



**Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji**

**Wydział Oceny Technologii Medycznych**

**Azathioprinum, everolimusum, acidum mycophenolicum,  
sirolimusum, tacrolimusum  
we wskazaniu: stan po przeszczepie kończyny, rogówki,  
tkanek lub komórek**

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

Aneks do raportu nr: OT.4321.16.2019

Data ukończenia: 9 kwietnia 2019 r.

## Spis treści

<b>1. Przedmiot i historia zlecenia .....</b>	<b>3</b>
<b>2. Rekomendacje kliniczne .....</b>	<b>5</b>
<b>3. Wskazanie dowodów naukowych .....</b>	<b>5</b>
3.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych .....	8
3.1.1. Opis badań włączonych do analizy.....	8
3.1.2. Wyniki analizy skuteczności klinicznej.....	9
3.1.3. Wyniki analizy bezpieczeństwa .....	11
3.2. Omówienie wyników badań oraz ograniczenia analizy klinicznej .....	11
<b>4. Piśmiennictwo .....</b>	<b>12</b>
<b>5. Załączniki.....</b>	<b>13</b>
5.1. Strategie wyszukiwania publikacji .....	13

## 1. Przedmiot i historia zlecenia

W związku z art. 40 pkt. 4 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2017 r., poz. 1844 z późn. zm.) niniejsze opracowanie stanowi aneks do raportu nr OT.434.20.2016, na podstawie którego została wydana Opinia Rady Przejrzystości nr 143/2016 w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych substancji czynnych azatiopryna, ewerolimus, kwas mykofenolowy, syrolimus, takrolimus we wskazaniu: stan po przeszczepie kończyny, rogówki, tkanek lub komórek.

Niniejszy raport stanowi aktualizację danych zawartych w poprzednich opracowaniach w zakresie:

- istnienia nowych wytycznych praktyki klinicznej;
- istnienia nowych dowodów naukowych na potrzeby oceny skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej technologii medycznej.

W tabeli poniżej przedstawiono wykaz leków zawierających ocenianą substancję czynną finansowanych ze środków publicznych w ramach ocenianego wskazania zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 27 lutego 2019 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 marca 2019 r.

**Tabela 1. Produkty lecznicze zawierające ocenianą substancję czynną refundowane w ocenianym wskazaniu**

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Kod EAN	UCZ [zł]	CHB [zł]	CD [zł]	WLF [zł]	PO	WDŚ [zł]
<b>140.0, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - leki immunosupresyjne - azatiopryna</b>								
<b>Azathioprinum</b>								
Azathioprine VIS, tabl., 50 mg	30 szt. (1 słoik po 30 szt.)	05909990232826	13,61	14,29	18,50	16,28	ryczałt	5,42
Azathioprine VIS, tabl., 50 mg	30 szt. (1 słoik po 30 szt.)	05909990232826	13,61	14,29	18,50	16,28	bezpłatny do limitu	2,22
Azathioprine VIS, tabl., 50 mg	50 szt. (1 słoik po 50 szt.)	05909990232819	22,03	23,13	29,02	27,13	ryczałt	5,09
Azathioprine VIS, tabl., 50 mg	50 szt. (1 słoik po 50 szt.)	05909990232819	22,03	23,13	29,02	27,13	bezpłatny do limitu	1,89
Imuran, tabl. powł., 50 mg	100 szt. (4 blist.po 25 szt.)	05909990277810	43,09	45,24	54,26	54,26	ryczałt	3,56
Imuran, tabl. powł., 50 mg	100 szt. (4 blist.po 25 szt.)	05909990277810	43,09	45,24	54,26	54,26	bezpłatny do limitu	0,00
<b>135.2, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - leki immunosupresyjne - ewerolimus</b>								
<b>Everolimusum</b>								
Certican, tabl., 0,5 mg	60 szt. (6 blist. po 10 szt.)	05909990211357	848,89	891,33	926,11	926,11	ryczałt	3,20
Certican tabletki, tabl., 0,25 mg	60 szt. (6 blist.po 10 szt.)	05909990211654	407,46	427,83	451,47	451,47	ryczałt	3,20
Certican tabletki, tabl., 0,75 mg	60 szt. (6 blist.po 10 szt.)	05909990211845	1273,61	1337,29	1382,50	1382,50	ryczałt	3,20
<b>134.0, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - leki immunosupresyjne - kwas mykofenolowy i jego pochodne</b>								
<b>Mycophenolas mofetil</b>								
CellCept, proszek do sporządzania zawiesiny doustnej, 1 g/5 ml	110 g (175 ml)	05909990980918	209,24	219,70	232,84	108,46	ryczałt	127,58
CellCept, kaps. twarde, 250 mg	100 szt.	05909990707614	124,20	130,41	141,54	77,47	ryczałt	67,27
CellCept, tabl., 500 mg	50 szt.	05909990707515	124,20	130,41	141,54	77,47	ryczałt	67,27
Mycofit, kaps. twarde, 250 mg	100 szt.	05909990754472	63,18	66,34	77,47	77,47	ryczałt	3,20

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Kod EAN	UCZ [zł]	CHB [zł]	CD [zł]	WLF [zł]	PO	WDŚ [zł]
Mycofit, tabl. powł., 500 mg	50 szt.	05909990750993	63,18	66,34	77,47	77,47	ryczałt	3,20
Mycophenolate mofetil Apotex, kaps. twarde, 250 mg	100 szt. (10 blist.po 10 szt.)	05909990718375	81,00	85,05	96,18	77,47	ryczałt	21,91
Mycophenolate mofetil Apotex, tabl. powł., 500 mg	50 szt. (5 blist.po 10 szt.)	05909990718405	81,00	85,05	96,18	77,47	ryczałt	21,91
Mycophenolate mofetil Sandoz 500 mg tabletki powlekane, tabl. powł., 500 mg	50 szt.	05909990715268	75,60	79,38	90,51	77,47	ryczałt	16,24
Mycophenolate mofetil Apotex, tabl. powł., 500 mg	50 szt. (5 blist.po 10 szt.)	05909990718405	81,00	85,05	96,18	77,47	ryczałt	21,91
Myfenax, kaps. twarde, 250 mg	100 kaps.	05909990638185	70,20	73,71	84,84	77,47	ryczałt	10,57
Myfenax, tabl. powł., 500 mg	50 tabl.	05909990638208	70,20	73,71	84,84	77,47	ryczałt	10,57
<b>135.1, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - leki immunosupresyjne - sirolimus</b>								
<b>Sirolimusum</b>								
Rapamune, tabl. draż., 1 mg	30 szt.	05909990985210	461,47	484,54	509,15	509,15	ryczałt	3,20
Rapamune, roztwór doustny, 1 mg/ml	60 ml (but.+30 strzyk.)	05909990893645	937,18	984,04	1020,77	1018,30	ryczałt	5,67
<b>139.0, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - leki immunosupresyjne - inhibitory kalcyneuryny - takrolimus</b>								
<b>Tacrolimusum</b>								
Advagraf, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 0,5 mg	30 szt.	05909990051052	48,44	50,86	60,72	60,25	ryczałt	3,67
Advagraf, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 1 mg	30 szt.	05909990051076	102,30	107,42	121,28	120,50	ryczałt	3,98
Advagraf, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 3 mg	30 szt.	05909990699957	324,78	341,02	361,56	361,51	ryczałt	3,25
Advagraf, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 5 mg	30 szt.	05909990051137	549,16	576,62	602,52	602,51	ryczałt	3,21
Envarsus, tabl. o przedł. uwalnianiu, 0.75 mg	30 szt.	05909991192709	109,40	114,87	129,11	129,11	ryczałt	3,20
Envarsus, tabl. o przedł. uwalnianiu, 1 mg	30 szt.	05909991192730	148,54	155,97	172,13	172,13	ryczałt	3,20
Envarsus, tabl. o przedł. uwalnianiu, 1 mg	90 szt.	05909991192754	446,04	468,34	492,33	492,33	ryczałt	3,20
Envarsus, tabl. o przedł. uwalnianiu, 4 mg	30 szt.	05909991192761	595,08	624,83	652,65	652,65	ryczałt	3,66
Prograf, kaps. twarde, 0,5 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	05909991148713	48,44	50,86	60,72	60,25	ryczałt	3,67
Prograf, kaps. twarde, 1 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	05909990447213	102,30	107,42	121,28	120,50	ryczałt	3,98
Prograf, kaps. twarde, 5 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	05909990447312	549,15	576,61	602,51	602,51	ryczałt	3,20

CD – cena detaliczna; CHB – cena hurtowa brutto; PO – poziom odpłatności; UCZ – urzędowa cena zbytu; WDŚ – wysokość dopłaty świadczeniobiorcy; WLF – wysokość limitu finansowania

## 2. Rekomendacje kliniczne

W dniu 25.03.2019 r. przeprowadzono wyszukiwanie, którego celem było zaktualizowanie informacji o wytycznych praktyki klinicznej opisanych w raporcie AOTMiT z 2016 roku.

Przeszukano następujące bazy danych:

- MEDLINE (przez PubMed),
- TRIP Database,
- Guidelines Advisory Committee,
- National Guideline Clearinghouse,
- Access Medicine.

Przeprowadzono także wyszukiwanie rekomendacji klinicznych na stronach następujących organizacji:

- American Society of Transplantation (AST) – USA,
- European Society for Organ Transplantation (ESOT) – Europa,
- National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) – Wielka Brytania,
- Polskie Towarzystwo Transplantacyjne (PTT) – Polska,
- Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK) – Polska,
- Transplantation Society (TTS) – Europa, Kanada, Australia,
- European LeukemiaNet (ELN) – Europa,
- National Health Service (NHS) – Wlk. Brytania,
- Leukemia & Lymphoma Society (LLS) – USA.

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono 3 nowe rekomendacje kliniczne (w tym 2 stanowiące aktualizacje odnalezionych w ramach prac nad opracowaniem z 2016r.) dotyczące przedmiotowego tematu. Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 2 Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej**

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<b>Leukemia &amp; Lymphoma Society (LLS) 2017 - (Stany Zjednoczone)</b>	<p>Profilaktyka GVHD:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Nie ma złotego standardu postępowania w przypadku profilaktyki GVHD. Różne schematy postępowania z pacjentem są stosowane przez poszczególne instytucje. Zaleca się stosowanie leków w celu zapobiegania wystąpieniu GVHD:<ul style="list-style-type: none"><li>➤ Metotreksat,</li><li>➤ Cyklosporyna,</li><li>➤ Takrolimus,</li><li>➤ Mykofenolan mofetylu,</li><li>➤ Syrolimus,</li><li>➤ Kortykosteroidy</li><li>➤ Alemtuzumab,</li><li>➤ Cyklofosfamid.</li></ul></li><li>• W Stanach Zjednoczonych są stosowane w szczególności 2 substancje czynne w zapobieganiu GVHD:<ol style="list-style-type: none"><li>1) Immunosupresja oparta na inhibitorach kalcyneuryny. Jest to obecnie najczęściej stosowany schemat w Stanach Zjednoczonych i Europie. Łączy on inhibitor kalcyneuryny (takrolimus lub cyklosporynę) z innym lekiem (zazwyczaj metotreksatem, mykofenolanem mofetylu lub syrolimusem). Zazwyczaj oba leki rozpoczyna się podawać w momencie infuzji komórek macierzystych. Metotreksat, mykofenolan mofetylu lub syrolimus jest zwykle zmniejszany w ciągu pierwszego miesiąca po przeszczepie, podczas gdy inhibitor kalcyneuryny jest kontynuowany przez 60-120 dni po przeszczepie.</li></ol></li></ul>

	<p>2) Podanie wysokiej dawki cyklofosfamid po przeprowadzonym przeszczepie. Ten rodzaj schematu obejmuje dużą dawkę cyklofosfamid w chemioterapii w pierwszych dniach po przeszczepie. Lek ten selektywnie celuje w populację komórek, które mogą być szczególnie skłonne do wywoływania GVHD. Pacjentom, którzy zostali poddani przeszczepowi allogenicznemu, można przepisywać tylko cyklofosfamid, podczas gdy ci, którzy mają dawców haploidentycznych, zwykle otrzymują dodatkowe leki doustne, takie jak inhibitory kalcyneuryny, syrolimus i/lub mykofenolanu mofetylu.</p> <p>Leczenie ostrej postaci GVHD:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Po przeszczepie pacjenci zwykle przyjmują leki immunosupresyjne (takie jak cyklosporyna, takrolimus i metotreksat), które otrzymywali przed przeszczepem. Wielu pacjentów z ostrym GVHD jest skutecznie leczonych przy pomocy kortykosteroidów (leki takie jak prednizon, metyloprednizon, deksametazon i beklometazon). Pacjenci z łagodną, ostrą GVHD wyłącznie skórą postacią, zwykle kontynuują leczenie lekami, takimi jak cyklosporyna lub takrolimus, i dodawany jest im krem steroidowy (środki miejscowe stosowane bezpośrednio na część ciała) do planu leczenia.</li><li>• W przypadku pacjentów, u których występuje ostra lub przewlekła postać GVHD i nie dochodzi do poprawy po zastosowaniu kortykosteroidów, lekarze powinni wykorzystać II linię leczenia. Szeroko stosowane leki obejmują wtedy:<ul style="list-style-type: none"><li>➢ Ibrutinib,</li><li>➢ Mykofenolan mofetylu,</li><li>➢ Syrolimus,</li><li>➢ Takrolimus lub cyklosporynę,</li><li>➢ Przeciwciała monoklonalne, takie jak infliksymab, tocilizumab, alemtuzumab, basiliximab, daclizumab i denileukina diftitox,</li><li>➢ Globulinę antytymocytową,</li><li>➢ Pentostatynę,</li><li>➢ Ruxolitin b.</li></ul></li></ul> <p>Leczenie przewlekłej postaci GVHD:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Pacjenci z bardziej nasilonymi objawami lub zajęciem wielu narządów zazwyczaj wymagają leczenia systemowego. Prednizon jest standardową pierwszą terapią ogólnoustrojową przewlekłej GVHD. W przypadku pacjentów, którzy nie reagują na leczenie steroidami, powinno wykorzystywać się terapie stosowane w II linii leczenia, tj.:<ul style="list-style-type: none"><li>➢ Ibrutinib,</li><li>➢ Mykofenolan mofetylu,</li><li>➢ Syrolimus,</li><li>➢ Takrolimus lub cyklosporynę,</li><li>➢ Przeciwciała monoklonalne, takie jak infliksymab, tocilizumab, alemtuzumab, basiliximab, daclizumab i denileukina diftitox,</li><li>➢ Globulinę antytymocytową,</li><li>➢ Pentostatynę,</li><li>➢ Ruxolitin b.</li></ul></li></ul>
<p><b>National Health Service (NHS) 2017 - (Wik. Brytania)</b></p>	<p>Pacjenci z ostrą postacią GVHD:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Stosowanie terapii przy użyciu hydrokortyzonu, eumowianu, betnowatu i dermowatu), a także stosowanie inhibitorów kalcyneuryny (takrolimus lub cyklosporyna) i/lub mykofenolanu mofetylu stanowią preferowany schemat leczenia w przypadku choroby występującej w I stopniu.</li><li>• W przypadku pacjentów z GvHD w stopniu II-IV, kortykosteroidy ogólnoustrojowe (metyloprednizon) są wskazane w pierwszej linii. Dawkowanie różni się w zależności od ciężkości, przy czym 1 mg/kg/dobę wskazane jest u pacjentów z II stopniem a 2 mg/kg/dobę u pacjentów z III-IV stopniem.</li><li>• W przypadku pacjentów z ostrą jelitową postacią GvHD i zagrożonych wystąpieniem działań niepożądanych, w celu zmniejszenia dawki steroidów wskazane jest wykorzystanie w terapii są lipofilne steroidy (budezonid lub beklometazon). Terapia skojarzona jest powszechna u pacjentów opornych na steroidy, przy czym wskazane są następujące sposoby leczenia: syrolimus i/lub mykofenolan mofetylu.</li></ul> <p>Pacjenci z przewlekłą postacią GVHD:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Kortykosteroidy są wskazane jako leczenie pierwszego rzutu, przy czym początkowa dawka wynosi 1 mg/kg prednizonu. W przypadku ryzyka wystąpienia działań niepożądanych lub</li></ul>

	<p>uzależnienia od kortykosteroidów wskazane są inhibitory kalcyneuryny (takrolimus lub cyklosporyna) w celu zmniejszenia dawki ogólnoustrojowych steroidów.</p> <ul style="list-style-type: none"><li>Gdy pacjenci nie wykazują pełnej odpowiedzi, dochodzi do znaczących działań niepożądanych w leczeniu pierwszego rzutu – wskazany jest syrolimus. Proponuje się następujące zabiegi jako opcje drugiej linii (według narządu/wskazania):<ol style="list-style-type: none"><li>Oporna przewlekła postać GVHD: pentostatyna (1,5 mg/m<sup>2</sup>)</li><li>przewlekła postać GVHD skóry, jamy ustnej, wątroby i płuc: Fotofereza pozaustrojowa (ECP)</li><li>Oporna przewlekła postać GVHD (objawy skórne lub mięśniowo-szkieletowe): Rytuksymab</li><li>Oporna przewlekła płucna lub sklerodermalna GVHD: Imatinib</li></ol></li><li>ECP powinno być leczeniem drugiego wyboru w przypadku przewlekłej postaci GvHD skóry, jamy ustnej, wątroby i płuc. Jednak ECP nie jest metodą łatwo dostępną dla wszystkich ośrodków transplantacyjnych, a stan pacjentów może być zbyt ciężki żeby można było ich transportować do innych ośrodków. W takim wypadku można rozważyć inne metody leczenia, które zostały wskazane powyżej.</li><li>W przypadku gdy pacjenci wykazują oporność na leczenie I i II linii oraz występują u nich znaczące działania niepożądane, można zastosować leki w III linii leczenia: mykofenolan mofetylu, metotreksat i kortykosteroidy w ramach leczenia pulsacyjnego.</li></ul>
<p><b>Polskie Towarzystwo Transplantacyjne (PTT) 2016 – Polska</b></p>	<p><u>Immunosupresja w transplantacji kończyn na świecie</u></p> <ul style="list-style-type: none"><li>Brak randomizowanych badań klinicznych, w związku z niską liczbą przeszczepów, stanowi istotną przeszkodę w ustaleniu standardowego, skutecznego programu immunosupresyjnego o niskim stopniu szkodliwości. W rezultacie chorzy otrzymują immunosupresję podobną, ale nieco silniejszą, aniżeli biorcy unaczynionych przeszczepów narządowych. Większość biorców otrzymuje leczenie indukcyjne: u 50% stosowano thymoglobulinę, u 25% bazyliksymab, u 14% alemtuzumab (w ośrodkach w Louisville, Walencji i Innsbrucku).</li><li>Podstawowy program leczenia immunosupresyjnego obejmuje takrolimus, mykofenolan mofetylu i prednizon. Stosowano też inne warianty leczenia immunosupresyjnego: 21,7% pacjentów otrzymywało jedynie takrolimus i steroidy, u 8,7% stosowano syrolimus, u 8,7% stosowano niskie dawki takrolimusu, steroidów i ewerolimusu, 4,3 % było leczonych z użyciem syrolimusu i MMF, 13% nie otrzymywało steroidów. Konwersje do inhibitorów mTOR stosowano w miejsce takrolimusu, z powodu jego nefro lub neurotoksyczności lub w miejsce MMF w jednym przypadku z powodu z powodu chłoniaka a w 1 z powodu waskuloopatii. U dwóch biorców, u których nie zastosowano indukcji oraz u dwóch, którzy otrzymywali dwu-lekowy protokół immunosupresyjny, dodatkowo w terapii podtrzymującej stosowano miejscowo maści z takrolimusem i z kortykosteroidami.</li></ul> <p><u>Przeszczepianie kończyny – doświadczenia własne</u></p> <ul style="list-style-type: none"><li>U wszystkich chorych po przeszczepieniu kończyn górnych w Ośrodku Transplantacji w Trzebnicy stosowano czterolekowy program immunosupresyjny, w skład którego wchodzi indukcja bazyliksymabem, a w leczeniu podstawowym takrolimus, mykofenolan mofetylu i kortykosteroidy.</li></ul> <p><u>Epizody ostrego odrzucania i ich leczenie</u></p> <ul style="list-style-type: none"><li>W Ośrodku Transplantacyjnym w Trzebnicy, epizody ostrego odrzucania leczono wlewami metyloprednizolonu od 250-500 mg przez 3 dni oraz miejscowym stosowaniem takrolimusu i kortykosteroidów w postaci maści lub żelu. Dodatkowo wzmacniano podstawowe leczenie immunosupresyjne, zwiększając dawki leków.</li></ul>

### 3. Wskazanie dowodów naukowych

#### 3.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych

Agencja przeprowadziła aktualizację przeglądu systematycznego przeprowadzonego w 2016 roku w celu odnalezienia dowodów naukowych dotyczących skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania azatiopryny, ewerolimus, kwas mykofenolowego, syrolimus, takrolimus we wskazaniu: stan po przeszczepie kończyny, rogówki, tkanek lub komórek. Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 29.03.2019 w bazach medycznych Medline (przez PubMed), Embase (przez Ovid) i Cochrane Library (CENTRAL). Jako datę odcięcia przyjęto dzień 23.04.2016 r., tj. wyszukiwano badań opublikowanych po dacie wyszukiwania przeprowadzonego w raporcie OT.434.20.2016.

Poniżej przedstawiono kryteria włączenia badań do analizy:

**Populacja:** Pacjenci bez względu na wiek w stanie po przeszczepieniu, po przeszczepie kończyny, rogówki, tkanek lub komórek.

**Interwencja:** Substancje czynne: azatiopryna, ewerolimus, kwas mykofenolowy, syrolimus, takrolimus.

**Komparator:** bez ograniczeń.

**Punkty końcowe:** Przeżycie, PFS, jakość życia, ostra GVHD, przewlekła GVHD, odpowiedź na leczenie, nawroty choroby, bezpieczeństwo.

**Typ badań:** randomizowane, kontrolowane badania kliniczne, przeglądy systematyczne, metaanalizy, badania nierandomizowane, jednoramienne, badania obserwacyjne.

**Inne:** publikacje w języku angielskim i polskim, pełne teksty publikacji.

##### 3.1.1. Opis badań włączonych do analizy

W ramach systematycznego wyszukiwania nie odnaleziono wtórnych dowodów naukowych. Do przeglądu systematycznego włączono 2 publikacje będące badaniami pierwotnymi:

- Khimani 2017 – badanie retrospektywne
- Törlén 2016 – badanie randomizowane, prospektywne.

Tabela 3. Skrócowa charakterystyka badań włączonych do przeglądu systematycznego

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<p><b>Khimani 2017</b> <u>Źródło</u> <u>finansowania:</u> brak danych</p>	<p><b>Cel:</b> zidentyfikowanie czynników przeżycia całkowitego (OS). Drugorzędnym celem było porównanie występowania ostrego i przewlekłego GvHD, nawrotu choroby, śmiertelności bez nawrotów (NRM), mikroangiopatii zakrzepowej (TMA), choroby żyłno-zakrzepowej wątroby (VOD/SOS) i ostrego uszkodzenia nerek.</p> <p><b>Rodzaj badania:</b> retrospektywne</p> <p><b>Interwencja:</b> I grupa pacjentów: MTX/TAC (brak wskazania dawek) II grupa pacjentów: SIR/TAC (brak wskazania dawek)</p> <p><b>Okres obserwacji:</b> od stycznia 2008 do grudnia 2013 r.</p>	<p><b>Kryteria włączenia:</b> Pacjenci po allogeniczej transplantacji. Pacjenci, u których przeprowadzono indeks chorób współistniejących (HCT-CI)</p> <p><b>Kryteria wyłączenia:</b> Wykluczono pacjentów z przeszczepami krwi pępowinowej ze względu na małą liczebność oraz stosowanie różnych schematów profilaktyki GVHD (głównie MMF/cyklosporyna). W tej grupie obserwowano nieproporcjonalnie wyższą śmiertelność. Pacjenci, którzy otrzymali MMF/cyklosporynę (n = 58), MMF/TAC (n = 88) lub SIR/cyklofosfamid (n = 3) zostali wykluczeni.</p> <p><b>Liczebność populacji:</b> 707 pacjentów, (I grupa – 414, II grupa – 293)</p>	<p>-pierwszorzędowe: przeżywalność całkowita (OS), przyczyny śmierci,</p> <p>-drugorzędowe: śmiertelność bez nawrotów, nawrót choroby, stopnie zaawansowania II – IV i III – IV GVHD (raportowane po 100 dniach), ostra GvHD, występowanie ostrej i przewlekłej postaci GvHD, m kroangiopatii zakrzepowej (TMA), choroby żyłno-zakrzepowej wątroby (VOD/SOS) i ostrego uszkodzenia nerek (AKI).</p>
<p><b>Törlén 2016</b> <u>Źródło</u> <u>finansowania:</u> finansowanie z 3 grantów oraz</p>	<p><b>Cel:</b> Ocena skuteczności prowadzenia profilaktyki GVHD przy zastosowaniu schematów CsA/MTX vs. SIR/TAC</p>	<p><b>Kryteria włączenia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Pacjenci z:</li> <li>• AML/ALL w całkowitej remisji,</li> <li>• CML w 1. lub 2. fazie przewlekłej,</li> <li>• CLL,</li> </ul>	<p>-pierwszorzędowe: postać ostra GVHD w stopniu II-IV w obu grupach w ciągu 200 dni po HSCT,</p>



Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
przez firmę farmaceutyczną	<p><b>Rodzaj badania:</b> randomizowane, prospektywne</p> <p><b>Interwencja:</b></p> <p>I grupa pacjentów:                      CsA/MTX (1 dzień przed do 1 dnia po transplantacji: 15 mg/m<sup>2</sup>, następnie zmniejszenie dawki do 10 mg/m<sup>2</sup>, w kolejnych okresach - dawkowanie na poziomie 80-100 ng/ml. W zależności od typu transplantacji schemat przestawano podawać po 3 lub 6 miesiącach).</p> <p>II grupa pacjentów:                      SIR/TAC (rozpoczęto podawanie 3 dni przed przeszczepem. SIR był podawany 2 razy dziennie w dawce 6 mg osobom dorosłym oraz 0,1 mg/kg dzieciom, a następnie przez ciągłe, indywidualne dopasowywanie dawki w osoczu na poziomie 3-12 ng/ml).</p> <p><b>Okres obserwacji:</b> od września 2007 do stycznia 2014 r.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Chłoniakiem,</li> <li>• MDS,</li> <li>• Ciężką niedokrwistością aplastyczną,</li> <li>• Hemoglobinopatią,</li> <li>• Niedoborem odporności,</li> <li>• Zaburzeniami metabolicznymi.</li> </ul> <p><b>Kryteria wyłączenia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Poprzednie leczenie HSCT,</li> <li>• Nawrót lub pogorszenie stanu pacjenta leczonego już onkologicznie,</li> <li>• Przeszczep krwi pępowinowej,</li> <li>• Uzależnienie od narkotyków lub alkoholu,</li> <li>• Niekontrolowana infekcja,</li> <li>• Cięża lub karmienie piersią w ciągu 4 tygodni od rozpoczęcia badania,</li> <li>• Zaburzenia czynności nerek (klirens kreatyniny &lt;40 ml / min / 1,72 m<sup>2</sup> lub białkomocz &gt; 0,3 g / dobę),</li> <li>• Zaburzenia czynności wątroby (ostatnia bilirubina, ALT lub AST ponad dwukrotnie wyższa niż górna granica normy),</li> <li>• Frakcja wyrzutowa serca &lt;45% u dorosłych lub &lt;26% frakcja skracająca u dzieci</li> <li>• Poziom cholesterolu &gt; 300 mg / dl lub poziom triglicerydów &gt; 300 mg / dl</li> <li>• Wcześniejsze występowanie alergii na syrolimus</li> </ul> <p><b>Liczebność populacji:</b>                      215 pacjentów,                      (I grupa – 108, II grupa – 107)</p>	<p>śmiertelność powiązana z przeszczepem</p> <p>-drugorzędowe:</p> <p>częstość występowania postaci ostrej GVHD w stopniach III-IV, przewlekłej postaci GVHD, dni do odnowy neutrofilowej, całkowity czas przeżycia.</p>

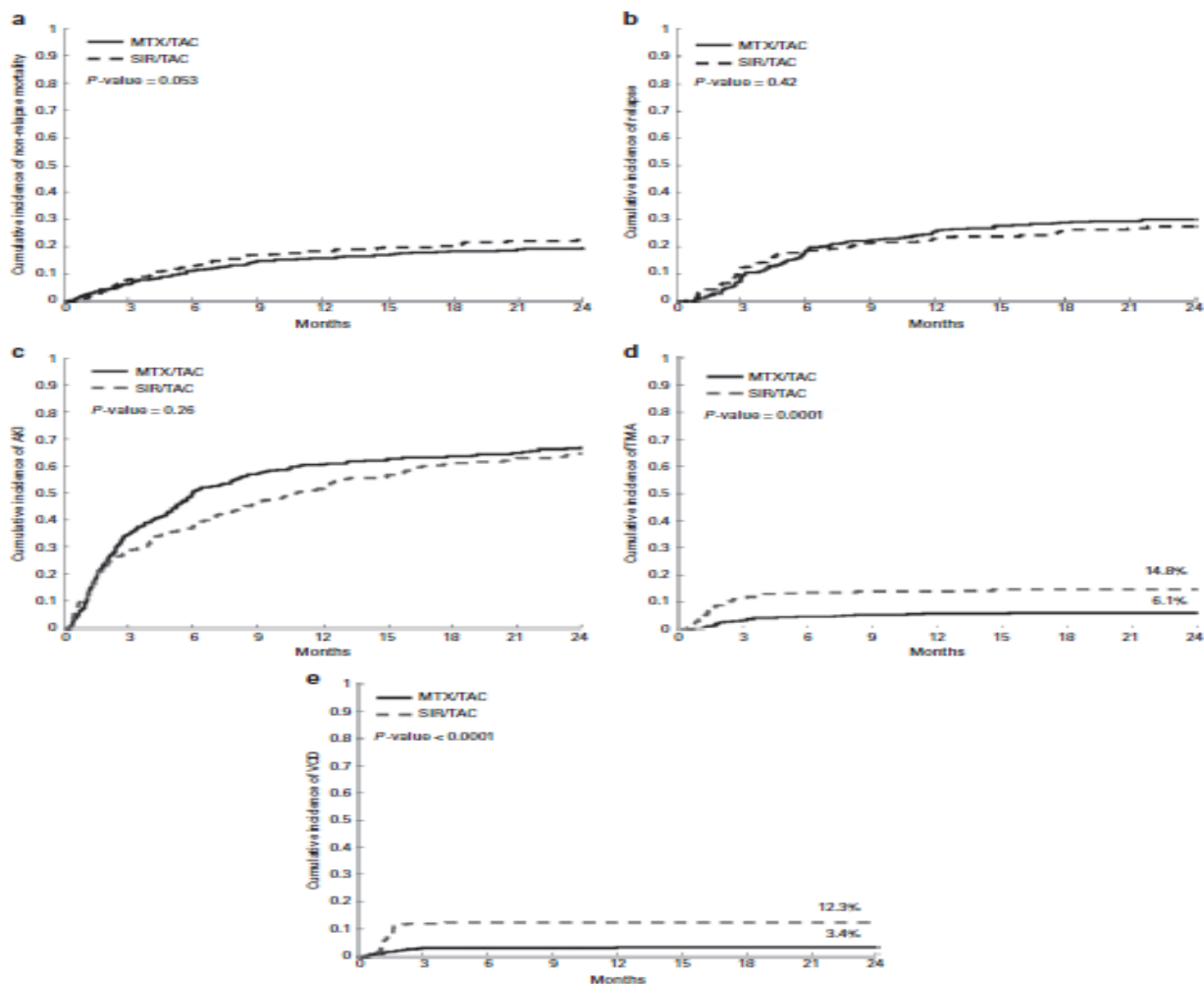
**AKI** - ostre uszkodzenie nerek; **ALL** – ostra białaczka limfoblastyczna; **AML** – ostra białaczka szpikowa; **CLL** – przewlekła białaczka limfocytowa; **CML** – przewlekła białaczka szpikowa; **CsA** – cyklosporyna; **GVHD** – choroba przeszczep przeciw gospodarzowi; **HCT-CI** – indeks chorób współistniejących; **HSCT** – allogeniczny przeszczep hematopoetycznych komórek macierzystych; **MDS** – zespół mielodysplastyczny; **MTX** – metotreksat; **NRM** - śmiertelność bez nawrotów, **OS** – przeżycie całkowite; **SIR** – syrolimus; **TAC** – takrolimus; **TMA** - mikroangiopatia zakrzepowa, **VOD/SOS** - choroba żyłno-zakrzepowa wątroby;

### 3.1.2. Wyniki analizy skuteczności klinicznej

#### Khimani 2017

##### Skuteczność

Stopień występowania II-IV ostrej postaci GvHD po 100 dniach był istotnie statystycznie mniejszy w grupie SIR/TAC w porównaniu z grupą MTX/TAC (63 vs 73%, p = 0,02). Indeks chorób współistniejących (HCT-CI) istotnie wpływał na zmiany w zakresie przeżywalności całkowitej (OS) w ramach profilaktyki GVHD. Pacjenci, przyjmujący schemat MTX/TAC, którzy uzyskali w ramach indeksu chorób współistniejących wynik HCT-CI ≥ 4 mieli istotnie statystycznie gorsze OS ((HR=1,86, 95%CI [1,14–3,04]), p = 0,01) w porównaniu do pacjentów otrzymujących schemat SIR/TAC (HR=0,78, 95%CI [0,48–1,26] , p = 0,31). W przypadku pozostałych punktów końcowych nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami, z wyjątkiem występowania mikroangiopatii zakrzepowej (TMA), choroby żyłno-zakrzepowej wątroby (VOD/SOS). W grupie osób otrzymujących schemat SIR/TAC częściej występowały powyższe powikłania, natomiast należy zauważyć, że nie zaobserwowano zwiększonej śmiertelności z powodu tych powikłań.



Rycina 1 (a) Przeżywalność całkowita bez nawrotów SIR/TAC vs. MTX/TAC. (b) Przeżywalność całkowita skorygowana z nawrotami (c) Przeżywalność całkowita w przypadku ostrego uszkodzenia nerek (d) Przeżywalność całkowita w przypadku mikroangiopatii zakrzepowej (TMA) (e) Przeżywalność całkowita z powodu choroby żyłno-zakrzepowej wątroby (VOD/SOS)

### Wnioski autorów

Stosowanie schematu SIR/TAC w ramach profilaktyki GVHD powodowało zmniejszenie występowania stopnia zaawansowania postaci choroby (II-IV) z porównywalnym schematem MTX/TAC. Stosowanie schematu SIR/TAC wpływało również na poprawę ogólnej przeżywalności wśród pacjentów z wynikiem indeksu chorób współistniejących HCT-CI  $\geq 4$ .

### Törlén 2016

#### Skuteczność

#### Częstość występowania GVHD:

Skumulowana częstość występowania ostrej postaci GvHD w stopniu II-IV w przypadku pacjentów przyjmujących schemat CsA/MTX wynosiła 41% (95% CI [32% -50%]) w porównaniu do 51% (95% CI [41% - 61%]) w ramieniu SIR/TAC (P=0,19). Ryzyko względne CsA/MTX vs. SIR/TAC wyniosło w tym punkcie końcowym 0,85 (95% CI [0,55-1,31], P=0,46). Nie było różnicy w skumulowanej częstości występowania ostrej postaci GvHD w stopniu III – IV w grupie osób otrzymujących CsA/MTX [13%, 95% CI [7% -19%]] i grupie SIR/TAC [7%, 95% CI [2% -12%]]. Ryzyko względne CsA/MTX wyniosło 2,31 (95% CI [0,88-6,10] P = 0,09). U pacjentów z rozpoznaniem złośliwymi (n=96 w ramieniu CsA/MTX i n=100 w ramieniu SIR/TAC), 14% (95% CI [7% -21%]) w ramieniu CsA/MTX i 7% (95% CI [2% -12%]) w ramieniu SIR/TAC rozwinęła się ostra postać GvHD stopnia III – IV. 5-letnia skumulowana częstość występowania przewlekłej postaci GvHD w ramieniu CsA/MTX wynosiła 41% (95% CI [31% -51%]), w porównaniu z 37% (95% CI [26%-48%]) w ramieniu SIR/TAC. Ryzyko względne CsA/MTX wyniosło 1,52 (95% CI [0,94-2,58]).

#### Odnowa neutrofilowa:

Nie było różnicy w czasie w przypadku punktu końcowego uzyskania odnowy neutrofilowej u osób otrzymujących schemat CsA/ MTX (18 dni, 95%CI [10 dni-30 dni]) dni w porównaniu z pacjentami z ramienia SIR/TAC (17 dni 95% CI [11dni-32 dni]).

#### Śmiertelność powiązana z przeszczepem:

Śmiertelność związana z przeszczepem po trzech latach od HSCT była podobna zarówno w przypadku ramienia CsA/ MTX jak i SIR/TAC (odpowiednio 18%, 95% CI [11-25%] oraz 12%, 95% CI [6-18%]). Ryzyko względne CsA/ MTX wyniosło 0,63 (95% CI [0,30-1,31], P = 0,70).

#### Całkowity czas przeżycia:

Całkowity czas przeżycia po pięciu latach od przeszczepu wynosił 72% (95% CI [63%-81%]) w grupie CsA/ MTX i 71% (95% CI [62%-80%]) w grupie SIR/TAC (P = 0,71). Ryzyko względne CsA/ MTX wyniosło 0,89 (95% CI [0,49-1,59], P = 0,67).

#### Wnioski autorów

Autorzy badania stwierdzili, że takrolimus/syrolimus pozostaje ważną i bezpieczną alternatywą dla cyklosporyny/metotreksatu w ramach profilaktyki choroby przeszczep przeciwko gospodarzowi po allogenicznym przeszczepie hematopoetycznych komórek macierzystych, uzyskując przy tym porównywalne wyniki związane z przeszczepem.

### **3.1.3. Wyniki analizy bezpieczeństwa**

Nie odnaleziono badań w tym zakresie.

## **3.2. Omówienie wyników badań oraz ograniczenia analizy klinicznej**

#### Ograniczenia badań włączonych do opracowania

- Badanie niskiej jakości – badanie obserwacyjne (Khmani 2017).
- Mała liczba pacjentów biorących udział w badaniach (Torlen 2016).
- Brak możliwości przeprowadzenia stratyfikacji wyników w oparciu o źródła przeszczepu lub poziomu dopasowania HLA (Torlen 2016).
- Brak możliwości określenia dodatkowych czynników podczas badania tj. brak uwzględnienia pacjentów pediatrycznych, hematokrytu krwi pępowinowej (Khmani 2017).

## 4. Piśmiennictwo

Badania pierwotne	
<b>Khimani 2017</b>	Khimani, F., Kim, J., Chen, L., Dean, E., Rizk, V., Betts, B., ... & Ayala, E. (2017). Predictors of overall survival among patients treated with sirolimus/tacrolimus vs methotrexate/tacrolimus for GvHD prevention. Bone marrow transplantation, 52(7), 1003.
<b>Törlén 2016</b>	Törlén, J., Ringdén, O., Garming-Legert, K., Ljungman, P., Winiarski, J., Remes, K., ... & Mattsson, J. (2016). A prospective randomized trial comparing cyclosporine/methotrexate and tacrolimus/sirolimus as graft-versus-host disease prophylaxis after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. Haematologica, 101(11), 1417-1425.
Wytyczne kliniczne	
<b>LLS 2017</b>	Leukemia & Lymphoma Society. Graft-Versus-Host Disease <a href="https://www.lls.org/sites/default/files/National_USA/Pdf/Publications/FS32_GVHD_12_17_FINAL.pdf">https://www.lls.org/sites/default/files/National_USA/Pdf/Publications/FS32_GVHD_12_17_FINAL.pdf</a> [dostęp: 29.03.2019 r.]
<b>NHS 2017</b>	National Health Service. Clinical Commissioning Policy: Treatments for Graft versus Host Disease (GvHD) following Haematopoietic Stem Cell Transplantation. <a href="https://www.england.nhs.uk/wp-content/uploads/2017/03/gvhd-heamatopoietic-stem-cell.pdf">https://www.england.nhs.uk/wp-content/uploads/2017/03/gvhd-heamatopoietic-stem-cell.pdf</a> [dostęp: 29.03.2019 r.]
<b>PTT 2016</b>	Polskie Towarzystwo Transplantacyjne. Zalecenia dotyczące leczenia immunosupresyjnego po przeszczepieniu narządów unaczynionych <a href="https://p-t-t.org/index.php/content/download/.../Zalecenia_immunosupresyjne_2016.pdf">https://p-t-t.org/index.php/content/download/.../Zalecenia_immunosupresyjne_2016.pdf</a> [dostęp: 29.03.2019 r.]
Pozostałe publikacje	
<b>ChPL Azathioprine VIS</b>	Charakterystyka Produktu Leczniczego Azathioprine VIS. Aktualizacja: 30.01.2014 r.
<b>ChPL Imuran</b>	Charakterystyka Produktu Leczniczego Imuran. Aktualizacja: 13.10.2010 r.
<b>ChPL Certican</b>	Charakterystyka Produktu Leczniczego Certican Aktualizacja: 09.03.2015 r.
<b>ChPL CellCept</b>	Charakterystyka Produktu Leczniczego CellCept Aktualizacja: 03.05.2001 r.
<b>ChPL Mycofit</b>	Charakterystyka Produktu Leczniczego Mycofit. Aktualizacja: 02.12.2016 r.
<b>ChPL Mycophenolate mofetil Apotex</b>	Charakterystyka Produktu Leczniczego Mycophenolate mofetil Apotex Aktualizacja: 11.2014 r.
<b>ChPL Myfenax</b>	Charakterystyka Produktu Leczniczego Myfenax. Aktualizacja: 19.11.2012 r.
<b>ChPL Rapamune</b>	Charakterystyka Produktu Leczniczego Rapamune. Aktualizacja: 13.03.2011 r.
<b>ChPL Advagraf</b>	Charakterystyka Produktu Leczniczego Advagraf. Aktualizacja: 23.04.2007 r.
<b>ChPL Prograf</b>	Charakterystyka Produktu Leczniczego Prograf. Aktualizacja: 29.03.2012 r.
<b>Obwieszczenie MZ</b>	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia z dnia 27 lutego 2019 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 marca 2019 r.
<b>Opinia Rady Przejrzystości nr 143/2016</b>	Opinia Rady Przejrzystości nr 143/2016 z 16 maja 2016 roku w sprawie objęcia refundacją leków zawierających substancję czynną tacrolimusum, w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego. <a href="http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2016/126/ORP/U_15_183_20160516_opinia_143_tacrolimus_um_off_label.pdf">http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2016/126/ORP/U_15_183_20160516_opinia_143_tacrolimus_um_off_label.pdf</a> [dostęp: 29.03.2019 r.]
<b>Raport nr: OT-434-20-2016</b>	Opracowanie na potrzeby Rady Przejrzystości w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych leków we wskazaniach innych niż ujęte w Charakterystyce Produktu Leczniczego nr OT.434.20.2016 „Azathioprinum, everolimusum, acidum mycophenolicum, sirolimusum, tacrolimusum we wskazaniu: stan po przeszczepie kończyny, rogówki, tkanek lub komórek”. Data ukończenia kwiecień 2016. <a href="http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2016/073/ORP/U_9_106_20160323_opinia_85_acidum_folic_um_off_label.pdf">http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2016/073/ORP/U_9_106_20160323_opinia_85_acidum_folic_um_off_label.pdf</a> [dostęp: 29.03.2019 r.]

## 5. Załączniki

### 5.1. Strategie wyszukiwania publikacji

**Tabela 4. Strategia wyszukiwania w bazie Medline via PubMed - wyszukiwanie pod kątem przeglądów systematycznych (data ostatniego wyszukiwania: 29.03.2019)**

Search	Query	Results
1.	Search "Cell Transplantation"[Mesh]	89958
2.	Search "Tissue Transplantation"[Mesh]	181515
3.	Search "Corneal Transplantation"[Mesh]	14891
4.	Search "Hand Transplantation"[Mesh]	399
5.	Search "arm transplantation"	5131
6.	Search "extremity transplantation"	19700
7.	Search "limb transplantation"	22599
8.	Search (#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7)	280718
9.	Search "Azathioprine"[Mesh]	14302
10.	Search "Mycophenolic Acid"[Mesh]	7525
11.	Search "Everolimus"[Mesh]	4190
12.	Search "Sirolimus"[Mesh]	18573
13.	Search "Tacrolimus"[Mesh]	15188
14.	Search (#9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13)	50590
15.	Search (#8 AND #14)	5243
16.	Search (((("Meta-Analysis" [Publication Type]) OR Meta-Analysis[Title/Abstract]) OR metaanalysis[Title/Abstract])	99045
17.	Search (((systematic[Title/Abstract]) AND ((Review[Title/Abstract]) OR "Review" [Publication Type])))	173016
18.	Search (#16 OR #17)	232815
19.	Search (#15 AND #18) Filters: Publication date from 2016/04/23 to 2019/03/29	11

**Tabela 5 Strategia wyszukiwania w bazie Medline via PubMed - wyszukiwanie pod kątem przeglądów RCT (data ostatniego wyszukiwania: 29.03.2019)**

Search	Query	Results
1	Search "Cell Transplantation"[Mesh]	89958
2.	Search "Tissue Transplantation"[Mesh]	181515
3.	Search "Corneal Transplantation"[Mesh]	14891
4.	Search "Hand Transplantation"[Mesh]	399
5.	Search "arm transplantation"	5131
6.	Search "extremity transplantation"	19700
7.	Search "limb transplantation"	22599
8.	Search (#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7)	280718
9.	Search "Azathioprine"[Mesh]	14302
10.	Search "Mycophenolic Acid"[Mesh]	7525
11.	Search "Everolimus"[Mesh]	4190
12.	Search "Sirolimus"[Mesh]	18573
13.	Search "Tacrolimus"[Mesh]	15188
14.	Search (#9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13)	50590
15.	Search (#8 AND #14)	5243
16.	Search (((((((study* OR trial* OR trail* OR experiment*[Title/Abstract]))) AND ((control OR random* OR blind* OR mask*[Title/Abstract]))) OR (("Randomized Controlled Trial" [Publication Type] OR "Randomized Controlled Trials as Topic"[Mesh] OR "Controlled Clinical Trial")))) Filters: Publication date from 2016/04/23 to 2019/03/29	487839
17.	Search (#15 AND #16) Filters: Publication date from 2016/04/23 to 2019/03/29	137

**Tabela 6. Strategia wyszukiwania w bazie Embase via Ovid - wyszukiwanie pod kątem przeglądów systematycznych (data ostatniego wyszukiwania: 29.03.2019)**

# ▲	Searches	Results
1	Cell Transplantation.mp.	134783
2	Tissue Transplantation.mp.	6613
3	Corneal Transplantation.mp.	2399
4	Hand Transplantation.mp.	443
5	arm transplantation.mp.	17
6	extremity transplantation.mp.	41
7	limb transplantation.mp.	1182
8	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7	141842
9	Azathioprine.mp.	69755
10	Mycophenolic Acid.mp.	45895
11	Everolimus.mp.	19913
12	Syrolimus.mp.	12953
13	Tacrolimus.mp.	62636
14	9 or 10 or 11 or 12 or 13	158331
15	8 and 14	9941
16	limit 15 to (meta analysis or systematic review)	105
17	limit 16 to yr="2016-2019"	24

**Tabela 7 Strategia wyszukiwania w bazie Embase via Ovid - wyszukiwanie pod kątem przeglądów RCT (data ostatniego wyszukiwania: 29.03.2019)**

# ▲	Searches	Results
1	Cell Transplantation.mp.	134783
2	Tissue Transplantation.mp.	6613
3	Corneal Transplantation.mp.	2399
4	Hand Transplantation.mp.	443
5	arm transplantation.mp.	17
6	extremity transplantation.mp.	41
7	limb transplantation.mp.	1182
8	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7	141842
9	Azathioprine.mp.	69755
10	Mycophenolic Acid.mp.	45895
11	Everolimus.mp.	19913
12	Syrolimus.mp.	12953
13	Tacrolimus.mp.	62636
14	9 or 10 or 11 or 12 or 13	158331
15	8 and 14	9941
16	limit 15 to randomized controlled trial	145
17	16 and Journal: Conference Abstract.sa pubt.	5
18	16 not 17	137
19	limit 18 to yr="2016-2019"	34

**Tabela 8. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane Library - wyszukiwanie pod kątem przeglądów systematycznych (data ostatniego wyszukiwania: 29.03.2019)**

ID	Search	Hits
1	Cell Transplantation	4057
2	Tissue Transplantation	236
3	Corneal Transplantation	198
4	Hand Transplantation	5
5	arm transplantation	13
6	extremity transplantation	0
7	limb transplantation	1
8	#1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6 or #7	4397
9	Azathioprine	2793
10	Mycophenolic Acid	2059

11	Everolimus	1618
12	Syrolimus	2336
13	Tacrolimus	2998
14	#9 or #10 or #11 or #12 or #13	9455
15	#8 and #14	150
16	#15 in Cochrane Reviews with Cochrane Library publication date from May 2016 to Mar 2019	8
17	#15 in Other Reviews with Cochrane Library publication date from May 2016 to Mar 2019	0

**Tabela 9. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane Library - wyszukiwanie pod kątem przeglądów RCT (data ostatniego wyszukiwania: 29.03.2019)**

ID	Search	Hits
#1	Cell Transplantation	4057
#2	Tissue Transplantation	236
#3	Corneal Transplantation	198
#4	Hand Transplantation	5
#5	arm transplantation	13
#6	extremity transplantation	0
#7	limb transplantation	1
#8	#1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6 or #7	4397
#9	Azathioprine	2793
#10	Mycophenolic Acid	2059
#11	Everolimus	1618
#12	Syrolimus	2336
#13	Tacrolimus	2998
#14	#9 or #10 or #11 or #12 or #13	9455
#15	#8 and #14	150
#16	#15 in Trials with Cochrane Library publication date from May 2016 to Mar 2019	43