjna małopłytkowość

- autoimmunizacyjna małopłytkowość
- kłębuszkowe zapalenie nerek
- zapalenie błony naczyniowej oka, tęczówki i ciała rzęskowego
- zespół Guillain-Barre
- autoimmunizacyjne zapalenie wątroby

Nowotwory:

- ziarnica złośliwa
- chłoniaki nieziarnicze
- rak tarczycy, piersi, skóry, języka, wątroby
- inne

Inne:

- pokrzywka i inne zmiany skórne
- zapalenie naczyń
- zapalenie tkanki podskórnej
- zapalenie stawów, bóle stawów
- nawracające owrzodzenia jamy ustnej
- niedokrwistość aplastyczna
- nacieki w płucach
- niewydolność jajników
- objawy ze strony OUN (zaburzenia rozwoju umysłowego, drgawki, bóle głowy)

2.3. Technologie alternatywne

Za komparatory dla mykofenolanu mofetylu można uznać jedną z wymienionych technologii: cyklosporyna, prednizon, metyloprednizolon, azatiopryna, takrolimus, immunoglobuliny, brak leczenia. Sporadycznie, u pacjentów opornych na leczenie oraz postępującą chorobą wykonuje się splenektomię.

2.4. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Nie zidentyfikowano żadnych rekomendacji klinicznych dotyczących stosowania mykofenolanu mofetylu we wskazaniach omawianych w niniejszym raporcie. Nie odnaleziono również jakichkolwiek standardów leczenia pacjentów ze wskazaniami: choroby autoimmunizacyjne u osób z niedoborami odporności lub cytopenia w przebiegu autoimmunizacyjnego zespołu limfoproliferacyjnego (ALPS).

3. Analiza kliniczna

3.1. Metodologia analizy klinicznej

Przeprowadzono wyszukiwanie w bazach: PubMed, Embase i Cochrane Library (21.07.2016). Wyszukiwanie ukierunkowano na identyfikację już istniejących niezależnych raportów HTA oraz przeglądów systematycznych. Sprawdzone zostały również publikacje ze źródeł takich jak: odniesienia bibliograficzne zawarte w publikacjach dotyczących badań klinicznych; strony agencji HTA oraz innych organizacji publikujących informacje dotyczące rekomendacji finansowych dla technologii medycznych.

Założono, że jeśli w wyniku systematycznego wyszukiwania nie zostaną zidentyfikowane badania wtórne ani randomizowane badania pierwotne, do analizy włączone zostaną badania eksperymentalne jednoramienne, a w przypadku ich nieodnalezienia badania obserwacyjne.

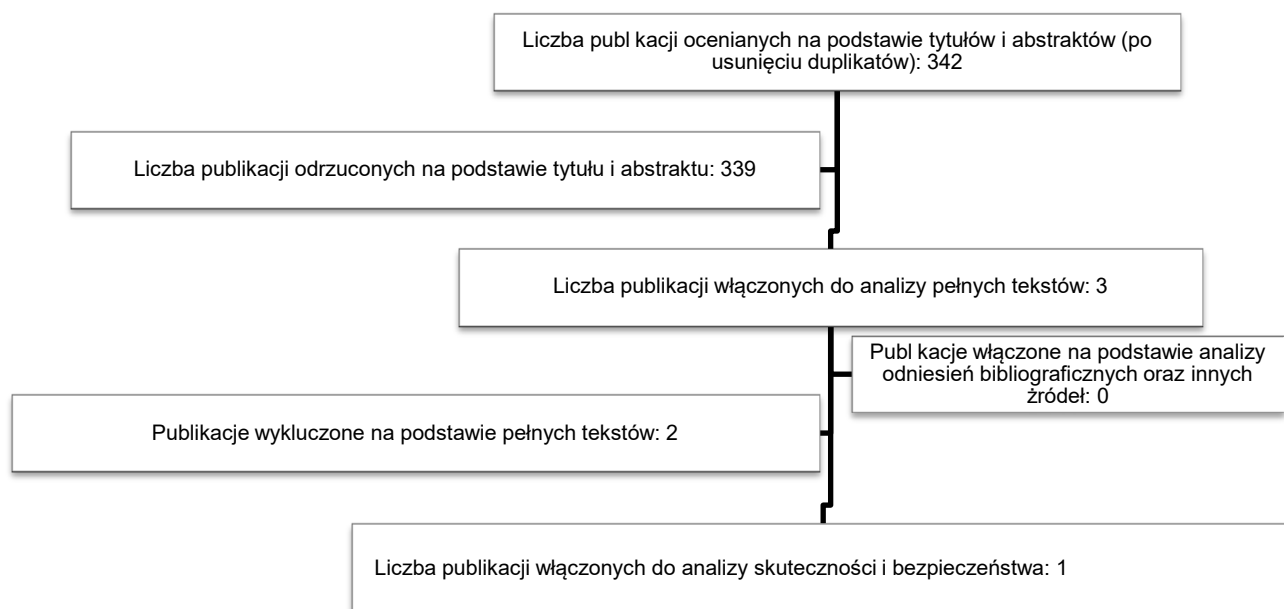
Pierwszy etap doboru badań obejmował selekcję na podstawie abstraktów, drugi – na podstawie pełnych tekstów publikacji. Wybór badań przeprowadzony został w oparciu o szczegółowy protokół, określający kryteria włączenia i wykluczenia z analizy, opracowany przed przystąpieniem do zestawienia danych. W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

Tabela 4. Kryteria włączenia do przeglądu

Opis	Komentarz
<u>Populacja:</u> Choroby autoimmunizacyjne u osób z niedoborami odporności; Cytopenia w przebiegu autoimmunizacyjnego zespołu limfoproliferacyjnego (ALPS)	Włączano wyłącznie publikacje, w których co najmniej 50% populacji stanowili pacjenci z przedmiotowymi wskazaniem.
<u>Interwencja:</u> mykofenolan mofetylu	-
Komparator: dowolny	Gdyby w wyniku wyszukiwania nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących oceniane interwencje z komparatorem, do analizy włączano by badania bez grupy kontrolnej.
Rodzaj badania: - opracowania wtórne (przeglądy systematyczne), - badania pierwotne o najwyższym poziomie wiarygodności, jeśli nie odnaleziono wiarygodnych i aktualnych przeglądów systematycznych, oraz badania pierwotne niewłączone do odnalezionych przeglądów systematycznych, - serie przypadków, - opisy przypadków.	Do przeglądu włączano dowody o najwyższym poziomie wiarygodności. Gdyby nie odnaleziono przeglądów systematycznych literatury, włączano by badania komparatywne z wnioskowaniem o skuteczności i bezpieczeństwie. Gdyby nie odnaleziono badań komparatywnych z wnioskowaniem o skuteczności i bezpieczeństwie, włączono by prospektywne badania obserwacyjne bez grupy kontrolnej (I/II fazy). Gdyby nie odnaleziono badań obserwacyjnych II fazy, włączono by inne badania, opisy serii przypadków oraz opisy przypadków.
<u>Punkty końcowe:</u> Włączono badania, w których analizowano następujące istotne kliniczne punkty końcowe: przeżycie/śmiertelność; odpowiedź na leczenie, zdarzenia niepożądane, inne.	-

Kwerendy i wyniki przeszukiwania oraz wykaz publikacji wykluczonych wraz z przyczynami wykluczenia zestawiono w załączniku do niniejszego raportu. Analizę tytułów i abstraktów odnalezionych przeprowadzono zgodnie z poniższym diagramem PRISMA.

Schemat 1. Diagram PRISMA.



3.2. Analiza skuteczności i bezpieczeństwa

W ramach niniejszego opracowania przeprowadzono aktualizację wyszukiwania dowodów skuteczności mykofenolanu mofetylu w ocenianych wskazaniach, przez wykonanie przeglądu systematycznego literatury z zastosowaniem odcięcia przeglądu do publikacji wydanych po wrześniu 2014.

3.2.1. Choroby autoimmunizacyjne u osób z niedoborami odporności

W ramach aktualizacji opracowania nie odnaleziono jakichkolwiek dowodów skuteczności mykofenolanu mofetylu we wskazaniu choroby autoimmunizacyjnej u osób z niedoborami odporności. W ramach poprzednich opracowań odnaleziono wyłącznie jeden opis przypadku (Boursiquot 2013) pacjenta z diagnozą CVID oraz choroby ziarniniakowej, u którego terapia mykofenolanem mofetylu nie wykazała skuteczności.

3.2.2. Cytopenia w przebiegu autoimmunizacyjnego zespołu limfoproliferacyjnego (ALPS)

W ramach aktualizacji opracowania odnaleziono jedną publikację spełniającą kryteria włączenia do przeglądu. Publikacji Miano 2015 stanowi analizę retrospektywną. Do analizy włączono 58 pacjentów z cytopenią, spośród których, u 36 stwierdzono cytopenię w przebiegu autoimmunizacyjnego zespołu limfoproliferacyjnego (ALPS). Mediana wieku pacjentów wyniosła 4,9 lat (zakres: 0,1–16,2 lat). Mykofenolan mofetylu stosowany był u 39 pacjentów, którzy nie odpowiedzieli na wcześniejsze linie terapii obejmujące stosowanie kortykosteroidów i immunoglobulin. Analizę wyników w przypadku pacjentów z diagnozą ALPS przeprowadzono w dwóch podgrupach. Grupie jednoznacznej diagnozy (pacjenci spełniali wszystkie kryteria diagnostyczne – grupa A) oraz w grupie prawdopodobnej diagnozy (pacjenci spełniali większość kryteriów diagnostycznych – grupa B). W grupie A mykofenolan mofetylu stosowało 11 pacjentów, odpowiedź na leczenie uzyskano u wszystkich 11 (100%) pacjentów, w grupie B mykofenolan mofetylu stosowało 10 osób, odpowiedź na leczenie uzyskano u 5 (50%) pacjentów (utrzymanie odpowiedniego poziomu parametrów krwi oraz redukcja lub zaprzestanie konieczności leczenia immunosupresyjnego).

W ramach poprzednich opracowań odnaleziono dwie publikacje (seria przypadków Rao 2005 oraz opis przypadku Silva 2013), odpowiedź na leczenie z zastosowaniem mykofenolanu mofetylu uzyskano łącznie u 13 z 14 pacjentów (93%)

3.2.3. Dodatkowa analiza bezpieczeństwa (na podstawie ChPL)

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

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

Nowotwory:

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

Infekcje oportunistyczne:

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

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

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

pediatrycznej, szczególnie u dzieci poniżej 6 lat, w porównaniu z dorosłymi: biegunka, posocznica, leukopenia, niedokrwistość, zakażenia.

Pacjenci w podeszłym wieku (≥ 65 lat):

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

Inne działania niepożądane leku

W tabeli poniżej zebrano działania niepożądane, prawdopodobnie lub możliwe związane z podaniem produktu CellCept, opisywane u ≥1/10 lub u ≥1/100 do <1/10 pacjentów leczonych produktem CellCept w kontrolowanych badaniach klinicznych po przeszczepieniu nerki (dane dotyczące 2 g), serca lub wątroby.

Tabela 5. Działania niepożądane, prawdopodobnie lub możliwe związane z podaniem produktu CellCept, opisywane u chorych leczonych produktem CellCept w skojarzeniu z cyklosporyną oraz kortykosteroidami, po przeszczepieniu nerki, serca lub wątroby.

Układy organizmu		Działania niepożądane
Infekcje i infestacje	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, infekcje, zapalenie oskrzeli, zapalenie gardła, zapalenie zatok, grzybicze zakażenie skóry, kandydoza skóry, kandydoza pochwy, zapalenie błony śluzowej nosa
Nowotwory łagodne, - złośliwe, niespecyficzne (cysty, polipy)	Bardzo często	-
	Często	Rak skóry, łagodne nowotwory skóry
Zaburzenia krwi i układu limfatycznego	Bardzo często	Leukopenia, trombocytopenia, niedokrwistość
	Często	Pancytopenia, leukocytoza
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Bardzo często	-
	Często	Kwasica, hiperkaliemia, hipokaliemia, hiperglikemia, hipomagnezemia, hipokalcemia, hipercholesterolemia, hiperlipidemia, hipofosfatemia, zwiększenie poziomu kwasu moczowego, hiperurykemia, dna moczanowa, jądłowstręt
Zaburzenia psychiczne	Bardzo często	-
	Często	Pobudzenie, stany splątania, depresja, lęk, nieprawidłowe myślenie, bezsenność
Zaburzenia układu nerwowego	Bardzo często	-
	Często	Drgawki, wzmożone napięcie mięśni, drżenie, senność, zespół miasteniczny, zawroty głowy, bóle głowy, parestezje, zaburzenie smaku
Zaburzenia serca	Bardzo często	-
	Często	Przyspieszenie czynności serca
Zaburzenia naczyń	Bardzo często	-
	Często	Niedociśnienie, nadciśnienie, rozszerzenie naczyń
Zaburzenia oddechowe, klatki piersiowej i śródpiersia	Bardzo często	-
	Często	Wysięk opłucnowy, duszności, kaszel
Zaburzenia przewodu pokarmowego	Bardzo często	Wymioty, ból brzucha, biegunka, nudności
	Często	Krwawienie z przewodu pokarmowego, zapalenie otrzewnej, niedrożność, zapalenie okrężnicy, wrzód żołądka, wrzód dwunastnicy, zapalenie żołądka, zapalenie przełyku, zapalenie jamy ustnej, zaparcie, dyspepsja, wzdęcie, odbijanie
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Bardzo często	-
	Często	Zapalenie wątroby, żółtaczką, hiperbilirubinemia
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Bardzo często	-
	Często	Przerost skóry, wysypka, trądzik, łysienie
Zaburzenia układu mięśniowo-szkieletowego i tkanki łącznej	Bardzo często	-
	Często	Bóle stawów
Zaburzenia nerek i układu moczowego	Bardzo często	-
	Często	Zaburzenia czynności nerek

Układy organizmu		Działania niepożądane
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Bardzo często	-
	Często	Obrzęk, gorączka, dreszcze, ból, złe samopoczucie, osłabienie
Badania	Bardzo często	-
	Często	Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych, zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi, zwiększenie aktywności dehydrogenazy mleczanowej we krwi, zwiększenie stężenia mocznika we krwi, zwiększenie aktywności fosfatazy a kalicznej we krwi, zmniejszenie masy ciała

Następujące działania niepożądane opisywano po wprowadzeniu leku na rynek:

Działania niepożądane obserwowane u pacjentów leczonych mykofenolanem mofetylu po wprowadzeniu leku na rynek zbliżone są do objawów stwierdzanych w kontrolowanych badaniach klinicznych dotyczących chorych po przeszczepieniu nerki, serca lub wątroby. Dodatkowe działania niepożądane obserwowane po wprowadzeniu leku do obrotu opisano poniżej z uwzględnieniem częstości podanej w nawiasach, jeśli była znana.

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

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

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

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

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

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

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia: Zgłaszano pojedyncze przypadki choroby śródmiąższowej płuc i włóknienia płuc u pacjentów leczonych mykofenolanem mofetylu w skojarzeniu z innymi lekami immunosupresyjnymi; niektóre z tych przypadków kończyły się zgonem.

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

3.2.4. Opinie eksperckie

W toku prac nad opracowaniem wystąpiono o opinię ekspercką do Konsultanta Krajowego w dziedzinie immunologii klinicznej oraz do Konsultanta Wojewódzkiego (woj. mazowieckie) w dziedzinie immunologii klinicznej. Otrzymano opinię ekspercką od dr. Małgorzaty Pac – Konsultanta wojewódzkiego w dziedzinie immunologii klinicznej. Prof. Maciej Siedlar, Konsultant Krajowy w dziedzinie immunologii klinicznej przekazał przygotowanie opinii eksperckiej [REDACTED]

Poniżej zestawiono otrzymane opinie eksperckie.

Opinia

Zgodnie ze wskazaniami z ChPL MMF jest stosowany jedynie z transplantologii po przeszczepieniach narządowych. Jest to lek immunosupresyjny z podstawowym mechanizmem działania, jakim jest hamowanie aktywności dehydrogenazy jednofosforanowej inozynowej, co prowadzi do zahamowania proliferacji limfocytów, spadku aktywności prozapalnej (produkcji cytokin), spowolnienie procesów włóknienia. Zahamowanie aktywacji limfocytów i proliferacji prowadzi do zmniejszenia wielkości znacznie powiększonych węzłów chłonnych czy śledziony głównie u pacjentów z ALPS i GLILD. W oparciu o te obserwacje zastosowano z powodzeniem MMF w leczeniu pozagałkowych nacieków w nadczynności tarczycy.

Według dostępnej literatury i doświadczeń własnych MMF ma szerokie zastosowanie, jako lek immunosupresyjny w schorzeniach o autoimmunizacyjnym patomechanizmie:

- małopłytkowość, anemia hemolityczna, zespół Evansa, neutropenie (Miano M et al.: Brit J Haematol 2016, doi:10.1111/Boh.14261, Panigrahi A et al.: Pediatr. Blood Cancer 2016, 00, 1-7),
- autoimmunizacyjny zespół limfoproliferacyjny (ALPS) oporny na stosowanie sterydów (Rao VK et al.: Blood 2011, 118, 5741-5751, Rao VK et al.: Brit J Haematol 2005, 129, 534-538, Shah Sh et al.: Curr Allergy Asthma Rep., 2-14, 14, 462-471)
- włókniejące zmiany śródmiąższowe płuc w twardzinie układowej (Shenoy PD et al.: Arthritis Res Therapy 2016, 18, 123-129)
- autoimmunizacyjne zapalenie wątroby (AIH) (Park SW et al.: Clin Molecul Hepatol 2016, 22, 281-285)
- leczenie pozagałkowych nacieków tkankowych w nadczynności tarczycy
- granulocytarno-limfocytarne śródmiąższowe naciekowe zapalenia płuc (GLILD) u chorych z niedoborem odporności (CVID)(Park JH et al.: Clin Immunol 2010, 134, 97-103, Chase NM et al.: J Clin Immunol 2013, 33, 30-39, doświadczenia własne),
- choroba Shulmana u dziecka z agammaglobulinemią sprzężoną z chromosomem X (Pituch-Noworolska A et al.: Pol J Pathol 2016).

Zaletą stosowania MMF są stosunkowo niewielkie i rzadko występujące objawy niepożądane w porównaniu do innych klasycznych cytostatyków.

We wszystkich powyższych zastosowaniach odnotowano dobry efekt terapeutyczny, aczkolwiek często MMF jest stosowany jako lek drugiej linii np. po stwierdzeniu oporności na sterydy (ALPS) czy azatioprynę (AIH). MMF działa jako monoterapia, często jest łączony z niskimi dawkami sterydów, co pozwala na zmniejszenie objawów niepożądanych przewlekłej sterydoterapii.

Opisywano również stosowanie MMF u dorosłych z rozpoznaniem toczenia rumieniowatego (SLE) zwłaszcza z nasilonymi zmianami naciekowymi wątroby (lupus hepatitis) i zmianami nerkowymi (lupus nephritis). Praktyka kliniczna wskazuje na szerokie zastosowanie MMF jako jednego z leków immunosupresyjnych o szczególnym zastosowaniu hamowania proliferacji limfocytów i ich aktywacji. Ten mechanizm częściowo pokrywa się z podstawowym działaniem supresyjnym sterydów, co pozwala na zmniejszanie dawki sterydów poprzez wprowadzenie MMF. Jest to ważna kliniczna możliwość zastosowania MMF u chorych z wieloletnim planowanym leczeniem schorzeń autoimmunizacyjnych. U dzieci przewlekłe leczone stosowanie MMF z dobrym efektem pozwala również na „oszczędzenie” dziecku takich objawów wieloletniej sterydoterapii jak np. zahamowanie wzrostu. W klinice obserwuje się często np. w ALPS, oporność na MMF, ale jest to zjawisko dotyczące praktycznie każdego z leków immunosupresyjnych, stąd często leczenie wielolekowe. MMF jest najczęściej kojarzony ze sterydami.

Obserwacje własne zastosowania MMF dotyczyły chłopca z GLILD i CVID u którego uzyskano stabilizację przebiegu choroby, aczkolwiek MMF był łączony z niską dawką sterydów. Był to drugi rzut leczenia wobec poważnych objawów niepożądanych po stosowaniu azatiopryny i sterydów w wysokiej dawce. Drugim pacjentem, u którego przewlekłe jest stosowany MMF łącznie ze sterydami, jest chłopiec z agammaglobulinemią i autoimmunizacyjnym zapaleniem powięzi (choroba Shulmana). Stosowanie tej terapii doprowadziło do zahamowania postępu choroby i stabilizacji objawów klinicznych.

Tabela 6. Opinia ekspercka dr Małgorzaty Pac – Konsultanta wojewódzkiego w dziedzinie immunologii klinicznej – dotycząca stosowania mykofenolanu mofetylu we wskazaniach: Choroby autoimmunizacyjne u osób z niedoborami odporności oraz cytopenia w przebiegu autoimmunizacyjnego zespołu limfoproliferacyjnego (ALPS).

Pytanie	Choroby autoimmunizacyjne u osób z niedoborami odporności	Cytopenia w przebiegu autoimmunizacyjnego zespołu limfoproliferacyjnego (ALPS)
<p>Kluczowe przyczyny, dla których wnioskowana technologia: powinna być finansowana ze środków publicznych.</p>	<p>Choroby autoimmunizacyjne, a w szczególności cytopenie o podłożu autoimmunizacyjnym jako objaw pierwotnego niedoboru odporności są coraz częściej obserwowane. Patomechanizm objawów autoimmunizacyjnych może być różny i obejmuje np.: defekt negatywnej selekcji autoreaktywnych limfocytów T w grasicy, defekt liczby i/lub funkcji limfocytów T regulatorowych, zaburzone procesy apoptozy i inne. Najczęściej choroby/objawy autoimmunizacyjne dotyczą autoimmunizacyjnego zespołu limfoproliferacyjnego (ALPS), pospolitego zmiennego niedoboru odporności (CVID) oraz niektórych postaci złożonych niedoborów odporności (CID): Zespół Wiskott-Aldrich'a (WAS), zespoły hiper-IgM (HIGM).</p> <p>W leczeniu chorób autoimmunizacyjnych w przebiegu różnych niedoborów w pierwszej kolejności stosuje się glikokortykosteroidy i/lub dożylnie preparaty immunoglobulin w dawce 1-2 g/kg m.c., dopiero w następnej kolejności inne leki o działaniu immunosupresyjnym, w tym MMF (zwłaszcza przy braku powodzenia podczas stosowania leków I rzutu oraz nawracających epizodach cytopenii).</p> <p>Leczenie takie stwarza możliwość: remisji objawów, odstawienia sterydoterapii lub przynajmniej zredukowania dawki sterydów, odstąpienie od splenektomii (Cunningham-Rundles 2010, Boileau 2011, Seidel 2014, Rao, 2011, Worth 2006)</p>	<p>Cytopenie w przebiegu ALPS dotyczą około 19-70% chorych. Wg piśmiennictwa światowego lekiem I rzutu są sterydy (stosowane zarówno drogą dożylną jak i doustnie), a w przypadku nieskuteczności lub nawrotu objawów – zalecany jest mykofenolan mofetylu.*</p> <p>Leczenie takie stwarza możliwość: remisji objawów, odstawienia sterydoterapii lub przynajmniej zredukowania dawki sterydów, odstąpienie od splenektomii (Cunningham-Rundles 2010, Boileau 2011, Seidel 2014, Rao, 2011, Worth 2006)</p>
<p>Kluczowe przyczyny, dla których wnioskowana technologia nie powinna być finansowana ze środków publicznych.</p>	<p>MMF stanowi jedną z opcji leczenia chorób autoimmunizacyjnych w przebiegu niedoborów odporności. Dobór leku powinien być podyktowany względami medycznymi (oporność na inne leki, niepożądane działania uboczne po innych lekach, brak akceptacji innego leczenia przez pacjenta – dotyczy przede wszystkim przewlekłej sterydoterapii).</p> <p>Nie ma przesłanek przemawiających za nie finansowaniem tego leczenia.</p>	
<p>Własne stanowisko w kwestii finansowania ze środków publicznych ocenianej technologii w ocenianym wskazaniu.</p>	<p>Leczenie cytopenii i objawów/chorób autoimmunizacyjnych w przebiegu niedoborów odporności przysparza wielu problemów. W leczeniu sporadycznych epizodów można zastosować glikokortykosteroidy lub preparaty immunoglobulin. W przypadku chorych z hipogammaglobulinemią (zwłaszcza w przebiegu CVID) leczenie substytucyjne preparatami immunoglobulin wielokrotnie pozwala na utrzymanie parametrów morfotycznych (płytki krwi, hemoglobina) na niezagrażającym życiu poziomie. Jednak w przypadku ciężkich cytopenii i ich częstych nawrotów takie leczenie nie wystarcza, a przewlekłe stosowanie sterydów – stwarza ryzyko groźnych powikłań. Chirurgiczne usunięcie śledziony może przynieść czasową poprawę, jednak wiąże się z bardzo wysokim ryzykiem wystąpienia ciężkich, zagrażających życiu powikłań infekcyjnych, wywołanych przez bakterie otoczkowe. Należy zatem wykorzystać wszystkie możliwe formy leczenia supresyjnego, w tym mykofenolanem mofetylu. Wybór leku powinien być podyktowany dobrem chorego, tolerancją leku, występowaniem objawów niepożądanych. Uważam, że lek powinien być finansowany ze środków publicznych. Pierwotne niedobory odporności należą do chorób rzadkich, ponadto nie wszystkie występują z objawami autoimmunizacji. Liczba chorych, potencjalnie wymagających zastosowania MMF nie jest duża i nie zagraża budżetowi publicznemu. Koszt leczenia MMF dla pacjenta/jego rodziny stanowi duży wydatek, często niemożliwy do pokrycia.</p>	
<p>Skuteczność kliniczna i praktyczna ocenianej technologii.</p>	<p>MMF stosowano w nawracających autoimmunizacyjnych cytopeniach (Rao 2011, Kotb 2005) z dobrym efektem, bez objawów ubocznych, co stało się powodem włączenia leku do schematu leczenia cytopenii w przebiegu CVID (Wang 2005).</p> <p>MMF stosowano u 1 pacjentki z CVID i nawracającymi cytopeniami; początkowo obserwowano niewielką poprawę, a następnie epizody małopłytkowości oraz niedokrwistości autoimmunohemolitycznej oraz neutropenii. Obserwowano również nasilenie biegunki i leukopenię (Boileau 2011, Kotb 2005, Wang 2005, Rao 2015)</p>	<p>Skuteczność MMF opisano m.in. w Frontiers In Pediatrics (Rao 2015). 60 spośród 64 chorych z ALPS (mediana wieku 10 lat) i nawracającymi cytopeniami odpowiedziało na leczenie MMF. Jednak 20 z nich wymagało w późniejszym czasie zastosowania innego leczenia z powodu nawrotów cytopenii. Jeden pacjent po 5 latach leczenia MMF zmarł w przebiegu niedokrwistości autoimmunohemolitycznej.</p> <p>Spółród 10 pacjentów Kliniki Immunologii z potwierdzonym badaniem molekularnym ALPS – MMF stosowano u jednego z nich – z miernym efektem; chory wymagał włączenia innego leczenia immunosupresyjnego (Boileau 2011, Kotb 2005, Wang 2005, Rao 2015).</p>

Pytanie	Choroby autoimmunizacyjne u osób z niedoborami odporności	Cytopenia w przebiegu autoimmunizacyjnego zespołu limfoproliferacyjnego (ALPS)
Bezpieczeństwo stosowania ocenianej technologii.	U pacjentki Kliniki Immunologii obserwowano nasilenie biegunki i leukopenii w trakcie leczenia MMF.	Skuteczność MMF opisano m.in. w <i>Frontiers In Pediatrics</i> (Rao 2015). Jeden chory rozwinął w trakcie leczenia MMF chorobę Hodgkina, ale kontynuował terapię (około 9 lat). U pacjenta Kliniki Immunologii IP CZD nie obserwowano działań ubocznych.
Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania ocenianej technologii.	Zastosowanie MMF stwarza możliwość alternatywnego leczenia dla glikokortykosteroidów i splenektomii (Rao 2011, Worth 2006, Seidel 2014).	
Wpływ finansowania na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców.	Koszt jednostkowy – około 500-1000 zł miesięcznie Wskazania do leczenia – u kilku-kilkunastu chorych nie stanowią zagrożenia dla budżetu (opinia własna).	Koszt jednostkowy – około 500-1000 zł miesięcznie. Wskazania do leczenia – u kilku chorych nie stanowią zagrożenia dla budżetu (opinia własna).
Alternatywna technologia medyczna oraz jej efektywność kliniczną i bezpieczeństwo stosowania.	Glikokortykosteroidy (działania uboczne), dożylnie preparaty immunoglobulin w dawce 1-2 g/kg m/c (ryzyko niepożądanych reakcji, w tym wstrząs anafilaktyczny), splenektomia (ryzyko ciężkich zakażeń wywołanych przez bakterie otoczkowe), inne leki immunosupresyjne (m.in. przeciwciała monoklonalne, rapamycyna), czynnik stymulujący wzrost kolonii granulocytów (w przypadku neutropenii) (Cunningham-Rundles 2010, Rao 2011, Rao 2015)	Gl korytkosteroidy (działania uboczne), splenektomia (ryzyko ciężkich zakażeń wywołanych przez bakterie otoczkowe), inne leki immunosupresyjne (przeciwciała monoklonalne, rapamycyna), czynnik stymulujący wzrost kolonii granulocytów (w przypadku neutropenii) (Cunningham-Rundles 2010, Rao 2011, Rao 2015).
Dane dotyczące stosowania ocenianej technologii.	Dawkowanie/droga podania: Doustnie, 2x dziennie 600 mg/m ² /dawkę Czas leczenia: W zależności od efektów Schemat terapii: W zależności od efektów i tolerancji (Rao 2011, Rao 2015)	Dawkowanie/droga podania: Doustnie 2x dziennie, 600 mg/m ² /dawkę Czas leczenia: W zależności od efektów Schemat terapii: W zależności od efektów i tolerancji (Rao 2011, Rao 2015).
Oszacowanie liczby osób w Polsce z przedmiotowym wskazaniem, u których stosowana jest oceniana technologia.	Chorobowość: Ok. 1000-1500 (przede wszystkim CVID); nie wszyscy wymagają leczenia MMF (tylko nieliczni chorzy) Zapadalność: Ok. 70-80/rok (nowe rozpoznania CVID; jednak wskazania do MMF – tylko u nielicznych chorych) (Pac 2016 oraz Polskiej Grupy Roboczej ds. Pierwotnych Niedoborów Odporności) Liczba/odsetek osób stosujących: 1 (Dane Kliniki Immunologii)	Chorobowość: Ok. 40 zdiagnozowanych, z potwierdzoną mutacją Fas lub FasL; niewiadomą pozostaje liczba chorych bez rozpoznania oraz z zespołem ALPS-like. Zapadalność: 2-4/rok (Pac 2016 oraz Polskiej Grupy Roboczej ds. Pierwotnych Niedoborów Odporności) Liczba/odsetek osób stosujących: 1 (Dane Kliniki Immunologii).

Podczas przygotowania poprzednich raportów w przedmiotowych wskazaniach otrzymano również opinię ekspercką Konsultanta Wojewódzkiego w dziedzinie immunologii klinicznej, który wskazał, iż mykofenolan mofetylu stanowi jeden z nielicznych leków stosowanych w leczeniu cytopenii i objawów autoimmunizacyjnych u chorych z pierwotnymi niedoborami odporności i autoimmunizacyjnym zespołem limfoproliferacyjnym, opornych na leczenie sterydami i supresyjnymi dawkami immunoglobulin lub sterydozależnych. Często pozostaje jedynym mogącym przynieść efekt terapeutyczny. Mykofenolan mofetylu może być stosowany w leczeniu chorób autoimmunizacyjnych u osób z pierwotnymi niedoborami odporności oraz cytopenii w przebiegu autoimmunizacyjnego zespołu limfoproliferacyjnego po wykorzystaniu leków pierwszego rzutu, tzn. w przypadku nieskuteczności sterydów i/lub immunoglobulin bądź sterydozależności. Również przeciwwskazania do leczenia sterydami (ciężkie powikłania posterydowe, np. nadciśnienie tętnicze, osteoporoza oraz immunoglobulinami, np. reakcje wstrząsowe) powinny być wskazaniem do zastosowania mykofenolanu mofetylu (cytowanie za opracowanie Agencji znak: AOTM-RK-434-4/2014, rozdział 8.1. Przesłanki finansowania podane w stanowiskach eksperckich).

4. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce

W poniższej tabeli przedstawiono aktualny stan finansowania produktów leczniczych finansowanych w ramach refundacji aptecznej, zawierających mykofenolan mofetylu na podstawie Obwieszczenia MZ z dnia 29 czerwca 2016 r. Mykofenolan dostępny jest dla pacjentów z odpłatnością ryczałtową.

Tabela 7. Status refundacyjny produktów leczniczych zawierających mykofenolan mofetylu na podstawie Obwieszczenia MZ z dnia 29 czerwca 2016 r. Wszystkie produkty dostępne są z poziomem odpłatności: ryczałt.

Nazwa, postać i dawka leku, kod EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Limit finansowania	Wskazania objęte refundacją	Wskazania pozarejestryjne objęte refundacją	Dopłata pacjenta
CellCept, tabl., 500 mg, 50 szt., 5909990707515	134.0, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - leki immunosupresyjne - kwas mykofenolowy i jego pochodne	216,00	226,80	244,97	244,97	Stan po przeszczepie narządu unaczynionego bądź szpiku	steroizoależny zespół nerczycowy; cyklosporynoależny zespół nerczycowy; nefropatia toczniowa; zapalenie naczyń; toczeń rumieniowaty układowy; twardzina układowa; stan po przeszczepie kończyny, rogówki, tkanki lub komórek; neuropatia zapalna; miopatia zapalna; steroidooporny zespół nerczycowy; nefropatia IgA; choroby autoimmunizacyjne u pacjentów z niedoborami odporności; cytopenie w przebiegu autoimmunizacyjnego zespołu limfoproliferacyjnego	3,20
CellCept, kaps. twarde, 250 mg, 100 szt., 5909990707614		216,00	226,80	244,97	244,97			3,20
CellCept, proszek do sporządzania zawiesiny doustnej, 1 g/5 ml, 110 g, 5909990980918		302,34	317,46	337,90	337,90			3,20
Mycophenolate Mofetil Accord, tabl. powł., 500 mg, 50 szt., 5909990750993		108,00	113,40	131,57	131,57			3,20
Mycophenolate Mofetil Accord, kaps. twarde, 250 mg, 100 szt., 5909990754472		108,00	113,40	131,57	131,57			3,20
Mycophenolate mofetil Apotex, kaps. twarde, 250 mg, 100 szt., 5909990718375		215,46	226,23	244,40	244,40			3,20
Mycophenolate mofetil Apotex, tabl. powł., 500 mg, 50 szt., 5909990718405		215,46	226,23	244,40	244,40			3,20
Mycophenolate mofetil Sandoz 500 mg tabletki powlekane, tabl. powł., 500 mg, 50 szt., 5909990715268		140,40	147,42	165,59	165,59			3,20
Mycophenolate mofetil Stada, kaps., 250 mg, 100 szt., 5909990807703		137,16	144,02	162,19	162,19			3,20
Mycophenolate mofetil Stada, tabl. powł., 500 mg, 50 szt., 5909990807741		137,16	144,02	162,19	162,19			3,20
Myfenax, kaps. twarde, 250 mg, 100 kaps., 5909990638185		214,92	225,67	243,84	243,84			3,20
Myfenax, tabl. powł., 500 mg, 50 tabl., 5909990638208		214,92	225,67	243,84	243,84			3,20

W toku pracy wystąpiono z prośbą do NFZ o udostępnienie danych dotyczących kwoty refundacji oraz liczby pacjentów, u których stosowano mykofenolan mofetylu w przedmiotowych wskazaniach. Z uwagi na obszerność ocenianych wskazań podanie danych dotyczących populacji pacjentów przyjmujących mykofenolan mofetylu zawężonej do ocenianych wskazań było niemożliwe. NFZ przedstawił całkowitą liczbę pacjentów stosujących mykofenolan (we wszystkich dostępnych wskazaniach), która w 2015 roku wyniosła 15 705 pacjentów oraz całkowitą kwotę poniesioną na refundację leku w 2015 roku, która wyniosła 74,8 mln zł.

5. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

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 1.04.2016 r. pismem znak PLA.4600.207.2016.1.ISU Minister Zdrowia przekazał AOTMiT zlecenie dotyczące cyklicznego przygotowania materiałów analitycznych pozwalających ocenić zasadność dalszego finansowania ze środków publicznych substancji czynnych we wskazaniach innych niż wymienione w Charakterystyce Produktu Leczniczego dostępnych w ramach wykazu: A1. Leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym

Niniejsze opracowanie dotyczy substancji czynnej mykofenolan mofetylu w następującym wskazaniu pozarejestryjnym: choroby autoimmunizacyjne u osób z niedoborami odporności; cytopenia w przebiegu autoimmunizacyjnego zespołu limfoproliferacyjnego (ALPS).

Niniejsze opracowanie stanowi aktualizację raportów nr: AOTM-RK-434-4/2014 oraz AOTM-RK-434-3/2013, „Mykofenolan mofetylu w wybranych wskazaniach pozarejestryjnych. Opracowanie na potrzeby Rady Przejrzystości w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych leków we wskazaniach innych niż ujęte w charakterystyce produktu leczniczego”, przygotowanych na potrzeby przygotowania opinii Prezesa Agencji poprzedzonej opinią Rady Przejrzystości.

Problem zdrowotny

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

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

Oceniana technologia medyczna

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.

Technologie alternatywne

Za komparatory dla mykofenolanu mofetylu można uznać jedną z wymienionych technologii: cyklosporyna, prednizon, metyloprednizon, azatiopryna, takrolimus, immunoglobuliny, brak leczenia. Sporadycznie, u pacjentów opornych na leczenie oraz postępującą chorobą wykonuje się splenektomię.

Analiza skuteczności i bezpieczeństwa

W ramach niniejszego opracowania przeprowadzono aktualizację wyszukiwania dowodów skuteczności mykofenolanu mofetylu w ocenianych wskazaniach, przez wykonanie przeglądu systematycznego literatury z zastosowaniem odcięcia przeglądu do publikacji wydanych po wrześniu 2014

Choroby autoimmunizacyjne u osób z niedoborami odporności

W ramach aktualizacji opracowania nie odnaleziono jakichkolwiek dowodów skuteczności mykofenolanu mofetylu we wskazaniu choroby autoimmunizacyjne u osób z niedoborami odporności. W ramach poprzednich opracowań odnaleziono wyłącznie jeden opis przypadku (Boursiquot 2013) pacjenta z diagnozą CVID oraz choroby ziarniniakowej, u którego terapia mykofenolanem mofetylu nie wykazała skuteczności.

Cytopenia w przebiegu autoimmunizacyjnego zespołu limfoproliferacyjnego (ALPS)

W ramach aktualizacji opracowania odnaleziono jedną publikację spełniającą kryteria włączenia do przeglądu. Publikacji Miano 2015 stanowi analizę retrospektywną. Do analizy włączono 58 pacjentów z cytopenią, spośród których, u 36 stwierdzono cytopenię w przebiegu autoimmunizacyjnego zespołu limfoproliferacyjnego (ALPS). Mediana wieku pacjentów wyniosła 4,9 lat (zakres: 0,1–16,2 lat). Mykofenolan mofetylu stosowany był u 39 pacjentów, którzy nie odpowiedzieli na wcześniejsze linie terapii obejmujące stosowanie kortykosteroidów i immunoglobulin. Analizę wyników w przypadku pacjentów z diagnozą ALPS przeprowadzono w dwóch podgrupach. Grupie jednoznacznej diagnozy (pacjenci spełniali wszystkie kryteria diagnostyczne – grupa A) oraz w grupie prawdopodobnej diagnozy (pacjenci spełniali większość kryteriów diagnostycznych – grupa B). W grupie A mykofenolan mofetylu stosowało 11 pacjentów, odpowiedź na leczenie uzyskano u wszystkich 11 (100%) pacjentów, w grupie B mykofenolan mofetylu stosowało 10 osób, odpowiedź na leczenie uzyskano u 5 (50%) pacjentów (utrzymanie odpowiedniego poziomu parametrów krwi oraz redukcja lub zaprzestanie koniczności leczenia immunosupresyjnego).

W ramach poprzednich opracowań odnaleziono dwie publikacje (seria przypadków Rao 2005 oraz opis przypadku Silva 2013), odpowiedź na leczenie z zastosowaniem mykofenolanu mofetylu uzyskano łącznie u 13 z 14 pacjentów (93%)

Podsumowanie rekomendacji klinicznych

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

6. Źródła

- Bernatowska 2003** Bernatowska E, Pac M, Pietrucha B, Mikołuc B, Jędrzejczyk M, et al, Autoimmunizacja i nadwrażliwość u dzieci z niedoborami odporności, *Nowa Pediatría* 1/2003, 41-44
- Bleesing 2014** Bleesing JJH, Johnson J, Zhang K, Autoimmune Lymphoproliferative Syndrome, *GeneReviews* Pagon RA, Adam MP, Ardinger HH, et al., editors September 14, 2006; Last Update: September 11, 2014
- Boileau 2011** Boileau J, G Mouillot, L Gerard, et al, Autoimmunity in common variable immunodeficiency: correlation with lymphocyte phenotype in the French DEFI study. *Journal of Autoimmunity*; 2011;36:25-32
- Boursiquot 2013** Boursiquot JN, L Gérard, M Malphettes, C Fieschi, L Galicier, et al, the DEFI study group, Granulomatous Disease in CVID: Retrospective Analysis of Clinical Characteristics and Treatment Efficacy in a Cohort of 59 Patients, *J Clin Immunol* (2013) 33:84–95
- Cunningham-Rundles 2010** Cunningham-Rundles C, How I treat common variable immunodeficiency; *Blood*, 2010, 116,1
- D’Cruz 2007** D’Cruz DP, Munther AK, Hughes GRV. Systemic lupus erythematosus. *Lancet* 2007; 369: 587–96
- Deane 2009** Deane S, Selmi C, Naguwa SM, Teuber SS Gershwin ME, Common Variable Immunodeficiency: Etiological and Treatment Issues, *Int Arch Allergy Immunol* 2009;150:311–324
- Dizon 1998** Dizon JG, Goldberg BJ, Kaplan MS. How to evaluate suspected immunodeficiency. *Pediatric Annals*, 1998; 27: 743-750
- Interna Szczeklika 2012** Podręcznik chorób wewnętrznych. Andrzej Szczekliki (red.), 2012, *Medycyna Praktyczna*
- Kotb 2005** Kotb R, C Pinganaud, C Trichert et al., Efficacy of mycophenolate mofetil in adult refractory autoimmune cytopenias: a single center preliminary study. *Eur J Haematol*, 2005, 75, 60-64
- Madkaikar 2011** Madkaikar M, Mhatre S, Gupta M, Ghosh K. Advances in autoimmune lymphoproliferative syndromes *Eur J Haematol*. 2011 Jul;87(1):1-9
- Miano 2015** Miano, M., M. Scalzzone, K. Perri, E. Palmisani, I. Caviglia, et al. 2015. Mycophenolate mofetil and Sirolimus as second or further line treatment in children with chronic refractory Primitive or Secondary Autoimmune Cytopenias: a single centre experience. *Br. J Haematol*.
- Pac 2016** Pac M, E. Bernatowska: Comprehensive activities to increase recognition of primary immunodeficiency and access to immunoglobulin replacement therapy in Poland, *Eur J Pediatr* (2016) 175:1099–1105
- Rackiewicz 2010** Rackiewicz A, Sulek M Zespół Felty’ego – opis trzech przypadków *Reumatologia* 2010; 48, 1: 66-70
- Rao 2005** Rao VK, Dugan F, Dale JK, Davis J, Tretler J, et al. Use of mycophenolate mofetil for chronic, refractory immune cytopenias in children with autoimmune lymphoproliferative syndrome. *Br J Haematol*. 2005;129(4):534-8.
- Rao 2011** Rao VK, JB Oliveira; How I treat autoimmune lymphoproliferative syndrome; *Blood*, 2011, 118,22, 5741-5751
- Rao 2015** Rao, V.K. 2015. Approaches to Managing Autoimmune Cytopenias in Novel Immunological Disorders with Genetic Underpinnings Like Autoimmune Lymphoproliferative Syndrome. *Front Pediatr*. 3:65.
- Sciaccia 2012** Sciaccia S, Ceberio L, Garcia-Fernandez C, Roccatello D, Karim Y, et al. Systemic lupus erythematosus and infections: clinical importance of conventional and upcoming biomarkers. *Autoimmun Rev*. 2012 Dec;12(2):157-63
- Seidel 2014** Seidel MG, Autoimmune and other cytopenias in primary immunodeficiencies: pathomechanisms, novel differential diagnoses, and treatment; *Blood*, 2014, 124,15; 2337-2344
- Silva 2013** Silva HM, G Reis, M Guedes, E Cleto, JR Vizcaíno, et al, A case of hepatopulmonary syndrome solved by mycophenolate mofetil (an inhibitor of angiogenesis and nitric oxide production), *Journal of Hepatology* 2013 58 630–633
- Szaflarska 2007** Szaflarska A. Autoimmunizacja w pierwotnych niedoborach odporności, *Alergologia Immunologia* 2007. 4, 49
- Wang 2005** Wang J, C Cunningham-Rundles; Treatment and outcome of autoimmune hematologic disease in common variable immunodeficiency (CVID), 2005, *J Autoimmunity*, 25, 57-62
- Worth 2006** Worth A, AJ Trasher, HB Gaspar; Autoimmune lymphoproliferative syndrome: molecular basis of disease and clinical phenotype; *Br J Haematol* 2006, 133:124-40

7. Załączniki

7.1. Poprzednie opracowania

Niniejsze opracowanie stanowi aktualizację następujących dokumentów:

- Mykofenolan mofetylu w wybranych wskazaniach pozarejestacyjnych. Opracowanie na potrzeby Rady Przejrzystości w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych leków we wskazaniach innych niż ujęte w charakterystyce produktu leczniczego. Raport Nr: AOTM-RK-434-4/2014. Warszawa, listopad 2014 r.
- Mykofenolan mofetylu, w wybranych wskazaniach pozarejestacyjnych. Opracowanie na potrzeby Rady Przejrzystości w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych leków we wskazaniach innych niż ujęte w charakterystyce produktu leczniczego. Raport Nr: AOTM-RK-434-3/2013. Warszawa, listopad 2013 r.

7.2. Strategie wyszukiwania Agencji

MEDLINE 21.07.2016

ID	Kwerenda	Trafienia
2	Search (((((((immune deficiency) OR autoimmune lymphoproliferative syndrome) OR (((((Antibody) OR Immunological) OR Immunologic)) AND ((Deficiencies) OR Deficiency))) OR (((Smith) OR Lymphoproliferative)) AND ((Syndromes) OR Syndrome))) OR (((Deficiencies) OR Deficiency)) AND Caspase))) AND (((mycophenolic acid mofetil) OR mycophenolate mofetil hydrochloride) OR mycophenolate mofetil)	163
11	Search (((((((immune deficiency) OR autoimmune lymphoproliferative syndrome) OR (((((Antibody) OR Immunological) OR Immunologic)) AND ((Deficiencies) OR Deficiency))) OR (((Smith) OR Lymphoproliferative)) AND ((Syndromes) OR Syndrome))) OR (((Deficiencies) OR Deficiency)) AND Caspase))) AND (((mycophenolic acid mofetil) OR mycophenolate mofetil hydrochloride) OR mycophenolate mofetil)) Filters: Publication date from 2014/01/01	30

EMBASE 21.07.2016

ID	Kwerenda	Trafienia
1	exp mycophenolate mofetil/	4210
2	mycophenolate mofetil.af.	16080
3	mycophenolic acid mofetil.af.	8
4	1 or 2 or 3	16085
5	exp immune deficiency/	230867
6	exp autoimmune lymphoproliferative syndrome/	485
7	Immunologic.af.	45416
8	Immunological.af.	155763
9	Antibody.af.	885341
10	7 or 8 or 9	1028220
11	Deficiency.af.	521404
12	Deficiencies.af.	44362
13	11 or 12	548606
14	10 and 13	45904
15	Lymphoproliferative.af.	25801
16	Smith.af.	216747
17	15 or 16	242243
18	Syndrome.af.	1299597
19	Syndromes.af.	118669
20	18 or 19	1350098
21	17 and 20	19707
22	Caspase.af.	116608

ID	Kwerenda	Trafienia
23	13 and 22	3546
24	5 or 6 or 14 or 21 or 23	269837
25	4 and 24	736
26	limit 25 to yr="2014 -Current"	316

Cochrane 21.07.2016

ID	Kwerenda	Trafienia
1	mycophenolate mofetil or mycophenolic acid mofetil or mycophenolate mofetil hydrochloride (Word variations have been searched)	1704
2	MeSH descriptor: [Autoimmune Lymphoproliferative Syndrome] explode all trees	1
3	immune deficiency (Word variations have been searched)	2730
4	Immunologic or Immunological or Antibody (Word variations have been searched)	31575
5	Deficiency or Deficiencies (Word variations have been searched)	14054
6	4 and 5	1093
7	Lymphoproliferative or Smith (Word variations have been searched)	16282
8	Syndrome or Syndromes (Word variations have been searched)	52194
9	7 and 8	1476
10	Caspase (Word variations have been searched)	296
11	5 and 10	9
12	2 or 3 or 6 or 9 or 11	4528
13	1 and 12 Publication Year from 2014 to 2016	24

7.3. Wykaz publikacji wykluczonych oraz przyczyn wykluczenia

Publikacja	Przyczyny wykluczenia
George,L.A., andD.T.Teachey. 2016. Optimal Management of Autoimmune Lymphoproliferative Syndrome in Children. Paediatr. Drugs 18:261-272.	Nie opisano metodyki przygotowania publikacji, artykuł poglądowy (opinia ekspercka).
Rao,V.K. 2015. Approaches to Managing Autoimmune Cytopenias in Novel Immunological Disorders with Genetic Underpinnings L ke Autoimmune Lymphoproliferative Syndrome. Front Pediatr. 3:65.	Nie opisano metodyki przygotowania publikacji, artykuł poglądowy (opinia ekspercka).
Seidel MG, Autoimmune and other cytopenias in primary immunodeficiencies: pathomechanisms, novel differential diagnoses, and treatment; Blood, 2014, 124,15; 2337-2344	Nie opisano metodyki przygotowania publikacji, artykuł poglądowy (opinia ekspercka).