



# Česká nefrologická společnost

U Nemocnice 2, 120 00 Praha 2 IČO 26552809

Výbor společnosti 2008-2010:

Romana Ryšavá  
(předseda)  
Vladimír Tesař  
(1. místopředseda)  
Ivan Rychlík  
(2. místopředseda)  
Sylvie Opatrná  
(vědecký sekretář)

Členové výboru:  
Vladimíra Bednářová  
Marcela Bürgelová  
Karel Matoušovi  
Václav Monhart  
Vladimír Teplan  
Jaroslav Točík  
Ondřej Viklický  
Josef Zadražil  
Jiří Žabka

SÚKL  
PharmDr. Jiří Lamka  
Oddělení stanovení výše a  
podmínek úhrady  
Šrobárova 48  
100 41 Praha 10

V Praze 9.9.2009

## Věc: žádost o rozšíření indikačního omezení pro preskripci mykofenolát mofetilu

V návaznosti na proběhlou revizi referenčních skupin (RS) a zahájení správních řízení pro jednotlivé RS podáváme návrh na rozšíření indikačního omezení pro mykofenolát mofetil (**RS 70/1**) i mimo SPC – „off-label“ indikace a to pro léčbu **ANCA-asociované vaskulitidy a lupusové nefritidy**.

Mykofenolát mofetil je v současnosti schválen pouze v indikaci léčby pacientů po transplantaci ledviny (viz „P“ v číselníku VZP) lékaři v transplantačních centrech. Obdobně tomu bylo před několika lety i s cyklosporinem A, který byl mnoho let vymezen jen pro preskripci u transplantovaných pacientů. V současné době je schválena jeho preskripce i pro nemocné s autoimunními chorobami a chorobami spojenými s poruchou imunity.

### Východiska

ANCA-asociované vaskulitidy jsou relativně vzácná, ale závažná onemocnění, která neléčená vedla k úmrtí většiny pacientů do 12 měsíců od stanovení diagnózy. V současné době je prognóza pacientů v důsledku efektivní indukční léčby (kortikosteroidy a cyklofosfamid) výrazně zlepšená (*Říhová et al., 2005; Booth et al., 2003*), ale v důsledku vysoké tendence k relapsům (50% pacientů relabuje do 5 let) musí být většina pacientů léčena dlouhodobou udržovací léčbou (obvykle kombinací kortikosteroidů a azathioprinu). S prodlužující se dobou sledování přibývá pacientů, kteří tuto základní léčbu netolerují, nebo jsou k ní refrakterní. Tyto pacienty je tedy nutno léčit dalšími léky, které pro tuto indikaci dosud nejsou registrovány (registrace léků pro vzácná onemocnění je vždy obtížná, neboť je složité uspořádat větší randomizované studie; navíc je neetické takto závažně nemocné pacienty vystavovat riziku léčby placebem či méně účinnými alternativami).

U ANCA-asociované renální vaskulitidy jsou doklady pro účinnost mykofenolátu jak v udržovací, tak indukční terapii (*Koukoulaki et al., 2006, Stassen et al., 2007*), lze jej tedy použít jako alternativu cyklofosfamidu v indukční fázi a azathioprinu v udržovací fázi tam,

kde standardní léčba není dostatečně účinná nebo kde ji pacient netoleruje. Další studie s mykofenolátem u ANCA-asociované vaskulitidy (např. studie MYCYC) probíhají. V udržovací fázi je v současné době indikován u všech pacientů, u kterých nelze podávat cyklofosfamid či azathioprin (zejména pro hepatotoxicitu, či urotoxicitu) a také u pacientů, kteří relabovali na udržovací léčbě azathioprinem. Je také třeba zdůraznit, že pacienti opakovaně léčení cyklofosfamidem (s vysokou kumulativní dávkou cyklofosfamidu) mají kromě gonadotoxicity také vysoké riziko myelodysplázie a sekundárních malignit. Mykofenolát se tak u těchto pacientů, kteří obvykle vyžadují opakovanou indukční a dlouhodobou udržovací léčbu, stává nepostradatelnou součástí léčebných režimů.

Lupusová nefritida je také relativně vzácné, ale velmi závažné onemocnění, které ve svých nejtěžších formách má neléčené velmi špatnou prognózu (střední dožití cca 1 rok). Současná indukční léčba pulzy cyklofosfamidu a kortikosteroidy a udržovací léčba kombinací kortikosteroidů a azathioprinu výrazně zlepšila prognózu těchto pacientů. U pacientů s nefrotickým syndromem neodpovídajících na léčbu cyklofosfamidem představuje účinnou alternativu cyklosporin A, jehož nevýhodou ale je riziko nefrotoxicity při dlouhodobém podávání a nemožnost jeho aplikace u snížené funkce ledvin. Pacienti/ky s lupusovou nefritidou dnes dlouhodobě přežívají, ale obvykle vyžadují dlouhodobou udržovací léčbu a opakovanou léčbu relapsů onemocnění. Přitom (podobně jako u ANCA-asociovaných vaskulitid) s délkou sledování přibývá pacientů netolerujících standardní léčbu (myelotoxicitu, hepatotoxicitu) či refrakterních k této léčbě. Zvyšující se kumulativní dávka cyklofosfamidu zvyšuje nejen riziko sekundárních malignit, ale u těchto (často mladých, fertálních) žen výrazně snižuje vzhledem ke gonadotoxicitě jejich šanci otěhotnět. V posledních letech byly prezentovány výsledky několika studií dokumentujících vysokou účinnost mykofenolát mofetilu jak v indukční (*Ginzler et al., 2005*), tak udržovací (*Contreras et al., 2004*) léčbě lupusové nefritidy. Mykofenolát byl v těchto i některých dalších studiích (*Walsh et al., 2007*) v indukční i udržovací fázi léčby lupusové nefritidy účinnější než cyklofosfamid. V letošním roce byly publikovány výsledky studie ALMS (*Appel et al., 2009*), které ukazují srovnatelnou účinnost mykofenolátu a cyklofosfamidu v indukční léčbě lupusové nefritidy (a tedy možnost použít jej jako alternativu cyklofosfamidu u pacientů, kteří cyklofosfamid netolerují). V současné době je legitimní používání mykofenolát mofetilu především jako alternativní léčby v udržovací fázi (u pacientů netolerujících azathioprin) nebo u některých pacientek s relapsy onemocnění (zejména při intoleranci či omezené účinnosti cyklofosfamidu).

### **Zdůvodnění žádosti**

S přibývajícím počtem léčených pacientů přibývá i pacientů refrakterních na standardní léčbu (kortikosteroidy, cyklofosfamid, azathioprin, cyklosporin A) anebo tuto léčbu netolerujících. V případě, že je standardní indukční či udržovací léčba bez dostatečného efektu, nebo ji nelze použít pro intoleranci, a nemáme adekvátní alternativu (mykofenolát mofetil) dochází u pacientů s renální vaskulitidou k rychlé ztrátě renální funkce a u pacientů s lupusovou nefritidou obvykle k rozvoji nefrotického syndromu s život ohrožujícími infekčními a trombotickými komplikacemi. Kromě zvýšené mortality se také zvyšuje riziko nutnosti dialyzační léčby. Dlouhodobá léčba cyklofosfamidem je navíc (zejména u mladších lidí) nepřijatelná (a non lege artis) vzhledem k vysokému riziku útlumu kostní dřeně a sekundárních malignit.

V současné době je mykofenolát nezastupitelnou součástí léčby lupusové nefritidy minimálně jako alternativa cyklofosfamidu v indukční a azathioprinu v udržovací léčbě a navíc mykofenolát není gonadotoxický a proto u žen ve fertálním věku by měl být preferován. U

pacientů, kteří netolerují cyklofosfamid v indukční a azathioprin v udržovací léčbě je mykofenolát u vaskulitidy jedinou a u lupusové nefritidy jednou ze dvou možných alternativ. Pokud by nebyl dostupný, nebylo by možné tyto pacienty účinně léčit a výrazně by se zvýšilo riziko úmrtí i progresu do termálního selhání ledvin.

### **Návrh preskripčního omezení „P“ (kromě již existujícího)**

Mykofenolát mofetil je předepisován nefrology na specializovaných klinických pracovištích zabývajících se léčbou ANCA-asociovaných vaskulitid a lupusovou nefritidou v:

- indukční léčbě, pokud selže alespoň jedna základní léčba používaná v těchto indikacích (cyklofosfamid) či je nutnost tuto léčbu ukončit pro její intoleranci nebo projevy toxicity
- udržovací léčbě, pokud selže alespoň jedna základní léčba používaná v těchto indikacích (cyklofosfamid, azathioprin, cyklosporin A) či je nutnost tuto léčbu ukončit pro její intoleranci nebo projevy toxicity
- indukční i udržovací léčbě u žen ve fertilním věku do 35 let, kde je reálný předpoklad úspěšné gravidity po ukončení léčby

Preskripcce pro tyto diagnózy by byla vázána na odbornost 108, nefrolog.

### **Farmakoekonomická rozvaha**

Při kalkulacích o efektivitě léčby mykofenolát mofetilem je nutno vzít v úvahu vysoké riziko vývoje terminálního selhání ledvin (zejména u ANCA-asociovaných renálních vaskulitid) u pacientů, kteří nejsou dostatečně agresivně a účinně léčeni. Roční udržovací léčba mykofenolát mofetilem (cca 60-80 tis. Kč) představuje jen zlomek ročních nákladů spojených s dialyzační léčbou (1,5-2,0 mil. Kč).

Roční náklady na léčbu mykofenolát mofetilem jsou přibližně stejné jako náklady na léčbu cyklosporinem A:

- průměrná denní dávka mykofenolátu mofetilu se pohybuje kolem 2x2 tbl. po 500mg
  - o CellCept 500mg, 50 tbl., 3692Kč..... měsíční léčba cca 8000 Kč
  - o Mykofenolát Sandoz 500mg, 50 tbl., 2555Kč.... měsíční léčba cca 6200Kč
- průměrná denní dávka cyklosporinu A se pohybuje kolem 2x 150mg
  - o Sandimmun Neoral/Equoral 100mg, 50 tbl., 4469Kč..měsíční léčba 5362Kč
  - o Sandimmun Neoral/Equoral 50mg, 50 tbl., 2234Kč...měsíční léčba 2681Kč
    - Při dávce 150mg 2x denně to činí: 5362 + 2681 = 8043 Kč

Roční léčba cyklofosfamidem či azathioparinem je cenově nižší, nicméně do nákladů je potřeba započítat nutnost opakovaných hospitalizací (a podávání ochranné léčby mesnou v případě léčby pulsy cyklofosfamidu) a vyšší náklady vynaložené na léčbu zejména infekčních komplikací (často nutná parenterální aplikace antibiotik, antimykotik či virostatik; nezřídka nutnost podávat růstové faktory či krevní převody – tyto náklady mohou představovat desítky tisíc Kč/rok).

### **Předpokládaná zátěž pro systém zdravotního pojištění**

Vzhledem k incidenci (ANCA asoc. vaskulitidy: 10-20/mil., SLE 50/mil.) a prevalenci (cca 5-10x vyšší než incidence) těchto onemocnění v ČR předpokládáme potřebu léčby mykofenolát mofetilem asi u 50-60 nemocných ročně s ANCA-asociovanými vaskulitidami (3,6 mil Kč/rok) a asi u 120-150 nemocných ročně s lupusovou nefritidou (7,2mil. Kč/rok). Léčba bude vázána na výše zmíněná specializovaná pracoviště, která mají zkušenosti s léčbou těchto onemocnění a která budou zodpovědná za racionální preskripci.

U řady nemocných (zejména s lupusovou nefritidou) ale stačí v udržovací fázi léčby menší dávky mykofenolát mofetilu (2x1 či 3x1 tbl.), **čímž by se náklady na léčbu o polovinu až třetinu snížily.**

Navíc je třeba zdůraznit, že většina pacientů léčených mykofenolát mofetilem s ANCA-asociovanou vaskulitidou a lupusovou nefritidou je na udržovací terapii v **dlouhodobé remisi s velmi dobrou kvalitou života a možností vrátit se i do pracovního procesu, čímž dochází k úsporám nejen v oblasti zdravotní, ale i sociální péče.**

Za výbor ČNS

Doc.MUDr. Romana Ryšavá, CSc.  
Předsedkyně ČNS 2008-2010  
U Nemocnice 2  
128 08 Praha 2  
Tel.: 420 22496-2587  
E-mail: [rysavar@vfn.cz](mailto:rysavar@vfn.cz)

#### **Literatura**

1. Kazderová,M., Jančová,E., Ryšavá,R., Merta,M., Tesař,V.: *Mycophenolate mofetil in low doses stabilizes and improves antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis and lupus nephritis. Arch. Med. Res., 2008, 39: 115 – 119.*
2. Koukoulaki,M., Jayne,D.R.W.: *Mycophenolate mofetil in antineutrophil cytoplasm antibodies-associated systemic vasculitis. Nephron Clin. Pract., 2006, 102: c100 – c107.*
3. Stassen,P.M., Cohen Tervaert J.W., Stegeman,C.A.: *Induction of remission in active anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis with mycophenolate mofetil in patients who cannot be treated with cyclophosphamide. Ann. Rheum. Dis., 2007, 66: 798 – 802.*
4. Říhová,Z., Vaňková,Z., Maixnerová,D., Dostál,C., Jančová,E., Honsová,E., Merta,M., Ryšavá,R., Tesař,V.: *Treatment of lupus nephritis with cyclosporine – an outcome analysis. Kidney Blood Press Res, 2007, 30: 124 – 128.*
5. Booth AD, Almond MK, Burns A, et al.; *Pan-Thames Renal Research Group. Outcome of ANCA-associated renal vasculitis: a 5-year retrospective study. Am J Kidney Dis. 2003; 41: 776-84.*
6. Ginzler,E.M., Dooley,M.A., Aranow,C., et al.: *Mycophenolate mofetil or intravenous cyclophosphamide for lupus nephritis. N. Engl. J. Med., 2005, 353: 2219 – 2228.*
7. Contreras,G., Pardo,V., Leclercq,B., et al.: *Sequential therapies for proliferative lupus nephritis. N. Engl. J. Med., 2004, 350: 971 – 980.*
8. Walsh,M., James,M., Jayne,D., et al.: *Mycophenolate mofetil for induction therapy of lupus nephritis: a systematic review and meta-analysis. Clin. J. Am. Soc. Nephrol., 2007, 2: 968 – 975.*
9. Appel,G.B., Contreras,G., Dooley,M.A., et al.: *Mycophenolate mofetil versus cyclophosphamide for induction treatment of lupus nephritis. J. Am. Soc. Nephrol., 2009, 20: 1103 – 1112.*
10. Appel,A.S., Appel,G.B.: *An update on the use of mycophenolate mofetil in lupus nephritis and other primary glomerular disease. Nat. Clin. Pract. Nephrol., 2009, 5: 132 – 142.*

Na vědomí:

MUDr. Pavel Horák, CSc., MBA, ředitel VZP

Prof. MUDr. Karel Pavelka, DrSc., předseda České revmatologické společnosti ČLS JEP

Prof. MUDr. Jan Janda, CSc., předseda České pediatrické společnosti ČLS JEP

Prof. MUDr. Jan Švihovec, DrSc., ČLS JEP