



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

Mykofenolan mofetylu
we wskazaniach:
innych niż określone w ChPL

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

Opracowanie nr: OT.4221.28.2021
(Aneks do opracowania nr: OT.4321.18.2018)

Data ukończenia: 10 listopada 2021 r.

Spis treści

1. Przedmiot i historia zlecenia	3
2. Rekomendacje kliniczne	4
3. Wskazanie dowodów naukowych	11
3.1. Steroidozależny zespół nerczycowy, steroidooporny zespół nerczycowy, cyklosporynozależny zespół nerczycowy, nefropatia toczniowa, zapalenie naczyń, nefropatia IgA, toczeń rumieniowaty układowy, twardzina układowa, stan po przeszczepie kończyny, rogówki, tkanek lub komórek, neuropatia zapalna oraz miopatia zapalna	11
3.1.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych.....	11
3.1.2. Opis badań włączonych do analizy i ich wyniki	11
3.2. Omówienie wyników badań oraz ograniczenia analizy klinicznej	16
4. Źródła.....	17
5. Załączniki.....	19
5.1. Wykaz leków zawierających ocenianą substancję czynną finansowanych ze środków publicznych w ramach ocenianego wskazania	19
5.2. Strategia wyszukiwania publikacji	19

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. 2021 poz. 523 z późn. zm.) niniejsze opracowanie stanowi aneks do raportu nr: OT.4321.18.2018, na podstawie którego została wydana opinia Rady Przejrzystości nr 343/2018 z dnia 20 grudnia 2018 roku w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leków zawierających substancję czynną mykofenolan mofetylu we wskazaniach innych niż ujęte w charakterystyce produktu leczniczego, tj.: steroidozależny zespół nerczycowy, steroidooporny zespół nerczycowy, cyklosporynozależny zespół nerczycowy, nefropatia toczniowa, zapalenie naczyń, nefropatia IgA, toczeń rumieniowaty układowy, twardzina układowa, stan po przeszczepie kończyny, rogówki, tkanek lub komórek, neuropatia zapalna oraz miopatia zapalna.

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.

2. Rekomendacje kliniczne

Przeprowadzono niesystematyczne wyszukiwanie aktualnych rekomendacji postępowania klinicznego dotyczących zastosowania mykofenolanu mofetylu (MMF) w leczeniu: steroidozależnego zespołu nerczycowego; steroidoopornego zespołu nerczycowego cyklosporynozależnego zespołu nerczycowego; nefropatii toczniowej; zapalenia naczyń; nefropatii IgA; tocznia rumieniowatego układowego; twardziny układowej; stanu po przeszczepie kończyny, rogówki, tkanek lub komórek; neuropatii zapalnej oraz miopatii zapalnej - w bazach bibliograficznych i serwisach internetowych najważniejszych instytucji i towarzystw naukowych. W przypadku wszystkich baz danych przeszukiwanych zastosowano datę odcięcia: 01.01.2018 r.

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- NICE – National Institute for Health and Care Excellence (<http://guidance.nice.org.uk/Type>),
- Prescrire International (www.english.prescrire.org),
- NGC – National Guideline Clearinghouse (www.guideline.gov),
- AHRQ – Agency for Healthcare Research and Quality (<http://www.ahrq.gov/clinic/epcix.htm>),
- DynaMed Plus (<http://www.dynamed.com>);
- British Society for Rheumatology (<https://www.rheumatology.org.uk/>),
- European League Against Rheumatism (<https://www.eular.org/index.cfm>),
- American Heart Association (<https://www.heart.org/>).

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono 13 nowych wytycznych (Dalakas 2020, BSR 2019, ESBMT 2020, Li 2020, EULAR 2019, MCR 2019, Foeldvar 2021, Hachulla 2021, Fernandez Codina 2018, ACR/VF 2021a, ACR/VF 2021b, CanVasc 2020, SHARE 2019). Odnalezione wytyczne odnoszą się do większości analizowanych wskazań (z wyłączeniem nefropatii).

Mykofenolan mofetylu znajduje się wśród zalecanych metod postępowania we wszystkich ocenianych wskazaniach, choć jego miejsce w terapii jest zróżnicowane w zależności od analizowanej jednostki chorobowej. Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej. Jeżeli było to możliwe, przedstawiono informacje odnoszące się bezpośrednio do ocenianej technologii medycznej.

Tabela 1 Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
Miopatia zapalna	
Dalakas 2020	<p><u>Wytyczne dotyczące diagnostyki, patogenezy oraz terapii w zapalnych miopatiach</u></p> <p>MMF nie jest wymieniany w rekomendowanych schematach postępowania w przypadku: martwiczego autoimmunologicznego zapalenia mięśni oraz wtrętowego zapalenia mięśni.</p> <p>Zalecany schemat postępowania w zapaleniu skórno-mięśniowym:</p> <ul style="list-style-type: none"> • duże dawki prednizonu (doustnie lub w ciężkich przypadkach dożylnie); • u pacjentów odpowiadających na sterydoterapię dodać terapię immunosupresyjną (MMF (najbardziej preferowany), azatioprynę, metotreksat); • jeżeli powyższe metody nie są skuteczne należy podać dożylnie wysokie dawki immunoglobuliny (IVIg); • w przypadku niewystarczającej skuteczności IVIg, podać rytuksymab; • należy rozważyć zastosowanie nowych leków biologicznych: ekulizumab, inne leki ograniczające działanie limfocytów B, inhibitory JAK; • najbardziej obiecujące przyszłe terapie: ekulizumab, rawulizumab (ultomiris), zilukoplan. <p>Zalecany schemat postępowania w zapaleniu wielomięśniowym:</p> <ul style="list-style-type: none"> • duże dawki prednizonu (doustnie lub w ciężkich przypadkach dożylnie); • u pacjentów odpowiadających na sterydoterapię dodać terapię immunosupresyjną (MMF (najbardziej preferowany), azatioprynę, metotreksat); • jeżeli powyższe metody nie są skuteczne należy podać dożylnie wysokie dawki immunoglobuliny (IVIg); • w przypadku niewystarczającej skuteczności IVIg, podać rytuksymab; • w przypadku niewystarczającej nieskuteczności powyższego postępowania, należy powtórzyć diagnozę z uwzględnieniem biopsji mięśnia. <p>Zalecany schemat postępowania w zapaleniu mięśnia związanego z zespołem antysyntetazowy (ang: Anti-synthetase syndrome-Overlap Myositis)</p> <ul style="list-style-type: none"> • duże dawki prednizonu (doustnie lub w ciężkich przypadkach dożylnie);

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<ul style="list-style-type: none"> • u pacjentów odpowiadających na sterydoterapię dodać terapię immunosupresyjną (MMF (najbardziej preferowany), azatioprynę, metotreksat); • jeżeli powyższe metody nie są skuteczne należy podać dożylnie wysokie dawki immunoglobuliny (IVIg); • w przypadku niewystarczającej skuteczności IVIg, podać rytuksymab; jeżeli występuje choroba śródmiąższowa płuc, można również rozważyć cyklofosfamid.
BSR 2019	<p>Wytyczne dotyczące leczenia autoimmunologicznych miopatii systemowych</p> <p>Jakie są dowody na korzyści kliniczne z zastosowania skojarzenia terapii immunosupresyjnych i immunomodulujących w leczeniu autoimmunologicznych miopatii systemowych?</p> <p>Dowody wskazują na korzyść ze skojarzenia leków immunosupresyjnych/immunomodulujących u pacjentów z autoimmunologicznymi miopatiami systemowymi, zwłaszcza w przypadku zdarzeń niepożądanych z zastosowaniem glikokortykosteroidów (GC) w monoterapii, efektu „oszczędzania” GC, czy też środków zapobiegających nieuzyskaniu pełnej klinicznej odpowiedzi. Wydaje się, że leki takie jak immunoglobulina dożylna, MMF, cyklosporyna, azatiopryna i metotreksat, stosowane pojedynczo lub w połączeniu, przyczyniają się do poprawy siły mięśni, poziomu fosfokinazy kreatynowej i czynności płuc, bez znaczącej różnicy w skuteczności między schematami leczenia (azatiopryna z metotreksatem, cyklosporyna z metotreksatem i metotreksat domięśniowo z metotreksatem doustnym i azatiopryną) (siła rekomendacji A)</p> <p>Jakie są zalecane metody leczenia farmakologicznego pacjentów z nawrotowymi autoimmunologicznymi miopatiami systemowymi?</p> <p>MMF (1-1,5 g, 2 razy na dzień) może być u niektórych pacjentów skuteczną metodą ograniczającą terapię glikokortykosteroidami. (siła rekomendacji C)</p> <p><i>Kategorie dowodów w badaniach:</i></p> <p>1a – przeglądy systematyczne i metaanaliza RCT 1b – co najmniej jedno RCT z wąskim przedziałem ufności 2a – przegląd systematyczny i metaanaliza badań kohortowych 2b – co najmniej jedno badanie kohortowe lub RCT niskiej jakości 3a – przegląd systematyczny i metaanaliza badań kliniczno-kontrolnych 3b – co najmniej jedno badanie kliniczno-kontrolne 4 – co najmniej jedna seria przypadków lub badanie kohortowe i niskiej jakości badania kliniczno-kontrolne 5 - Opinia eksperta bez wyraźnej krytycznej oceny lub oparta na fizjologii, badaniach laboratoryjnych lub "podstawowych zasadach".</p> <p><i>Siła rekomendacji:</i></p> <p>A – spójne badania poziomu 1 B – spójne badania poziomu 2 lub 3 lub ekstrapolacje z badań poziomu 1 C – badania poziomu 4 lub ekstrapolacja badań poziomu 2 lub 3 D – dowody poziomu 5 lub badania dowolnego poziomu z niespójnością lub niejednoznacznością.</p>
Stan po przeszczepie kończyny, rogówki, tkanek lub komórek	
ESBMT 2020	<p>Wytyczne dotyczące profilaktyki i postępowania w przypadku wystąpienia choroby przeszczep-przeciw-gospodarzowi (ang. graft versus host disease, GVHD) u pacjentów po przeszczepie komórek macierzystych, w przebiegu nowotworów krwi</p> <p>Rekomendacje dotyczące profilaktyki GVHD:</p> <ul style="list-style-type: none"> • U pacjentów otrzymujących przygotowanie mieloablacyjne (ang. myeloablative conditioning, MAC), metotreksat jest zalecanym antymetabolitem. U pacjentów otrzymujących schematy z udziałem MMF wykazano w ramach metaanalizy częstsze występowanie zdarzeń GVHD w 3-4 stopniu nasilenia (brak wpływu na przeżycie i występowanie GVHD w 2-4 stopniu nasilenia) (siła rekomendacji 1, stopień zgodności 100%); • MMF można stosować zamiast metotreksatu u pacjentów otrzymujących MAC w przypadku przeciwwskazań do metotreksatu lub u pacjentów wymagających szybkiego wszczepienia (np. u pacjentów z aspergillozą) (siła rekomendacji 2a, stopień zgodności 100%); • MMF jest zalecanym antymetabolitem u pacjentów otrzymujących leczenie kondycjonujące inne niż MAC i u otrzymujących kondycjonowanie o obniżonej intensywności (siła rekomendacji 2a, stopień zgodności 100%). <p>Rekomendacje dotyczące terapii lekowej podczas profilaktyki GVHD</p> <ul style="list-style-type: none"> • MMF należy podawać dożylnie lub doustnie w trzech dawkach po 10–15 mg/kg na dobę, dawkę należy dostosować w zależności od toksyczności (siła rekomendacji 2a, stopień zgodności 100%); • Podawanie MMF zwykle rozpoczyna się 1 dzień po przeszczepie, a profilaktyka najczęściej trwa około 30 dni w przypadku przeszczepów dobranych od dawców spokrewnionych i 2–3 miesiące w przypadku przeszczepów dobranych od dawców niespokrewnionych; jednakże czas terapii należy dostosować do ryzyka nawrotu i GVHD (np. długość schematu zależy od niedopasowania płci i dawki podawanych limfocytów T), w przypadku uporczywej choroby lub nawrotu choroby i braku GVHD można rozważyć wcześniejsze odstawienie MMF (siła rekomendacji 2b, stopień zgodności 95%). <p>Rekomendacje dotyczące terapii ostrej postaci GVHD</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<ul style="list-style-type: none"> Leczeniem pierwszego rzutu ostrej GVHD jest metyloprednizolon w dawce początkowej 2 mg/kg na dobę; prednizon w dawce 2,0–2,5 mg/kg na dobę jest uważany za równoważny metyloprednizolonowi w dawce 2 mg/kg na dobę. (siła rekomendacji 1, stopień zgodności 100%) U pacjentów stosujących dodatkowo leczenie immunomodulujące (w tym MMF) w ramach metaanalizy wykazano 14% spadek przeżycia; Nie ma standardowego leczenia drugiego rzutu ostrej GVHD. Obecną praktyką jest przepisywanie jednego z następujących leków: alemtuzumab, α1-antytrypsyna, bazyliksymab, terapie komórkowe (np. komórki mezenchymalne i limfocyty regulatorowe) daklizumab, fotofereza pozaustrojowa, przeszczep mikroflory kałowej, inhibitory JAK (np. ruksulutynib), MMF, metotreksat, pentostatyna, rATG, sirolimus lub wedolizumab. W przypadku leczenia drugiego rzutu ostrej GVHD ośrodki powinny postępować zgodnie z ich wytycznymi instytucjonalnymi, a pacjenci jeżeli to możliwe, powinni brać udział w badaniach klinicznych (siła rekomendacji 2a, stopień zgodności 100%). <p><u>Rekomendacje dotyczące terapii przewlekłej postaci GVHD</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Leczeniem pierwszego rzutu przewlekłej postaci GVHD jest sterydoterapia (siła rekomendacji 2a, stopień zgodności 100%). W badaniach RCT oceniano dodanie innych leków (azatiopryny, talidomidu, MMF, hydroksychlorochiny i cyklosporyny) do prednizonu, ale nie odnotowano klinicznie istotnej korzyści u pacjentów ze standardowym ryzykiem przewlekłej GVHD (zgodnie z klasyfikacją NIH) GVHD. <p><i>Siła rekomendacji:</i> 1 – oparte na dowodach wysokiej jakości (np. badania randomizowane lub metaanalizy) i osiągnęły 100% konsensusu; 2A – oparte na dowodach niższej jakości (np. mniejsze badania randomizowane) i osiągnęły 100% konsensusu; 2B – oparte na dowodach niższego poziomu i uzyskały 80-100% konsensusu po drugiej rundzie komentarzy; 2C – nie poparte bezpośrednimi dowodami, a raczej zawartymi w opublikowanych i przyjętych protokołach klinicznych.</p>
Toczeń rumieniowaty układowy	
Li 2020	<p><u>Wytyczne dotyczące diagnostyki i leczenie tocznia rumieniowatego układowego</u></p> <ul style="list-style-type: none"> W przypadku pacjentów z toczniowym zapaleniem nerek typu III, typu IV i powikłanym typu V (typ V + typ III lub typ V + typ IV) zalecamy leczeniem w ramach terapii indukcyjnej są: GC w połączeniu z cyklofosfamidem (siła rekomendacji 1, poziom dowodów B) lub MMF (siła rekomendacji 1, poziom dowodów B), natomiast w ramach terapii podtrzymującej: MMF (siła rekomendacji 1, poziom dowodów B) lub azatiopryna (siła rekomendacji 1, poziom dowodów B); W przypadku pacjentów z prostym toczniowym zapaleniem nerek typu V i białkomoczem nerkowym zalecamy leczenie umiarkowanymi dawkami GC w połączeniu z MMF (siła rekomendacji 1, poziom dowodów B) lub inhibitorami kalcyneuryny (siła rekomendacji 2, poziom dowodów B) lub azatiopryną (siła rekomendacji 2, poziom dowodów B). Inhibitor konwertazy angiotensyny (ACEI)/bloker receptora angiotensyny II (ARB) jest zalecany do pomocy w ścisłej kontroli ciśnienia krwi (siła rekomendacji 2, poziom dowodów C). <p><i>Siła rekomendacji:</i> 1 – jednoznacznie wykazano, że korzyści z interwencji przewyższają nad jej wadami lub odwrotnie 2 – niepewność co do zalet i wad lub dowody na istnienie porównywalnych zalet i wad niezależnie od jakości Jakość poziomu dowodów: A – wysoka, bardzo pewna, obserwowana wartość jest bliska wartości prawdziwej B – średnia, umiarkowana pewność obserwowanych wartości, obserwacje mogą być bliskie prawdziwym wartościom, ale mogą się znacznie różnić C – niska, ograniczona pewność obserwowanej wartości, obserwowana wartość może znacznie różnić się od wartości prawdziwej D – bardzo niska, prawie brak pewności co do obserwowanej wartości, obserwowana wartość może skrajnie różnić się od wartości prawdziwej</p>
EULAR 2019	<p><u>Aktualizacja zaleceń EULAR dla postępowanie w toczniu rumieniowatym układowym</u></p> <p><u>Terapie immunosupresyjne</u></p> <ul style="list-style-type: none"> U pacjentów nieodpowiadających na hydroksychlorochinę (samą lub w połączeniu z GC) lub u pacjentów niezdolnych do zmniejszenia GC poniżej dawek akceptowalnych dla długotrwałego stosowania, należy rozważyć dodanie środków immunomodulujących/immunosupresyjnych, takich jak metotreksat, (siła rekomendacji 1b, poziom dowodów B) azatiopryna (siła rekomendacji 2b, poziom dowodów C) lub MMF (siła rekomendacji 2a, poziom dowodów B). <p><u>Objawy skórne</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Chorzy u których leczenie pierwszej linii (powierzchniowe i systemowe GC, leki przeciwmalaryczne, inhibitory kalcyneuryny) okazało się nieskuteczne lub u których konieczne jest stosowanie GC w wysokich dawkach, można dodać do terapii: metotreksat (siła rekomendacji 3a, poziom dowodów B), retinoidy (siła rekomendacji 4, poziom dowodów C), dapson (siła rekomendacji 4, poziom dowodów C) lub MMF (siła rekomendacji 4, poziom dowodów C). <p><u>Choroba nerek</u></p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<ul style="list-style-type: none"> W ramach terapii pierwszego rzutu (leczenie indukcyjne) zaleca się stosowanie MMF (siła rekomendacji 1a, poziom dowodów A), lub niskich dawek dożylnego cyklofosfamidu (siła rekomendacji 2b, poziom dowodów B). Dla tych leków wykazano najlepszy stosunek korzyści do toksyczności; W ramach terapii podtrzymującej należy stosować MMF (siła rekomendacji 1a, poziom dowodów A) lub azatioprynę (siła rekomendacji 1a, poziom dowodów A); MMF może być łączony z niskimi dawkami inhibitorów kalcyneuryny u pacjentów z: ciężkim zespołem nerczycowym (siła rekomendacji 2b, poziom dowodów C) lub u pacjentów z niepełną odpowiedzią nerkową (siła rekomendacji 4, poziom dowodów C), u pacjentów u których nie występuje: niekontrolowane nadciśnienie tętnicze, choroba wysoko przewlekłej (na podstawie biopsji nerki) i/lub obniżone GFR. <p><u>Kategorie dowodów w badaniach:</u> 1a – przegląd systematyczny RCT 1b – pojedyncze, wysokiej jakości RCT 2a – przegląd systematyczny badań kohortowych 2b – badanie kohortowe lub RCT niskiej jakości 2c – badania „rezultatów” (ang. "Outcomes" research studies) 3a – przegląd systematyczny badań kliniczno-kontrolnych 3b - badanie kliniczno-kontrolne 4 – seria przypadków lub badanie kohortowe i badania kliniczno-kontrolne niskiej jakości 5 - opinia eksperta.</p> <p><u>Siła rekomendacji:</u> A – spójne badania poziomu 1 B – spójne badania poziomu 2 lub 3 lub ekstrapolacje z badań poziomu 1 C – badania poziomu 4 lub ekstrapolacja badań poziomu 2 lub 3 D - dowody poziomu 5 lub badania dowolnego poziomu z niespójnością lub niejednoznacznością.</p>
MCR 2019	<p><u>Wytyczne praktyki klinicznej dotyczące leczenia toczenia rumieniowatego układuowego</u> <u>Ogólne wytyczne dotyczące postępowania farmakologicznego</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Preparaty MMF powinny być stosowane w leczeniu toczenia rumieniowatego układuowego w postaci łagodnej, umiarkowanej oraz ciężkiej. Powinien być stosowany w przypadku występowania objawów w nerkach, hematologicznych, sercowo-płucnych, żołądkowo-jelitowych. Nie należy stosować w przypadku ciąży. <p>Zalecane dawkowanie MMF jest bardzo zróżnicowane w zależności od zajętego narządu i nasilenia objawów, może wynosić od 1 do 3 g. Zdarzenia niepożądane, które należy monitorować, to cytopenia, zmieniona LFT, biegunka i teratogenność.</p> <p><u>Zapalenie mięśnia sercowego</u></p> <ul style="list-style-type: none"> MMF jest zalecany w dawce 2 g/dobę w dawkach podzielonych, jako terapia podtrzymująca po dożylnym cyklofosfamidzie, w celu zmniejszenia nawrotów (Umiarkowana jakość dowodów, słabe zalecenie). <p><u>Nadciśnienie tętnicze</u></p> <ul style="list-style-type: none"> MMF jest zalecany w dawce 2-3 g/dobę jako terapia podtrzymująca po leczeniu cyklofosfamidem, lub u pacjentów u których dożylny cyklofosfamidem był przeciwwskazany (Słaba jakość dowodów, słabe zalecenie). <p><u>Małopłytkowość</u></p> <ul style="list-style-type: none"> MMF zalecany jest dla pacjentów opornych na inne linie leczenia. Zazwyczaj stosowana dawka wynosi od 1 do 2,5 g/dobę, w zależności od tolerancji i odpowiedzi klinicznej (Niska jakość danych naukowych, słabe zalecenie). <p><u>Autoimmunologiczna niedokrwistość hemolityczna</u></p> <ul style="list-style-type: none"> MMF jest zalecany do stosowania u pacjentów opornych na inne linie leczenia. Dawki 1–2,5 g/dobę, w zależności od tolerancji i odpowiedzi klinicznej. Może być również zastosowany w celu graniczenia terapii GC. (Niska jakość dowodów, słaba rekomendacja). <p><u>Neutropenia</u></p> <ul style="list-style-type: none"> MMF nie jest zalecany do stosowania ze względu na brak danych dotyczących optymalnego dawkowania (Bardzo niska jakość danych naukowych, słabe zalecenie). <p><u>Plamica trombocytopeniczna zakrzepowa</u></p> <ul style="list-style-type: none"> MMF jest zalecany, jeśli cyklofosfamid jest przeciwwskazany lub osiągnął maksymalny efekt; brak zgody co do dawki (bardzo niska jakość danych naukowych, słaba rekomendacja)
Twardzina układuowa	
Foeldvar 2021	<p><u>Zalecenia oparte na konsensusie dotyczące postępowania w młodzieńczej twardzinie układuowej</u> <u>Postać skórna</u></p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<ul style="list-style-type: none"> W momencie rozpoznania młodzieńczej twardziny układowej, należy rozważyć ogólnoustrojowe leczenie immunomodulujące, takie jak metotreksat. (siła rekomendacji D, poziom dowodów 4, poziom zgodności 100%) W przypadku braku odpowiedzi na metotreksat należy rozważyć zastosowanie dodatkowego środka immunomodulującego (np. MMF). (siła rekomendacji D, poziom dowodów 3, poziom zgodności 90%). <p>Poziom dowodów: 2A – badanie kontrolne bez randomizacji; 3 – badanie opisowe lub kliniczno-kontrolne; 4 – opinie ekspertów</p> <p>Siła rekomendacji: B – na podstawie dowodów o poziomie 2A; C/D – na podstawie badań opisowych lub kliniczno-kontrolnych (lub D dla opinii ekspertów)</p>
Hachulla 2021	<p>Zalecenia dotyczące postępowania w przypadku twardziny układowej</p> <p><u>Możliwe podejścia terapeutyczne do głównych powikłań trzewnych twardziny układowej</u></p> <ul style="list-style-type: none"> naciekowa choroba śródmiąższowa płuc – jedną z zalecanych terapii jest cyklofosfamid a następnie azatiopryna lub MMF; uszkodzenie skóry lub układu mięśniowo-szkieletowego - MMF stanowi alternatywę dla metotreksatu jako leczenie pierwszego rzutu. Od początku ciężka postać lub szybko postępujące zmiany skórne – należy rozważyć terapię za pomocą: cyklofosfamidu, MMF lub autologicznego przeszczepu komórek krwiotwórczych. <p>Siła rekomendacji i poziom dowodów: nie podano</p>
Fernandez Codina 2018	<p>Algorytm leczenia twardziny układowej według ekspertów</p> <p><u>Schemat postępowania w przypadku manifestacji skórnej</u></p> <ul style="list-style-type: none"> U pacjentów z zajęciem skóry w stopniu MRSS 10 (ang. modified Rodnan skin thickness score) <ul style="list-style-type: none"> leczenie 1 linii – metotreksat (66% zgodności ekspertów); leczenie 2 linii - MMF (64% zgodności ekspertów). U pacjentów z zajęciem skóry w stopniu MRSS 24 <ul style="list-style-type: none"> leczenie 1 linii - MMF = (52% zgodności ekspertów); leczenie 2 linii - metotreksat (52% zgodności ekspertów); leczenie 3 linii – dożylny cyklofosfamid (22% zgodności ekspertów). U pacjentów z zajęciem skóry w stopniu MRSS 32 <ul style="list-style-type: none"> leczenie 1 linii - MMF (52% zgodności ekspertów); leczenie 2 linii - metotreksat (52% zgodności ekspertów); leczenie 3 linii - dożylny cyklofosfamid (22% zgodności ekspertów); leczenie 4 linii – przeszczep macierzystych komórek krwiotwórczych; leczenie 5 linii – udział w badaniu klinicznym. <p><u>Schemat postępowania w przypadku śródmiąższowej choroby płuc</u></p> <p>Terapia indukcyjna:</p> <ul style="list-style-type: none"> leczeni 1 linii - MMF (69% zgodności ekspertów); leczenie 2 linii – dożylny cyklofosfamid (69% zgodności ekspertów); leczenie 3 linii – rytuksymab (42% zgodności ekspertów); leczenie 4 linii – przeszczep płuc, przeszczep macierzystych komórek krwiotwórczych, udział w badaniach klinicznych. <p>Terapia podtrzymująca:</p> <ul style="list-style-type: none"> leczeni 1 linii - MMF (92% zgodności ekspertów); leczenie 2 linii – azatiopryna (84% zgodności ekspertów); leczenie 3 linii – dożylny lub doustny cyklofosfamid (62% zgodności ekspertów); <p><u>Schemat postępowania w przypadku manifestacji sercowej</u></p> <ul style="list-style-type: none"> objawowe zajęcie osierdzia: <ul style="list-style-type: none"> leczenie 1 linii – niskie dawki GC (22% zgodności ekspertów), niesteroidowe leki przeciwzapalne (18% zgodności ekspertów), kolchicina (16% zgodności ekspertów), hydroksychlorochina (7% zgodności ekspertów); leczenie 2 linii - MMF lub metotreksat (25% zgodności ekspertów); leczenie 3 linii – perikardiocenteza lub okno osierdziowe (leczenie 1 linii w przypadku występowania tamponady serca) (25% zgodności ekspertów). zapalenie mięśnia sercowego: <ul style="list-style-type: none"> leczenie 1 linii - - MMF (30% zgodności ekspertów), lub wysokie dawki GC (30% zgodności ekspertów) i standardowe leczenie niewydolności serca; leczenie 2 linii - dożylny cyklofosfamid (20% zgodności ekspertów) lub rytuksymab (20% zgodności ekspertów). <p>Siła rekomendacji i poziom dowodów: nie podano</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
Zapalenia naczyń	
ACR/IF 2021a	<p><u>Wytyczne postępowania w przypadku zapalenia naczyń związanego z przeciwciałami cytoplazmatycznymi przeciwko neutrofilom</u></p> <p><u>Leczenie zapalenia naczyń z ziarniniakowatością (GPA) i mikroskopowego zapalenia naczyń (MPA)</u></p> <p>Indukcja remisji w aktywnej, nieciężkiej chorobie</p> <ul style="list-style-type: none"> • u pacjentów z aktywnym, nieciężkim GPA, warunkowo zalecane jest rozpoczęcie leczenia metotreksatem i GC, zamiast azatiopryny i GC lub MMF i GC (siła dowodów niska). <p>Utrzymanie remisji</p> <ul style="list-style-type: none"> • u pacjentów z ciężkim GPA lub MPA, u których nastąpiła remisja choroby po leczeniu cyklofosfamidem lub rytuksymabem, w celu podtrzymania remisji warunkowo zaleca się leczenie metotreksatem lub azatiopryną zamiast MMF (siła dowodów bardzo niska do umiarkowanej). <p><u>Leczenie zapalenia naczyń z ziarniniakowatością eozynofilową (EGPA)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Indukcja remisji w aktywnej, nieciężkiej chorobie <ul style="list-style-type: none"> ○ u pacjentów z aktywnym, nieciężkim EGPA, warunkowo zaleca się rozpoczęcie leczenia mepolizumabem i GC zamiast metotreksatem, azatiopryną lub MMF i GC (siła dowodów bardzo niska do niskiej); ○ u pacjentów z aktywnym, nieciężkim EGPA, warunkowo zaleca się rozpoczęcie leczenia metotreksatem, azatiopryną lub mykofenolanem mofetylu i GC zamiast samych GC (siła dowodów niska); ○ u pacjentów z aktywnym, nieciężkim EGPA, warunkowo zaleca się rozpoczęcie leczenia metotreksatem, azatiopryną lub MMF i GC zamiast cyklofosfamidem lub rytuksymabem i GC (siła dowodów bardzo niska do niskiej). • Utrzymanie remisji <ul style="list-style-type: none"> ○ u pacjentów z ciężką postacią EGPA, u których nastąpiła remisja choroby po terapii cyklofosfamidem, w celu podtrzymania remisji warunkowo zaleca się leczenie metotreksatem, azatiopryną lub MMF zamiast rytuksymabem (siła dowodów bardzo niska); ○ u pacjentów z ciężką postacią EGPA, u których nastąpiła remisja choroby, w celu podtrzymania remisji warunkowo zaleca się leczenie metotreksatem, azatiopryną lub MMF zamiast mepolizumabem (siła dowodów bardzo niska). • Leczenie nawrotów choroby <ul style="list-style-type: none"> ○ u pacjentów z EGPA, u których wystąpił nawrót z łagodnymi objawami choroby (astma i/lub choroba zatok przynosowych) w trakcie przyjmowania w ramach leczenia podtrzymującego: metotreksatu, azatiopryny lub MMF, warunkowo zalecane jest dodanie do terapii mepolizumabu, przed rozpoczęciem leczenia nowym lekiem (siła dowodów bardzo niska); ○ u pacjentów z EGPA, u których wystąpił nawrót z łagodnymi objawami choroby (astma i/lub choroba zatok przynosowych) w trakcie przyjmowania w ramach leczenia podtrzymującego: niskodawkowych GC i braku innej terapii, warunkowo zalecane jest dodanie do terapii mepolizumabu, zamiast metotreksatu, azatiopryny lub MMF (siła dowodów bardzo niska); ○ u pacjentów z EGPA i wysokim poziomem IgE w surowicy, u których wystąpił nawrót z łagodnymi objawami choroby (astma i/lub choroba zatok przynosowych) w trakcie przyjmowania w ramach leczenia podtrzymującego: metotreksatu, azatiopryny lub MMF, zalecane jest warunkowo dodanie mepolizumabu zamiast omalizumabu (siła dowodów bardzo niska); <p><i>Siła rekomendacji i poziom dowodów: nie podano</i></p>
ACR/IF 2021b	<p><u>Wytyczne dotyczące postępowania w olbrzymiokomórkowym zapaleniu tętnic (GCA) i zapaleniu tętnic Takayasu (TAK)</u></p> <p>W wytycznych MMF razem z azatiopryną, leflunomidem, metotreksatem i cyklofosfamidem został zaliczony do grupy niesterydowych niebiologicznych terapii immunosupresyjnych, i dla tak zdefiniowanej grupy leków przedstawiono rekomendacje.</p> <p><u>Wytyczne dotyczące leczenia GCA</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • postępowanie farmakologiczne: <ul style="list-style-type: none"> ○ u pacjentów z GCA z aktywnym zajęciem dużych naczyń zewnątrzczaszkowych, warunkowo zalecane jest leczenie doustnymi GC w połączeniu z lekiem immunosupresyjnym niebędącym GC w porównaniu z samymi doustnymi GC (siła dowodów bardzo niska do niskiej); ○ u pacjentów z GCA, którzy doświadczają nawrotu choroby podczas otrzymywania umiarkowanych do wysokich dawek GC, warunkowo zalecane jest dodanie leku immunosupresyjnego innego niż GC (brak oceny jakości dowodów dla tego zalecenia); ○ u pacjentów z GCA, u których wystąpił nawrót choroby z objawami niedokrwienia czaszki, warunkowo zalecane jest dodanie środka immunosupresyjnego bez GC i zwiększenie dawki GC w stosunku do zwiększania dawki samych GC (brak oceny jakości dowodów dla tego zalecenia).

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p><u>Wytyczne dotyczące leczenia TAK</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • postępowanie farmakologiczne: <ul style="list-style-type: none"> ○ u pacjentów z aktywnym TAK warunkowo zalecane jest stosowanie środku immunosupresyjnego bez GC plus GC zamiast samych GC (siła dowodów niska); ○ u pacjentów z aktywnym TAK warunkowo zalecane jest zastosowanie jako terapii początkowej innej terapii immunosupresyjnej niebędącej GC zamiast tocilizumabu (siła dowodów bardzo niska do niskiej) <p><i>Siła rekomendacji i poziom dowodów: nie przedstawiono</i></p>
CanVasc 2020	<p><u>Wytyczne postępowania w przypadku zapalenia naczyń związanego z przeciwciałami cytoplazmatycznymi przeciwko neutrofilom</u></p> <p><u>Wytyczne dotyczące leczenia indukcyjnego GPA i MPA</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • u pacjentów z GPA lub MPA bez zagrażających życiu lub rozległych objawów chorobowych można rozważyć indukcję remisji MMF w połączeniu z GC (siła rekomendacji 1B, poziom dowodów A). <p><u>Wytyczne dotyczące leczenia podtrzymującego GPA i MPA</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • u pacjentów z GPA lub MPA, którzy otrzymali jako terapię indukującą: cyklofosfamid lub rytuksymab, jako leczenie podtrzymujące (gdy nie można kontynuować terapii rytuksymabem) można zastosować: azatioprynę lub metotreksat (siła rekomendacji 1B, poziom dowodów B do podtrzymania po indukcji cyklofosfamidem; siła rekomendacji 3, poziom dowodów C do podtrzymania po indukcji rytuksymabem). Jako alternatywne terapie podtrzymujące u pacjentów z przeciwwskazaniami, słabą tolerancją lub brakiem odpowiedzi na inne leki można rozważyć MMF lub leflunomid (siła rekomendacji 1B, poziom dowodów B dla leflunomidu; siła rekomendacji 3, poziom dowodów C dla MMF). <p><i>Poziom dowodów:</i> 1a – metaanaliza badań kohortowych, 1b – metaanaliza badań kliniczno-kontrolnych, 2a badania kohortowe, 2b badania kliniczno-kontrolne, 3 badania opisowe bez grupy kontrolnej, 4 – opinie ekspertów</p> <p><i>Siła rekomendacji:</i> A – na podstawie dowodów poziomu 1; B – na podstawie dowodów poziomu 2 lub wyników ekstrapolowanych z dowodów poziomu 1; C – na podstawie dowodów poziomu 3 lub ekstrapolowane z dowodów poziomu 1 lub 2; D – na podstawie dowodów poziomu 4 lub ekstrapolowane z dowodów poziomu 3 lub 4, lub opinii eksperta</p>
SHARE 2019	<p><u>Zalecenia dotyczące diagnostyki i leczenia rzadkich zapalenia naczyń u dzieci</u></p> <p><u>Ogólne wytyczne dotyczące rzadkich zapaleń naczyń u dzieci</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • jako terapie podtrzymujące 1 linii należy rozważyć: azatioprynę, metotreksat, MMF lub rytuksymab (siła rekomendacji C, jakość dowodów 3); • jako terapię indukcyjną i/lub podtrzymującą 2 i 3 linii należy rozważyć: metotreksat, MMF, rytuksymab, leki przeciw-TNF, immunoglobuliny dożylnie i/lub tocilizumab (siła rekomendacji C, jakość dowodów 3) <p><u>Wytyczne dotyczące poszczególnych rzadkich zapaleń naczyń u dzieci</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • w ramach leczenia podtrzymującego TAK zalecane jest użycie azatiopryny, metotreksatu lub MMF (siła rekomendacji C, jakość dowodów 3). <p><i>Poziom dowodów:</i> 1a – metaanaliza badań kohortowych, 1b – metaanaliza badań kliniczno-kontrolnych, 2a badania kohortowe, 2b badania kliniczno-kontrolne, 3 badania opisowe bez grupy kontrolnej, 4 – opinie ekspertów</p> <p><i>Siła rekomendacji:</i> A – na podstawie dowodów poziomu 1; B – na podstawie dowodów poziomu 2 lub wyników ekstrapolowanych z dowodów poziomu 1; C – na podstawie dowodów poziomu 3 lub ekstrapolowane z dowodów poziomu 1 lub 2; D – na podstawie dowodów poziomu 4 lub ekstrapolowane z dowodów poziomu 3 lub 4, lub opinii eksperta</p>

3. Wskazanie dowodów naukowych

3.1. Steroidozależny zespół nerczycowy, steroidooporny zespół nerczycowy, cyklosporynozależny zespół nerczycowy, nefropatia toczniowa, zapalenie naczyń, nefropatia IgA, toczeń rumieniowaty układowy, twardzina układowa, stan po przeszczepie kończyny, rogówki, tkanek lub komórek, neuropatia zapalna oraz miopatia zapalna

3.1.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych

Przeszukanie aktualizacyjne przeprowadzono w bazie Medline, EmBase oraz Cochrane 4 listopada 2021 r. Na potrzeby niniejszego opracowania korzystano ze strategii wyszukiwania zaprojektowanej przez analityków Agencji. Posługiwano się słowami kluczowymi ograniczającymi wyniki wyszukiwania względem populacji, interwencji oraz rodzajów badań, łącząc kwerendy odpowiednimi operatorami logicznymi Boole'a. Wyników wyszukiwania nie ograniczono natomiast względem komparatorów. Wykorzystana strategia wyszukiwania znajduje się w załączniku 5.2. *Strategie wyszukiwania publikacji.*

Selekcję wyników wyszukiwania przeprowadziło niezależnie dwóch analityków. W przypadku wystąpienia niezgodności między analitykami prowadzono dyskusję do osiągnięcia konsensusu. Prace prowadzono dwuetapowo, najpierw dokonano selekcji badań po tytułach i abstraktach, a następnie w oparciu o pełne teksty publikacji. Do przeglądu włączano publikacje, spełniające predefiniowane kryteria włączenia, przedstawione w tabeli poniżej, opublikowane w języku polskim i angielskim.

Do przeglądu systematycznego włączono dostępne badania o najwyższej wiarygodności, opublikowane po 2018 roku. W pierwszej kolejności do analizy włączano opracowania wtórne (przeglądy systematyczne z/bez metaanalizy). W przypadku braku badań o najwyższej wiarygodności do analizy klinicznej włączono również badania RCT.

Tabela 2. Kryteria włączenia i wykluczenia badań do przeglądu na podstawie schematu PICOS.

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

3.1.2. Opis badań włączonych do analizy i ich wyniki

Do analizy skuteczności klinicznej wykorzystano wyłącznie dowody naukowe o najwyższej wiarygodności spośród wszystkich zidentyfikowanych opracowań dla danego problemu zdrowotnego. Przeszukiwanie ograniczono do badań wtórnych – przeglądów systematycznych oraz metaanaliz i do pierwotnych badań randomizowanych.

Do niniejszego opracowania włączono 13 publikacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej technologii medycznej (12 opracowań wtórnych oraz 1 badanie RCT), które obejmowały większość z analizowanych wskazań (brak nowych dowodów dla miopatii).

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

Tabela 3. Metodyka i wyniki przeglądu systematycznego włączonego do analizy

Przegląd systematyczny	Metodyka	Wyniki
Badania wtórne		
Zespół nerczycowy		
<p>Liu 2019 <u>Źródło</u> finansowania: lokalny fundusz specjalny na rzecz rozwoju i nauki, autorzy zadeklarowali brak konfliktu interesów</p>	<p>Cel: Ocena korzyści i szkód wynikających z zastosowania terapii immunosupresyjnych w leczeniu steroidozależnego zespołu nerczycowego</p> <p>Synteza wyników: jakościowa</p> <p>Wyszukiwanie: CENTRAL, MEDLINE, EMBASE, materiały konferencyjne, ICTRP, ClinicalTrials.gov (do 17 września 2019)</p>	<p>Wyniki: Do przeglądu włączono 25 badań (1063 uczestników). Cyklosporyna w porównaniu z MMF i deksametazonem prawdopodobnie w niewielkim stopniu lub wcale nie wpływa na liczbę osób, które uzyskują całkowitą lub częściową remisję (1 badanie; RR = 2,14 95% CI (0,87; 5,24); dowody o umiarkowanej pewności) i ma niewielką lub żadną różnicę w odniesieniu do liczby osób umierających [1 badanie; RR = 2,14; 95% CI (0,87; 5,24)] lub z 50% zmniejszenia wskaźnika przesączania kłębuszkowego (GFR) [1 badanie; RR = 2,29 95% CI (0,46; 11,41); dowody umiarkowanej pewności]. Takrolimus w porównaniu z MMF może zwiększyć liczbę dzieci, u których całkowita lub częściowa odpowiedź utrzymuje się przez 12 miesięcy [1 badanie; RR = 2,01 95% CI (1,32; 3,07); dowody o małej pewności]. Wnioski: Prawdopodobnie istnieje niewielka lub żadna różnica w skuteczności między cyklosporyną, a MMF z deksametazonem. Potrzebne są dalsze badania, aby ocenić rolę MMF jako leczenia pierwszego rzutu.</p>
<p>Xiang 2021 <u>Źródło</u> finansowania: brak, autorzy zadeklarowali brak konfliktu interesów</p>	<p>Cel: Ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania mykofenolanu mofetylu w leczeniu steroidozależnego zespołu nerczycowego lub często nawracającego zespołu nerczycowego u dzieci.</p> <p>Synteza wyników: ilościowa</p> <p>Wyszukiwanie: PubMed, Cochrane, EMBASE, China National Knowledge Infrastructure, baza Wan Fang (do</p>	<p>Wyniki: Do metaanalizy włączono 6 badań (447 pacjentów). Przeżycie wolne od nawrotu choroby w ciągu roku było wyższe w grupie stosującej MMF w porównaniu do grupy stosującej lewamizol [RD = 0,13; 95% CI (0,02, 0,24); p = 0,02], ale nie w porównaniu z grupą inhibitorów kalcyneuryny [RD = -0,27; 95%CI (-0,40; -0,14); p < 0,0001]. Liczba nawrotów w ciągu 1 roku w grupie MMF była mniejsza niż w grupie CNIs i lewamizolu [MD = -0,26; 95% CI (-0,45; -0,08); p = 0,005]. Kumulacyjna dawka prednizonu w grupie MMF była mniejsza niż w grupie kontrolnej [SMD = -0,32; 95% CI (-0,53; -0,11); p = 0,003]. Nie stwierdzono istotnej różnicy między grupą MMF, a grupą kontrolną [RD = 0,02; 95% CI (-0,04; 0,09); p=0,46]. Wnioski: Wyniki badań wskazują, że w porównaniu z innymi lekami immunosupresyjnymi (w tym takrolimusem, cyklosporyną A i lewamizolem), MMF wskazywało na zmniejszenie liczby nawrotów i kumulacyjnej dawki prednizonu w ciągu 1 roku. Jeśli chodzi o przeżycie wolne od nawrotów, MMF był lepszy od lewamizolu, ale nie od CNIs.</p>
<p>Tan 2019 <u>Źródło</u> finansowania: Chongqing Science and Technology Commission, autorzy zadeklarowali brak konfliktu interesów</p>	<p>Cel: Ocena skuteczności i akceptowalności leków immunosupresyjnych w leczeniu steroidozależnego zespołu nerczycowego lub często nawracającego zespołu nerczycowego u dzieci.</p> <p>Synteza wyników: ilościowa i jakościowa</p> <p>Wyszukiwanie: MEDLINE, EMBASE, CENTRAL, (do marca 2019)</p>	<p>Wyniki: Do metaanalizy włączono 26 badań (1311 pacjentów), które porównywały którykolwiek z leków immunosupresyjnych z placebo/brakiem leczenia lub innym lekiem stosowanym w leczeniu SDNS u dzieci. Chlorambucyl okazał się skuteczniejszy od lewamizolu i MMF (OR odpowiednio: 0,12 i 0,09). Rytuksymab, winkrystyna, lewamizol i MMF wydają się być lepiej tolerowane niż cyklosporyna, nieleczenie/placebo, chlorambucyl i cyklofosfamid po 12 miesiącach Wnioski: Leki skuteczniejsze (np. chlorambucyl) wydają się być gorzej tolerowane niż leki mniej skutecznie (np. MMF). Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w akceptowalności leków.</p>
Nefropatia IgA		
<p>Natale 2020 <u>Źródło</u> finansowania: brak, autorzy zadeklarowali brak konfliktu interesów</p>	<p>Cel: Ocena korzyści i szkód wynikających z zastosowania terapii immunosupresyjnych w leczeniu nefropatii IgA.</p> <p>Synteza wyników: jakościowa</p> <p>Wyszukiwanie: CENTRAL, MEDLINE, EMBASE, materiały konferencyjne, ICTRP, ClinicalTrials.gov (do 9 września 2019)</p>	<p>Wyniki: Do przeglądu włączono 58 badań, w których łącznie brało udział 3933 pacjentów. Ryzyko błędu w włączonych badaniach było ogólnie wysokie lub niejasne dla wielu ocenianych dziedzin metodologicznych. MMF miał niepewny wpływ na progresję do ESKD, całkowitą remisję, podwojenie SCr, GFR, wydalanie białka, wydalanie białka, infekcje i nowotwory złośliwe. Nie odnotowano zgonu. Wnioski: Nie ma dowodów na to, że inne leki immunosupresyjne, w tym cyklofosfamid (CYC), AZA lub MMF, poprawiają wyniki kliniczne w nefropatii IgA.</p>
<p>Peng 2021 <u>Źródło</u> finansowania: brak, autorzy zadeklarowali</p>	<p>Cel: Ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania mykofenolanu mofetylu w leczeniu nefropatii IgA.</p>	<p>Wyniki: Do przeglądu włączono 9 RTC (587 pacjentów), porównujących MMF z innymi steroidami, MMF plus steroidy w porównaniu do samych steroidów oraz MMF w porównaniu do placebo.</p>

brak konfliktu interesów	<p>Synteza wyników: ilościowa</p> <p>Wyszukiwanie: PubMed, Embase, Science Citation Index, Ovid, Chinese Biomedical Literature (CBM) i Chinese Science and Technology Periodicals (CNKI, VIP i Wan Fang) (od 1986 do 2018)</p>	<p>W sumie CR [7 badań; RR= 1,06; 95% CI (0,72;1,57); p=0,77] i PR [7 badań; RR 1,11; 95% CI (0,74;1,66); p=0,61] <u>nie osiągnęły istotnej różnicy wśród osób w grupie MMF w porównaniu z grupą kontrolną (sam steroid lub placebo).</u></p> <p>W porównaniu z grupą kontrolną (sam steroid lub placebo), nie stwierdzono różnic w Scr [5 badań, 288 pacjentów; WMD = 7,52; 95% CI (- 20,19; 35,23); p=0,59] i 50% wzrost SCr [3 badania; RR = 1,59; 95% CI (0,47;5,13); p=0,44] lub ESKD [4 badania; RR = 1,12; 95% CI (0,40;3,11); p=0,83] z terapią MMF pod koniec leczenia lub w trakcie obserwacji.</p> <p>Co istotne, pacjenci otrzymujący MMF mieli większe ryzyko wystąpienia zakażenia [7 badań; RR = 1,88; 95% CI (1,11;3,20); p=0,02]. U mniejszej liczby pacjentów, którzy otrzymywali steroidy rozwinął się zespół Cushinga [2 badania; RR = 0,24; 95% CI (0,13;0,45); p<0,00001] oraz cukrzyca [4 badania; RR = 0,22; 95% CI (0,07; 0,69); p=0,01]. Nie stwierdzono istotnych różnic w zakresie zaburzeń czynności wątroby i objawów żołądkowo-jelitowych [8 badań; RR = 0,82; 95% CI (0,49; 1,36); p=0,44], neurologicznych lub niejasności widzenia [4 badania; RR = 0,51; 95% CI (0,25; 1,01); p=0,05], trądzik [2 badania; RR = 0,71; 95% CI (0,24; 2,08); p=0,53] i łysienie (2 badania; RR = 0,41; 95% CI (0,14; 1,16); p=0,09] pomiędzy MMF, a samymi steroidami lub placebo.</p> <p>Wnioski: Badanie pokazało, że leczenie MMF nie przynosi istotnych korzyści w porównaniu z monoterapią steroidami lub placebo w leczeniu IgAN z uporczywym białkomoczem. W grupie leczonej MMF zaobserwowano również częściej występujące infekcje. Biorąc pod uwagę heterogenność włączonych badań, ocena roli MMF i innych terapii immunosupresyjnych w leczeniu IgAN wymaga przeprowadzenia większych, wielośrodkowych, dobrze zaprojektowanych badań.</p>
Zapalenie naczyń		
<p>Xiong 2021 <u>Źródło finansowania:</u> Government and School Cooperation Program of Nanchong, Sichuan, China, autorzy zadeklarowali brak konfliktu interesów</p>	<p>Cel: Celem była ocena skuteczności MMF jako terapii indukującej remisję w AAV (ANCA-pozytywne zapalenie naczyń).</p> <p>Synteza wyników: jakościowa</p> <p>Wyszukiwanie: MEDLINE, the Cochrane Central Register of Controlled Trials, EMBASE (do czerwca 2020)</p>	<p>Wyniki: Włączono 8 badań, w tym 4 RCT (230 pacjentów). (ANCA) <u>Prawdopodobieństwo remisji</u> Poprzez metaanalizę 8 badań wykazano, że istnieje 74% szansa (przedział 68-80%) na remisję AAV (ANCA-dodatnie zapalenie naczyń) podczas stosowania terapii MMF. Wykazano większą szansę remisji podczas stosowania MMF w I linii niż w II linii (75% vs. 71%). Synteza z 4 badań RCT nie wykazała różnic istotnych statystycznie między MMF a CYC.</p> <p><u>Prawdopodobieństwo nawrotu</u> Na podstawie 5 badań wykazano również 47% prawdopodobieństwo nawrotu choroby (39-56%).</p> <p><u>Zdarzenia niepożądane</u> Na podstawie 4 badań stwierdzono, że istnieje 48% szansa na wystąpienie zdarzenia niepożądanego podczas stosowania MMF. Synteza 4 badań RCT nie wykazała istotnych statystycznie różnic w zakresie częstości występowania infekcji oraz leukopenii pomiędzy terapiami MMF a CYC.</p> <p>Wnioski: CYC może być alternatywą dla CYC w indukowaniu remisji w AAV z MPO (mieloperoksydaza)-ANCA, łagodnym do umiarkowanego zajęciem nerek i stanem niezagrażającym życiu. Należy w przyszłych badaniach – obserwacyjnych działania MMF na AAV lub porównujących MMF z CYC w AAV - prawidłowo zidentyfikować podgrupę AAV mogąca odnieść największe korzyści ze stosowania MMF.</p>
<p>Walters 2020 <u>Źródło finansowania:</u> National Institute for Health Research (NIHR) Cochrane Incentive Scheme 2018, brak konfliktu interesów</p>	<p>Cel: Ocena korzyści i szkód wynikających z zastosowania interwencji stosowanych w leczeniu nerkowego zapalenia naczyń u dorosłych.</p> <p>Synteza wyników: ilościowa</p> <p>Wyszukiwanie: CENTRAL, MEDLINE, EMBASE, materiały konferencyjne, ICTRP, ClinicalTrials.gov (do 21 listopada 2019)</p>	<p>Wyniki: Do przeglądu włączono 40 badań (3764 pacjentów). Badania przeprowadzone wcześniej charakteryzowały się większym ryzykiem błędu systematycznego z powodu złego (lub słabo opisanego) projektu badania, szerokich kryteriów włączenia, słabo rozwiniętej definicji choroby i niskiej liczby pacjentów. Nowsze badania mają tendencję do poprawy we wszystkich obszarach jakości.</p> <p>Rytuksymab w porównaniu z CYC prawdopodobnie w niewielkim stopniu lub wcale nie wpływa na liczbę zgonów, nawrotów, ciężkich zdarzeń niepożądanych, poważnych zakażeń lub ciężkich zdarzeń niepożądanych. W jednym badaniu nie odnotowano różnicy w liczbie zgonów, konieczności dializowania lub zdarzeń niepożądanych pomiędzy MMF i CYC. Odnotowano poprawę remisji po zastosowaniu MMF, jednak u większej liczby pacjentów doszło do nawrotu choroby. <u>MMF poprawiła remisję po 6 miesiącach w porównaniu do CYC [3 badania; RR = 1,17; 95% CI (1,01; 1,35); dowody o wysokiej pewności].</u></p> <p>Wnioski: CYC jest uznawane za standardową terapię indukcyjną, jednak rytuksymab i MMF były również skuteczne. Stosowanie MMF w podtrzymywaniu remisji powinno być leczeniem trzeciej linii po niepowodzeniu lub przeciwwskazaniu do stosowania innych leków, takich jak AZA i MTX.</p>
<p>Barra 2018 <u>Źródło finansowania</u> częściowo finansowany</p>	<p>Cel: Ocena skuteczności dostępnych metod leczenia TAK z zastosowaniem leków innych niż glikokortykosteroidy.</p>	<p>Wyniki: Do przeglądu włączono 14 badań dotyczących leków immunosupresyjnych (w tym 3 badania odnosiły się do ocenianej substancji) i 25 badań dotyczących terapii biologicznych. Badania charakteryzowały się wysokim ryzykiem błędu systematycznego.</p>

<p>przez grant Canadian Initiative for Out-comes in Rheumatology cAre (CIORA), brak konfliktu interesów</p>	<p>Synteza wyników: Ilościowa i jakościowa Wyszukiwanie: MEDLINE, (do stycznia 2018)</p> <p style="text-align: right;">EMBASE</p>	<p>W odnalezionych badaniach (Shinjo 2007, Goel et al. 2017) 90% (95% CI 0,53; 0,98) oraz 70% (95% CI 0,64; 0,78) pacjentów stosujących MMF uzyskało remisję oraz 58% (95% CI 0,50; 0,66) nawrót choroby.</p> <p>Poważne zdarzenia niepożądane dla badanych terapii były rzadko zgłaszane, jednak nie istniał zdefiniowany protokół ekstrakcji danych, co mogło prowadzić do błędów w raportowaniu. Więcej ciężkich zdarzeń nieporządnym prowadzących do przerwania leczenia odnotowano wśród pacjentów stosujących AZA niż w przypadku MMF i MTX.</p> <p>Wnioski: Skuteczność dostępnych leków innych niż GKS dla pacjentów z TAK jest ograniczona. Odsetek remisji wynosi około 60%, a nawroty występują u 30%, gdy są one podawane w skojarzeniu z GKS. Nie ma wystarczających dowodów, aby zalecać stosowanie jednego leku spoza grupy GKS zamiast innych.</p>
Nefropatia toczniowa i toczень rumieniowaty układowy		
<p>Jiang 2020 <u>Źródło finansowania:</u> National Natural Science Foundation of China, National Key Project of Research and Development of China, National public welfare industry special and Project of the national education steering committee for postgraduate students majoring in traditional Chinese medicine autorzy zadeklarowali brak konfliktu interesów</p>	<p>Cel: Ocena skuteczności i bezpieczeństwa MMF oraz CYC w leczeniu nefropatii toczniowej</p> <p>Synteza wyników: jakościowa i ilościowa</p> <p>Wyszukiwanie: Medline, Embase, CCRCT, Wiley (do listopada 2019)</p>	<p>Wyniki: Do przeglądu włączono łącznie 19 badań RCT (18 publikacji, 1989 pacjentów). Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic między schematami leczenia CYC i MMF w zakresie obniżenia białkomoczu u pacjentów rasy kaukaskiej. Wykazano istotną statystycznie przewagę CYC nad MMF w populacji chorych wykazującą zawartość białka w moczu nieprzekraczającą 4g/dobę. Powyżej tej wartości nie stwierdzono różnicy między terapiami. Na podstawie wyników z 7 badań nie stwierdzono również różnicy istotnej statystycznie pomiędzy CYC, a MMF w zakresie poprawy ilości kreatyniny w surowicy krwi.</p> <p>Synteza wyników 5 badań RCT wykazała istotną statystycznie przewagę MMF nad CYC w podwyższeniu stężenia dopełniacza białka C3 w surowicy krwi (SMD = 0,475, [0,230; 0,719]).</p> <p>Autorzy badania podkreślają jednak wysoka heterogeniczność badań ($I^2 = 93,4\%$). Autorzy badania stwierdzili wyższość terapii MMF nad terapią CYC w drugorzędowym punkcie końcowym dotyczącym całkowitej remisji choroby – RR = 1,231 (1,055-1,437). W sumie 16 badań RCT badało zakres występowania działań niepożądanych związanych ze stosowaniem terapii MMF oraz CYC. Należały do nich infekcje, leukopenia, zaburzenia cyklu menstruacyjnego, a także zaburzenia żołądkowo-jelitowe. W związku z wysoką heterogenicznością badań, autorzy zdecydowali się wykonać analizę w podgrupach, dzieląc odnalezione badania pod względem pochodzenia etnicznego – populację azjatycką i kaukaską. Wykazano, że dla populacji kaukaskiej stosowanie terapii MMF wiązało się z istotnie statystycznie niższym ryzykiem wystąpienia infekcji, RR = 0,727 (0,532; 0,993).</p> <p>Istotną statystycznie różnicę (RR = 0,765 [0,674; 0,869]) wykazano również dla punktu końcowego dotyczącego występowania zaburzeń żołądkowo-jelitowych – na korzyść terapii MMF. Dla częstości występowania leukopenii oraz zaburzeń cyklu menstruacyjnego, nie stwierdzono istotnie statystycznie różnicy w populacji kaukaskiej.</p> <p>Wnioski: MMF jest lepszym wyborem dla pacjentów w wieku młodzieńczym lub reprodukcyjnym z nefropatią toczniową, z niską zawartością dopełniacza białka C3 w surowicy krwi, podatnością na infekcje i słabą funkcją przewodu pokarmowego. CYC wydaje się być lepszą terapią dla pacjentów o rasie azjatyckiej i dla pacjentów z niskim początkowym stężeniem białka w moczu.</p>
<p>Thong 2019 <u>Źródło finansowania:</u> brak autorzy zadeklarowali brak konfliktu interesów</p>	<p>Cel: przegląd powikłań infekcyjnych, czynniki ryzyka i ich wpływ w nefropatii toczniowej</p> <p>Synteza wyników: jakościowa i ilościowa</p> <p>Wyszukiwanie: Medline (do grudnia 2016)</p>	<p>Wyniki: Do przeglądu włączono 32 badania RCT oraz 24 badania nierandomizowane</p> <p><u>Metaanaliza na podstawie badań RCT</u></p> <p><u>Częstość występowania infekcji – faza nasycająca a podtrzymująca</u></p> <p>Dane zaciągnięte z 14 badań RCT – częstość występowania infekcji wynosiła od 38,1 do 163,6 zdarzeń na 100 pacjentolat. Częstość poważnych infekcji sięgała od 8,2 do 50 zdarzeń na 100 pacjentolat w fazie nasycającej, w porównaniu do 3,5/100 pacjentolat w fazie podtrzymującej.</p> <p><u>Ryzyko infekcji związane z innymi lekami immunosupresyjnymi</u></p> <p>Częstość występowania infekcji i ciężkich infekcji była zbliżona między terapiami MMF oraz CYC. Infekcje - RR = 0,86 [0,62; 1,20]; poważnych infekcje – RR = 0,88 [0,59; 1,32]. Autorzy zwracają uwagę na wysoką heterogeniczność badań. Dodatkowo wykazano istotną statystycznie przewagę takrolimusu nad MMF w tym punkcie końcowym (RR = 0,50 [0,33; 0,76])</p> <p><u>Częstość występowania infekcji w zależności od regionów geograficznych.</u></p> <p>Zdarzenia związane z infekcją dla regionów Azjatyckich występowały u od 26% do 81,8% pacjentów oraz od 50% do 70,2% w krajach określone jako nie-azjatyckie. Poważne infekcje występowały odpowiednio u 25% oraz u 8,5% pacjentów.</p> <p>Wnioski: Infekcja pozostaje poważnym powikłaniem u pacjentów z nefropatią toczniową. Zgłaszane częstości występowania infekcji znacznie się różniły. Ryzyko poważnych infekcji i rodzajów infekcji wydaje się wykazywać zależność od położenia geograficznego, z wyższymi wskaźnikami i poważniejszymi konsekwencjami w krajach azjatyckich. Schematy stosowania leków</p>

		immunosupresyjnych w skojarzeniu z MMF wiązały się z niższym odsetkiem zakażeń, zwłaszcza u pacjentów spoza Azji.
Twardzina układowa		
<p>Florez-Suarez 2020 <u>Źródło</u> finansowania: brak, autorzy zadeklarowali brak konfliktu interesów</p>	<p>Cel: Porównanie skuteczności oraz bezpieczeństwa terapii stosowanych w leczeniu choroby śródmiąższowej płuc w przebiegu twardziny układowej</p> <p>Synteza wyników: jakościowa</p> <p>Wyszukiwanie: MEDLINE, the Cochrane Central Register of Controlled Trials, EMBASE (do lipca 2018)</p>	<p>Wyniki: Włączono 14 badań włączonych do analizy jakościowej, 3 RCT do metaanalizy (882 pacjentów).</p> <p>W syntezie ilościowej posłużono się najczęściej raportowanym punktem końcowym, czyli % zmiana FVC (natężona pojemność życiowa). Wyróżniono >5% spadek w FVC oraz >10% spadek FVC u pacjentów. Terapie porównywano za pomocą wyliczenia ilorazu szans (OR). Ze względu na heterogeniczność badań, a także ich rodzaj (RCT, obserwacyjne, kohortowe) nie we wszystkich przypadkach można było wyliczyć OR.</p> <p>MMF w porównaniu do placebo wiązało się z istotnie statystycznie mniejszą szansą pogorszenia FVC o więcej niż 5% (OR = 0,22 [0,1; 0,48]). Stosowanie MMF wiązało się również z istotną poprawą procentowego DLCO (zdolność dyfuzyjna płuc dla tlenu węgla) w 24-miesięcznym follow-up (p<0,001). W miesiącach 3-12 w grupie MMF stwierdzano poprawę u pacjentów, kiedy w grupie placebo zauważalne już były pogorszenia w DLCO. W badaniu RCT SLS II (Tashkin 2016) stwierdzono brak istotnych statystycznie różnic między terapiami CYC, a MMF. Stwierdzono za to, że stosowanie MMF wiąże się zmniejszą szansą wystąpienia działań niepożądanych – terapia była mniej toksyczna oraz lepiej tolerowana. Badania porównujące placebo pozostałe terapie (nintedanib oraz cyklofosfamid) w stosunku do badania porównującego z MMF wiązały się dużą heterogenicznością I²=70%.</p> <p>Na podstawie badania retrospektywnego, kohortowego z Indii porównano skuteczność leczenia MMF (n=34) z CYC (n=23). Po sześciu miesiącach średnie FVC w grupie MMF wzrosło z 53,44±13,69% do 55,99±13,47% (p = 0,003). W grupie CYC wzrosło z 48,74±15,67% do 53,09±14,93% (p=0,003). Różnica między skutecznością obu terapii nie była istotna statystycznie (p=0,232).</p> <p>Wnioski: Spośród ocenianych interwencji jako najlepsze terapie stosowane w leczeniu SSC-ILD wskazano cyklofosfamid oraz MMF, przy czym jako preferowaną opcję leczenia z uwagi na profil bezpieczeństwa wskazano MMF.</p>
<p>Zheng 2019 <u>Źródło</u> finansowania: National Natural Science Foundation of China, Shanghai Municipal Commission of Health and Family Planning Research Fund, and Development Research Fund of Zhongshan Hospital Fudan University, autorzy zadeklarowali brak konfliktu interesów</p>	<p>Cel: Porównanie i uszeregowanie tych terapii SSC – cyklofosfamidem, mykofenolanem mofetylu, azatiopryna oraz metotreksatem - pod względem przewidywanej % natężonej pojemności życiowej (FVC), % przewidywanej pojemności dyfuzyjnej płuc dla tlenu węgla (DLco) i zdarzeń niepożądanych (AE).</p> <p>Synteza wyników: jakościowa i ilościowa</p> <p>Wyszukiwanie: MEDLINE, the Cochrane Central Register of Controlled Trials, EMBASE (do lipca 2018.)</p>	<p>Wyniki: Włączono 10 badań, w tym 5 RCT.</p> <p><u>Przewidywana zmiana %FVC</u> Prawdopodobieństwo terapii MMF bycia najlepszą spośród ocenianych (SUCRA) dla tego punktu końcowego wyniosło 64%. Dla porównania terapii MMF z innymi ocenianymi nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic.</p> <p><u>Przewidywana zmiana w %DLCO</u> Zgodnie z SUCRA terapia MMF ma 76% prawdopodobieństwo bycia najlepszą terapią wśród ocenianych. Również nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy MMF a resztą terapii w tym punkcie końcowym.</p> <p><u>Zdarzenia niepożądane</u> MMF z 48% prawdopodobieństwem jest najbezpieczniejszą terapią. Nie wykazano istotnych statystycznie różnic, chociaż numerycznie wydaje się być porównywalne z CYC, bezpieczniejsza niż AZA, ale gorsza od MTX oraz CYC+MMF.</p> <p>Wnioski: CYC plus AZA były preferowanymi terapiami immunosupresyjnymi w porównaniu z innymi terapiami zapobiegającymi pogorszeniu FVC. MMF okazał się z największym prawdopodobieństwem najlepszy w zapobieganiu pogorszeniu DL_{co}.</p>
Badania pierwotne		
Stan po przeszczepach		
<p>Ranzi 2020 <u>Źródło</u> finansowania: brak informacji</p>	<p>Cel: Ocena wpływu małej dawki mykofenolanu mofetylu dodanego do standardowego schematu profilaktyki choroby przeszczep przeciwko gospodarzowi po allo-HSCT.</p> <p>Typ badania: RCT</p> <p>Liczba pacjentów: 88 pacjentów dostawało SoC (MTX + cyklosporyna) 46 pacjentów dostawało SoC + MMF</p>	<p>Wyniki: Stwierdzono istotne statystycznie różnice wykazujące wyższość stosowania terapii MMF jako terapii dodanej do SoC w profilaktyce choroby. Stosowanie MMF wiązało się z:</p> <ul style="list-style-type: none"> • niższym odsetkiem wystąpienia ostrej choroby przeszczep przeciw gospodarzowi (21,6% vs. 40,9%, p=0,041) • niższym odsetkiem wystąpienia choroby przeszczep przeciw gospodarzowi stopnia II-IV (15,2% vs. 33%, p=0,045) oraz • wyższym odsetkiem pacjentów bez nastąpienia choroby przeszczep przeciw gospodarzowi (78,3% vs. 59,1%, p=0,42) <p>Nie wykazano istotnych statystycznie różnic w medianie czasu do osiągnięcia efektywnego wszczepienia neutrofilów (ang. neutrophil engraftment) między MMF + SoC a SoC (12,7 vs. 12,5 dni). Nie stwierdzono również różnic w śmiertelności po roku obserwacji.</p>

		Wnioski: Wyniki badania sugerują, że połączenie MMF, cyklosporyny i metotreksatu jest lepsze od standardowego schematu leczenia cyklosporyną i metotreksatem w profilaktyce choroby przeszczep przeciwko gospodarzowi po allo-HSCT.
--	--	--

CNIs – inhibitory kalcyneuryny (ang. calcineurin inhibitors); ESKD - końcowe stadium niewydolności nerek (ang. end-stage kidney disease); GKS – glikokortykosteroidy (ang. glucocorticosteroid); MMF - mykofenolanu mofetylu (ang. mycophenolate mofetil) MTX – metotreksat (ang. methotrexate) ; SDNS - Steroidozależny zespół nerczycowy (ang. steroid-dependent nephrotic syndrome); RR – ryzyko względne (ang. relative risk); TAK – zespół Takayasu (ang. takayasu's arteritis); WMD – średnia ważona różnica (ang. weighted mean difference)

3.2. Omówienie wyników badań oraz ograniczenia analizy klinicznej

W badaniach dla wskazania **zespół nerczycowy** wskazano na porównywalną skuteczność mykofenolanu mofetylu oraz innych stosowanych w tej chorobie leków immunosupresyjnych. Wskazano również na występujące różnice w profilu bezpieczeństwa porównywanych technologii.

W badaniach dla wskazania **nefropatia IgA** wskazano, że nie ma dowodów na to, że leki immunosupresyjne (w tym mykofenolan mofetylu) poprawiają wyniki kliniczne. Leczenie ocenianym lekiem nie przynosi istotnych korzyści w porównaniu z monoterapią steroidami lub placebo w leczeniu IgAN z uporczywym białkomoczem. Ocena roli mykofenolanu mofetylu i innych terapii immunosupresyjnych w leczeniu IgAN wymaga przeprowadzenia większych, wieloośrodkowych, dobrze zaprojektowanych badań.

W badaniach dla wskazania **zapalenia naczyń** mykofenolanu mofetylu wskazano jako jeden z możliwych do zastosowania leków w ramach terapii indukcyjnej w leczeniu nerkowego zapalenia naczyń u dorosłych. Dla zapalenia tętnic Takayasu wskazano, iż skuteczność dostępnych leków innych niż GKS jest ograniczona i że nie ma wystarczających dowodów, aby zalecać stosowanie jednego leku spoza grupy GKS zamiast innych. Mykofenolan mofetylu może również być alternatywą dla CYC w indukowaniu remisji w AAV z MPO (mieloperoksydaza)-ANCA, łagodnym do umiarkowanego zajęciem nerek i stanem niezagrażającym życiu.

W badaniach dla wskazań **nefropatia toczniowa i toczeń rumieniowaty układowy** wskazano, iż mykofenolan mofetylu jest lepszym wyborem dla pacjentów w wieku młodzieńczym lub reprodukcyjnym z nefropatią toczniową, z niską zawartością dopełniacza białka C3 w surowicy krwi, podatnością na infekcje i słabą funkcją przewodu pokarmowego. Wskazano również, iż u pacjentów z nefropatią toczniową, schematy stosowania leków immunosupresyjnych w skojarzeniu z mykofenolanem wiązały się z niższym odsetkiem zakażeń, zwłaszcza u pacjentów spoza Azji.

W badaniach dla wskazania **twardzina układowa** wskazano, iż MMF jest obok CYC najlepszą terapią stosowaną w leczeniu SSc ILD, przy czym jako preferowaną opcję leczenia z uwagi na profil bezpieczeństwa wskazano MMF. W badaniu dotyczącym wpływu terapii na parametry płucne w przebiegu SSc ILD wskazano, iż terapia MMF była prawdopodobnie najlepsza w zapobieganiu pogorszeniu DLCO.

W badaniu dla wskazania **stan po przeszczepie** wskazano, iż połączenie mykofenolanu mofetylu, cyklosporyny i metotreksatu jest lepsze od standardowego schematu leczenia cyklosporyną i metotreksatem w profilaktyce choroby przeszczep przeciwko gospodarzowi po allo-HSCT.

Podsumowując, odnalezione opracowania wtórne i pierwotne sugerują, że mykofenolan mofetylu jest terapią skuteczną i bezpieczną w leczeniu: zespołu nerczycowego, nefropatii IgA, zapalenia naczyń, nefropatii toczniowej, tocznia rumieniowatego układowego, twardziny układowej i stanu po przeszczepie. Należy jednak zaznaczyć, że poziom skuteczności i bezpieczeństwa mykofenolanu mofetylu względem innych leków immunosupresyjnych jest różny w zależności od wskazania. Nie odnaleziono natomiast dowodów na skuteczność i bezpieczeństwo ocenianej interwencji w **cyklosporynozależnym zespole nerczycowym** oraz **miopatii zapalnej**.

4. Źródła

Badania pierwotne i wtórne

- Barra 2018** Barra L, et al, Non-glucocorticoid drugs for the treatment of Takayasu's arteritis: A systematic review and meta-analysis, *Autoimmun Rev* (2018), <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2018.01.019>
- Florez-Suarez 2020** Florez-Suarez J., Malonado-Canon K., et al., Treatment of systemic sclerosis-associated interstitial lung disease: A systematic literature review and meta-analysis, 2020
- Jiang 2020** Jiang Y-P., Zhao X-X., et al., Comparative efficacy and safety of mycophenolate mofetil and cyclophosphamide in the induction treatment of lupus nephritis, *Medicine*, 2020
- Liu 2019** Liu ID, Willis NS, Craig JC, Hodson EM. Interventions for idiopathic steroid-resistant nephrotic syndrome in children. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2019, Issue 11. Art. No.: CD003594. DOI: 10.1002/14651858.CD003594.pub6. Accessed 09 November 2021.
- Natale 2020** Natale P, Palmer SC, Ruospo M, Saglimbene VM, Craig JC, Vecchio M, Samuels JA, Molony DA, Schena FP, Strippoli GFM. Immunosuppressive agents for treating IgA nephropathy. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2020, Issue 3. Art. No.: CD003965. DOI: 10.1002/14651858.CD003965.pub3. Accessed 09 November 2021.
- Peng 2021** Peng, X.J., Zheng, WM., Fu, R. et al. Efficacy and safety of mycophenolate mofetil in the treatment for IgA nephropathy: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Clin Exp Nephrol* 25, 788–801 (2021). <https://doi.org/10.1007/s10157-021-02028-5>
- Ramzi 2020** Ramzi M., Haghighat Sh., et al., Combination of Low-Dose, Short-Course Mycophenolate Mofetil With Cyclosporine and Methotrexate for Graft-Versus-Host Disease Prophylaxis in Allogeneic Stem Cell Transplant, 2020
- Walters 2020** Walters GD, Willis NS, Cooper TE, Craig JC. Interventions for renal vasculitis in adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2020, Issue 1. Art. No.: CD003232. DOI: 10.1002/14651858.CD003232.pub4.
- Tan 2019** Tan, Liping MDa,e; Li, Shaojun MDa,d; Yang, Haiping MDb,d; Zou, Qing MSa,c; Wan, Junli MSb,c; Li, Qiu MDb,e,* Efficacy and acceptability of immunosuppressive agents for pediatric frequently-relapsing and steroid-dependent nephrotic syndrome, *Medicine*: May 2019 - Volume 98 - Issue 22 - p e15927 doi: 10.1097/MD.00000000000015927
- Thong 2019** Thong K. M., Chan T. M., Infectious complications in lupus nephritis treatment: a systematic review and meta-analysis, *Lupus* (2019) 0, 1-13
- Xiang 2021** Xiang X, Qiu S-Y and Wang M (2021) Mycophenolate Mofetil in the Treatment of Steroid-Dependent or Frequently Relapsing Nephrotic Syndrome in Children: A Meta-Analysis. *Front. Pediatr.* 9:671434. doi: 10.3389/fped.2021.671434
- Xiong 2021** Xiong A, Xiong C, Yang G, Shuai Y, Liu D, He L, Guo Z, Zhang L, Liu Y, Yang Y, Cui B and Shuai S (2021) The Role of Mycophenolate Mofetil for the Induction of Remission in ANCA-Associated Vasculitis: A Meta-Analysis. *Front. Med.* 8:609924. doi: 10.3389/fmed.2021.609924
- Zheng 2019** Ji-Na Zheng, Qiao-Rong Yang, Gui-Qi Zhu, Lin Pan, Jing-Xian Xia & Qiang Wang (2019): Comparative efficacy and safety of immunosuppressive therapies for systemic sclerosis related interstitial lung disease: A Bayesian network analysis, *Modern Rheumatology*, DOI: 10.1080/14397595.2019.1640343

Rekomendacje kliniczne i refundacyjne

- ACR/VF 2021a** Ching S. A., Langford C. A., et al., 2021 American College of Rheumatology/Vasculitis Foundation Guideline for the Management of Antineutrophil Cytoplasmic Antibody–Associated Vasculitis, *Arthritis & Rheumatology* Vol. 73, No. 8, August 2021, pp 1366–1383 DOI 10.1002/art.41773
- ACR/VF 2021b** Maz M., Chung S. A., et al., 2021 American College of Rheumatology/Vasculitis Foundation Guideline for the Management of Giant Cell Arteritis and Takayasu Arteritis, *Arthritis Care & Research* Vol. 73, No. 8, August 2021, pp 1071–1087 DOI 10.1002/acr.24632
- BSR 2019** de Souza F. H. C., de Araujo D. B., et al., Guidelines of the Brazilian Society of Rheumatology for the treatment of systemic autoimmune myopathies, *Advances in Rheumatology* (2019) 59:6 <https://doi.org/10.1186/s42358-019-0048-x>
- Dalakas 2020** Dalakas M. C., Inflammatory myopathies: update on diagnosis, pathogenesis and therapies, and COVID-19-related implications, *ACTA MYOLOGICA* 2020; XXXIX: p. 289-301 doi:10.36185/2532-1900-032

EULAR 2019	Fanouriakis A., Kostopoulou, et al., 2019 update of the EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus, <i>Ann Rheum Dis</i> 2019
Fernandez-Codina 2018	Fernandez-Codina A., Walker K. M., et al., Treatment Algorithms for Systemic Sclerosis According to Experts, Vol. 70, No. 11, November 2018, pp 1820–1828 DOI 10.1002/art.40560
Foeldvari 2021	Foeldvari I., Culpo R., et al., Consensus-based recommendations for the management of juvenile systemic sclerosis, <i>Rheumatology</i> 2021; 60:1651–1658 doi:10.1093/rheumatology/keaa584
Hachulla 2021	Hachulla E., Agard C., et al., French recommendations for the management of systemic sclerosis, Hachulla et al. <i>Orphanet J Rare Dis</i> 2021, 16(Suppl 2):322 https://doi.org/10.1186/s13023-021-01844-y
Li 2020	Li M., Zhao Y., et al., 2020 Chinese guidelines for the diagnosis and treatment of systemic lupus erythematosus, 2020, DOI: 10.2478/rir-2020-0009
MCR 2019	Xibille-Friedmann D., Perez-Rodriguez M., et al., Clinical Practice Guidelines for the Treatment of Systemic Lupus Erythematosus by the Mexican College of Rheumatology, 2019
Mendel 2020	Mendel A., Ennis D., et al., CanVasc consensus recommendations for the management of antineutrophil cytoplasm antibody-associated vasculitis: 2020 update, 2020
Penack 2020	Penack O., Marchetti M., et al., Prophylaxis and management of graft versus host disease after stem-cell transplantation for haematological malignancies: updated consensus recommendations of the European Society for Blood and Marrow Transplantation, <i>Lancet Haematol</i> 2020;
SHARE 2019	de Graeff N., Groot N., et al., European consensus-based recommendations for the diagnosis and treatment of rare paediatric vasculitides the SHARE initiative, <i>Rheumatology</i> 2019;58:656-671 doi:10.1093/rheumatology/key322

Pozostałe publikacje

ChPL mykofenolan mofetylu	Charakterystyka produktu leczniczego Mycophenolate mofetil Stada
OT.4321.18.2018	Mykofenolan mofetylu we wskazaniach: innych niż określone w ChPL 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.4321.18.2018
AOTM-OT-434-56/2015	<i>Mycophenolas mofetil w wybranych wskazaniach innych niż wymienione w Charakterystyce Produktu Leczniczego</i> , Opracowanie na potrzeby oceny zasadności dalszego finansowania ze środków publicznych leków zawierających daną substancję czynną we wskazaniach innych niż wymienione w Charakterystyce Produktu Leczniczego, Raport nr: AOTMiT-OT-434-56/2015

5. Załączniki

5.1. Wykaz leków zawierających ocenianą substancję czynną finansowanych ze środków publicznych w ramach ocenianego wskazania

Tabela 4. Produkty lecznicze zawierające ocenianą substancję czynną refundowane w ocenianym wskazaniu

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Kod EAN	UCZ [zł]	CD [zł]	WLF [zł]	PO	WDS [zł]
134.0. Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - leki immunosupresyjne - kwas mykofenolowy i jego pochodne							
Marelim, tabletki dojelitowe, 180 mg	120 tabl.	05909991227272	98,28	115,65	92,96	ryczak	25,89
Marelim, tabletki dojelitowe, 360 mg	120 tabl.	05909991227319	206,28	233,05	185,93		50,32
CellCept, proszek do sporządzania zawiesiny doustnej, 1 g/5 ml	110 g (175 ml)	05909990980918	209,24	232,84	108,46		127,58
CellCept, kaps. twarde, 250 mg	100 szt.	05909990707614	124,20	141,54	77,47		67,27
CellCept, tabl., 500 mg	50 szt.	05909990707515	124,20	141,54	77,47		67,27
Mycofit, kaps. twarde, 250 mg	100 szt.	05909990754472	63,18	77,47	77,47		3,20
Mycofit, tabl. powl., 500 mg	50 szt.	05909990750993	63,18	77,47	77,47		3,20
Mycophenolate mofetil Sandoz 250 mg kapsułki twarde, kaps. twarde, 250 mg	100 szt.	05909990074563	62,64	76,90	76,90		3,20
Mycophenolate mofetil Sandoz 500 mg tabletki powlekane, tabl. powl., 500 mg	50 szt.	05909990715268	70,20	84,84	77,47		10,57
Myfenax, kaps. twarde, 250 mg	100 kaps.	05909990638185	66,80	81,27	77,47		7,00
Myfenax, tabl. powl., 500 mg	50 tabl.	05909990638208	66,80	81,27	77,47		7,00

Skróty: UCZ – urzędowa cena zbytu, CD – cena detaliczna, WLF – Wysokość limitu finansowania, PO – poziom odpłatności, WDS – wysokość dopłaty świadczeniobiorcy

5.2. Strategia wyszukiwania publikacji

Tabela 5. Strategia wyszukiwania w bazie PubMed steroidozależny zespół nerczycowy, steroidooporny zespół nerczycowy, cyklosporynozależny zespół nerczycowy, nefropatia toczniowa, toczeń rumieniowaty układowy, twardzina układowa, neuropatia zapalna, miopatia zapalna, nefropatia IgA (data ostatniego wyszukiwania: 04.11.2021 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
1	Mycophenolic Acid[MeSH Terms]	8,445
2	Mofetil[Title/Abstract]	10,55
3	Mycophenolate[Title/Abstract]	11,944
4	#2 AND #3	10,395
5	Cellcept[Title/Abstract]	210
6	RS 61443[Title/Abstract]	97
7	RS-61443[Title/Abstract]	97
8	RS61443[Title/Abstract]	113
9	Hydrochloride[Title/Abstract]	51,572
10	#4 AND #9	10
11	#1 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #10	13,585
12	Nephrotic syndrome, idiopathic, steroid-resistant[Supplementary Concept]	146

13	steroid resistant nephrotic syndrome[Title/Abstract]	1,028
14	steroid dependent nephrotic syndrome[Title/Abstract]	340
15	cyclosporine dependent nephrotic syndrome[Title/Abstract]	4
16	lupus nephritis[MeSH Terms]	7,065
17	Lupus[Title/Abstract]	83,468
18	Glomerulonephriti*[Title/Abstract]	30,316
19	Nephriti*[Title/Abstract]	28,065
20	#17 AND #18	3,617
21	#17 AND #19	10,512
22	Lupus Erythematosus, Systemic[MeSH Terms]	62,762
23	Systemic[Title/Abstract]	521,527
24	Erythematosus[Title/Abstract]	64,187
25	Disseminatus[Title/Abstract]	399
26	Libman[Title/Abstract]	383
27	Sacks[Title/Abstract]	779
28	Disease[Title/Abstract]	3,472,465
29	#23 AND #17 AND #24	55,896
30	#17 AND #24 AND #25	248
31	#26 AND #27 AND #28	164
32	scleroderma, systemic[MeSH Terms]	21,772
33	Sclero*[MeSH Terms]	276,063
34	#23 AND #33	18,649
35	inflammatory neuropathy[Title/Abstract]	374
36	Idiopathic inflammatory myopathy, familial[Supplementary Concept]	2
37	inflammatory myopathy[Title/Abstract]	1,69
38	#36 OR #37	1,692
39	glomerulonephritis, iga[MeSH Terms]	6,5
40	IGA[Title/Abstract]	55,139
41	#18 AND #40	3,494
42	Berger*[Title/Abstract]	1,804
43	#28 AND #42	345
44	Nephropathy[Title/Abstract]	59,033
45	#40 AND #44	7,669
46	Immunoglobulin[Title/Abstract]	140,493
47	#44 AND #46	2,459
48	Type[Title/Abstract]	2,171,475
49	#40 AND #19 AND #48	239
50	#12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #20 OR #21 OR #22 OR #29 OR #30 OR #31 OR #32 OR #34 OR #35 OR #38 OR #39 OR #41 OR #43 OR #45 OR #48 OR #49	2,277,864
51	#11 AND #50	2,511
52	#11 AND #50 from 2018 - 2021	579
53	Randomized Controlled Trial[Publication Type]	550,775
54	Controlled Clinical Trial[Publication Type]	640,412
55	randomized controlled trial[MeSH Terms]	153,551
56	#53 or #54 or #55	785,652
57	control[Title/Abstract]	2,818,823
58	random*[Title/Abstract]	1,267,666
59	blind*[Title/Abstract]	321,661
60	mask*[Title/Abstract]	88,812
61	#57 or #58 or #59 or #60	3,962,953
62	study*[Title/Abstract]	8,762,186

63	trial*[Title/Abstract]	1,163,460
64	trail*[Title/Abstract]	25,829
65	experiment*[Title/Abstract]	2,320,275
66	#62 or #63 or #64 or #56	9,546,903
67	#61 AND #66	2,275,531
68	#56 or #67	2,472,512
69	systematic*[Title/Abstract]	560,763
70	review*[Title/Abstract]	2,398,287
71	#69 and #70	280,34
72	review[Publication Type]	2,893,142
73	#71 or #72	3,024,217
74	Meta-Analysis[Publication Type]	145,927
75	Meta-Analysis[MeSH Terms]	23,373
76	Meta-Analysis[Title/Abstract]	188,121
77	MetaAnalysis[Title/Abstract]	185,274
78	#74 or #75 or #76 or #77	227,896
79	#68 or #73 or #78	5,320,640
80	#52 and #79	182
81	#52 and #79	182

Tabela 6. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane – steroidozależny zespół nerczycowy, steroidooporny zespół nerczycowy, cyklosporynozależny zespół nerczycowy, nefropatia toczniowa, toczeń rumieniowaty układowy, twardzina układowa, neuropatia zapalna, miopatia zapalna, nefropatia IgA (data ostatniego wyszukiwania: 04.11.2021 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
1	MeSH descriptor: [Mycophenolic Acid] explode all trees	1417
2	(Mofetil):ti,ab,kw	3133
3	(Mycophenolate):ti,ab,kw	3845
4	#2 AND #3	3075
5	(Cellcept):ti,ab,kw	237
6	(RS 61443):ti,ab,kw	3
7	(RS-61443):ti,ab,kw	3
8	(RS61443):ti,ab,kw	3
9	(Hydrochloride):ti,ab,kw	15362
10	#4 AND #9	12
11	#1 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #10	3383
12	(steroid resistant nephrotic syndrome):ti,ab,kw	142
13	(steroid dependent nephrotic syndrome):ti,ab,kw	176
14	(cyclosporine dependent nephrotic syndrome):ti,ab,kw	26
15	MeSH descriptor: [Lupus Nephritis] explode all trees	261
16	(Lupus):ti,ab,kw	3477
17	(Glomerulonephriti*):ti,ab,kw	1374
18	(Nephriti*):ti,ab,kw	1433
19	#17 AND #18	124
20	#17 AND #19	910
21	MeSH descriptor: [Lupus Erythematosus, Systemic] explode all trees	1103
22	(Systemic):ti,ab,kw	52371
23	(Erythematosus):ti,ab,kw	2720
24	(Disseminatus):ti,ab,kw	0
25	(Libman):ti,ab,kw	3

26	(Sacks):ti,ab,kw	20
27	(Disease):ti,ab,kw	392166
28	#23 AND #17 AND #24	2414
29	#17 AND #24 AND #25	0
30	#26 AND #27 AND #28	2
31	MeSH descriptor: [Scleroderma, Systemic] explode all trees	599
32	(Sclero*):ti,ab,kw	17902
33	#23 AND #33	1832
34	(inflammatory neuropathy):ti,ab,kw	456
35	MeSH descriptor: [Myositis] explode all trees	213
36	(inflammatory myopathy):ti,ab,kw	128
37	#36 OR #37	327
38	MeSH descriptor: [Glomerulonephritis, IGA] explode all trees	253
39	(IGA):ti,ab,kw	4405
40	#18 AND #40	336
41	(Berger*):ti,ab,kw	217
42	#28 AND #42	61
43	(Nephropathy):ti,ab,kw	7270
44	#40 AND #44	615
45	(Immunoglobulin):ti,ab,kw	13204
46	#44 AND #46	339
47	(Type):ti,ab,kw	162852
48	#40 AND #19 AND #48	17
49	#12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #20 OR #21 OR #22 OR #29 OR #30 OR #31 OR #32 OR #34 OR #35 OR #38 OR #39 OR #41 OR #43 OR #45 OR #48 OR #49	168431
50	#11 AND #49	732
51	#11 AND #50 from 2018-2021	175

Tabela 7. Strategia wyszukiwania w bazie Embase – steroidozależny zespół nerczycowy, steroidooporny zespół nerczycowy, cyklosporynozależny zespół nerczycowy, nefropatia toczniowa, toczeń rumieniowaty układowy, twardzina układowa, neuropatia zapalna, miopatia zapalna, nefropatia IgA (data ostatniego wyszukiwania: 04.11.2021 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
1	exp mycophenolate mofetil/	23617
2	Mofetil.ab,kf,ti.	20828
3	Mycophenolate.ab,kf,ti.	26167
4	2 and 3	20119
5	Cellcept.ab,kf,ti.	661
6	RS 61443.ab,kf,ti.	103
7	RS-61443.ab,kf,ti.	103
8	RS61443.ab,kf,ti.	28
9	Hydrochloride.ab,kf,ti.	64253
10	4 and 9	15
11	1 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8 or 10	36335
12	exp congenital nephrotic syndrome/	1974
13	steroid resistant nephrotic syndrome.ab,kf,ti.	1613
14	steroid dependent nephrotic syndrome.ab,kf,ti.	516
15	cyclosporine dependent nephrotic syndrome.ab,kf,ti.	4
16	exp lupus erythematosus nephritis/	18502

17	Lupus.ab,kf,ti.	116651
18	"Glomerulonephriti*".ab,kf,ti.	38347
19	"Nephriti*".ab,kf,ti.	37330
20	17 and 18	5578
21	17 and 19	17811
22	exp systemic lupus erythematosus/	97958
23	Systemic.ab,kf,ti.	745907
24	Erythematosus.ab,kf,ti.	85645
25	Disseminatus.ab,kf,ti.	269
26	Libman.ab,kf,ti.	424
27	Sacks.ab,kf,ti.	961
28	Disease.ab,kf,ti.	4902947
29	17 and 23 and 24	78849
30	17 and 24 and 25	88
31	26 and 27 and 28	202
32	exp systemic sclerosis/	32689
33	"Sclero*".ab,kf,ti.	305554
34	23 and 33	41156
35	inflammatory neuropathy.ab,kf,ti.	761
36	inflammatory myopathy.ab,kf,ti.	2861
37	myositis/	17027
38	36 or 37	18308
39	exp immunoglobulin A nephropathy/	13293
40	IGA.ab,kf,ti.	74618
41	18 and 40	5375
42	"Berger*".ab,kf,ti.	2390
43	28 and 42	515
44	Nephropathy.ab,kf,ti.	85836
45	40 and 44	11312
46	Immunoglobulin.ab,kf,ti.	174727
47	44 and 46	3183
48	Type.ab,kf,ti.	2811289
49	19 and 40 and 48	411
50	12 or 13 or 14 or 15 or 16 or 20 or 21 or 22 or 29 or 30 or 31 or 32 or 34 or 35 or 38 or 39 or 41 or 43 or 45 or 48 or 49	2984999
51	11 and 50	8836
52	51 and 2018	sa_year.
53	exp meta analysis/	230059
54	Meta-Analysis.ab,kf,ti.	244367
55	MetaAnalysis.ab,kf,ti.	9452
56	exp "systematic review"/	319824
57	"systematic*".ab,kf,ti.	682784
58	"review*["].ab,kf,ti.	3066374
59	57 and 58	349651
60	53 or 54 or 55 or 56 or 59	584126
61	52 and 60	187

Tabela 8. Strategia wyszukiwania w bazie PubMed – stan po przeszczepie kończyny, rogówki, tkanek lub komórek (data ostatniego wyszukiwania: 04.11.2021 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
1	Mycophenolic Acid[MeSH Terms]	8,422
2	Mofetil[Title/Abstract]	10,534
3	Mycophenolate[Title/Abstract]	11,921
4	#2 AND #3	10,379
5	Cellcept[Title/Abstract]	210
6	RS 61443[Title/Abstract]	97
7	RS-61443[Title/Abstract]	97
8	RS61443[Title/Abstract]	113
9	Hydrochloride[Title/Abstract]	51,506
10	#4 AND #9	10
11	#1 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #10	13,559
12	Cell Transplantation[MeSH Terms]	106,316
13	Cell[Title/Abstract]	3,659,163
14	Transplantation*[Title/Abstract]	383,394
15	#13 AND #14	128,273
16	Limb[Title/Abstract]	162,696
17	#13 AND #16	11,534
18	Corneal Transplantation[MeSH Terms]	16,278
19	Cornea*[Title/Abstract]	101,14
20	#14 AND #19	6,925
21	Keratoplast*[Title/Abstract]	12,682
22	Grafting*[Title/Abstract]	84,114
23	#19 AND #22	943
24	Lamellar[Title/Abstract]	20,893
25	#21 AND #24	2,514
26	Tissue Transplantation[MeSH Terms]	194,767
27	Tissue[Title/Abstract]	1,518,550
28	#14 AND #27	39,911
29	#22 AND #27	12,339
30	#12 OR #15 OR #17 OR #18 OR #20 OR #21 OR #23 OR #25 OR #26 OR #28 OR #29	389,915
31	#11 AND #30	2,683
32	#11 AND #30 from 2018 - 2021	417

Tabela 9. Strategia wyszukiwania w bazie Embase – stan po przeszczepie kończyny, rogówki, tkanek lub komórek (data ostatniego wyszukiwania: 04.11.2021 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
1	exp mycophenolate mofetil/	23617
2	Mofetil.ab,kf,ti.	20828
3	Mycophenolate.ab,kf,ti.	26167
4	2 and 3	20119
5	Cellcept.ab,kf,ti.	661
6	RS 61443.ab,kf,ti.	103
7	RS-61443.ab,kf,ti.	103
8	RS61443.ab,kf,ti.	28
9	Hydrochloride.ab,kf,ti.	64253
10	4 and 9	15
11	1 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8 or 10	36335

12	exp cell transplantation/	191487
13	Cell.ab,kf,ti.	4650467
14	"Transplantation	571999
15	13 and 14	216855
16	Limb.ab,kf,ti.	221138
17	13 and 16	16880
18	exp cornea transplantation/	11441
19	"Cornea	118126
20	14 and 19	8370
21	"Keratoplast	14198
22	"Grafting	101096
23	19 and 22	1039
24	Lamellar.ab,kf,ti.	22159
25	21 and 24	2913
26	exp tissue transplantation/	536427
27	Tissue.ab,kf,ti.	1952166
28	14 and 27	58998
29	22 and 27	15188
30	12 or 15 or 17 or 18 or 20 or 21 or 23 or 25 or 26 or 28 or 29	663300
31	11 and 30	7711
32	31 and 2018:2021.(sa_year).	3188
33	exp meta analysis/	230059
34	Meta-Analysis.ab,kf,ti.	244367
35	Meta Analysis.ab,kf,ti.	244367
36	MetaAnalysis.ab,kf,ti.	9452
37	33 or 34 or 35 or 36	306139
38	exp "systematic review"/	319824
39	"systematic	682784
40	"review	3066374
41	39 and 40	349651
42	38 or 41	455971
43	37 or 42	584126
44	32 and 43	70

Tabela 10. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane – stan po przeszczepie kończyny, rogówki, tkanek lub komórek (data ostatniego wyszukiwania: 04.11.2021 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
1	MeSH descriptor: [Mycophenolic Acid] explode all trees	1410
2	("mofetil"):ti,ab,kw	3118
3	Mycophenolate:ti,ab,kw	3825
4	#2 AND #3	3060
5	(Cellcept):ti,ab,kw	237
6	(RS 61443):ti,ab,kw	3
7	(RS-61443):ti,ab,kw	3
8	(RS61443):ti,ab,kw	3
9	(Hydrochloride):ti,ab,kw	15288
10	#4 AND #9	12
11	#1 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #10	3366
12	MeSH descriptor: [Cell Transplantation] explode all trees	2214
13	(Cell):ti,ab,kw	121469

14	(Transplantation*):ti,ab,kw	33701
15	#13 AND #14	12091
16	(Limb):ti,ab,kw	22925
17	#13 AND #16	1039
18	MeSH descriptor: [Corneal Transplantation] explode all trees	312
19	(Cornea*):ti,ab,kw	9260
20	#14 AND #19	560
21	(Keratoplast*):ti,ab,kw	699
22	(Grafting*):ti,ab,kw	7604
23	#19 AND #22	29
24	(Lamellar):ti,ab,kw	352
25	#21 AND #24	119
26	MeSH descriptor: [Tissue Transplantation] explode all trees	4457
27	(Tissue):ti,ab,kw	103884
28	#14 AND #27	5746
29	#22 AND #27	1202
30	#12 OR #15 OR #17 OR #18 OR #20 OR #21 OR #23 OR #25 OR #26 OR #28 OR #29	20742
31	#11 AND #30 with Publication Year from 2018 to 2021, in Trials	141

Tabela 11. Strategia wyszukiwania w bazie PubMed – zapalenie naczyń (data ostatniego wyszukiwania: 04.11.2021 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
1	Mycophenolic Acid[MeSH Terms]	8,445
2	Mofetil[Title/Abstract]	10,55
3	Mycophenolate[Title/Abstract]	11,944
4	#2 AND #3	10,395
5	Cellcept[Title/Abstract]	210
6	RS 61443[Title/Abstract]	97
7	RS-61443[Title/Abstract]	97
8	RS61443[Title/Abstract]	113
9	Hydrochloride[Title/Abstract]	51,572
10	#4 AND #9	10
11	#1 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #10	13,585
12	Vasculitis[MeSH Terms]	99,441
13	Vasculitis[Title/Abstract]	36,331
14	Vasculitides[Title/Abstract]	2,873
15	Angiitis[Title/Abstract]	1,977
16	Angiitides[Title/Abstract]	13
17	#12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16	115,218
18	#11 AND #17	534
19	#11 AND #17 from 2018 - 2021	140

Tabela 12. Strategia wyszukiwania w bazie Embase – zapalenie naczyń (data ostatniego wyszukiwania: 04.11.2021 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
1	exp mycophenolate mofetil/	23617
2	Mofetil.ab,kf,ti.	20828
3	Mycophenolate.ab,kf,ti.	26167
4	2 and 3	20119
5	Cellcept.ab,kf,ti.	661

6	RS 61443.ab,kf,ti.	103
7	RS-61443.ab,kf,ti.	103
8	RS61443.ab,kf,ti.	28
9	Hydrochloride.ab,kf,ti.	64253
10	4 and 9	15
11	1 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8 or 10	36335
12	exp vasculitis/	120860
13	Vasculitis.ab,kf,ti.	58927
14	Vasculitides.ab,kf,ti.	4646
15	Angiitis.ab,kf,ti.	2480
16	Angiitides.ab,kf,ti.	18
17	12 or 13 or 14 or 15 or 16	134361
18	11 and 17	2296
19	exp meta analysis/	230059
20	Meta-Analysis.ab,kf,ti.	244367
21	MetaAnalysis.ab,kf,ti.	9452
22	19 or 20 or 21	306139
23	exp "systematic review"/	319824
24	"systematic	682784
25	"review	3066374
26	24 and 25	349651
27	23 or 26	455971
28	22 or 27	584126
29	18 and 28	101
30	29 and 2018:2021.(sa_year).	61

Tabela 13. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane – zapalenie naczyń (data ostatniego wyszukiwania: 04.11.2021 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
1	MeSH descriptor: [Mycophenolic Acid] explode all trees	1417
2	(Mofetil):ti,ab,kw	3133
3	(Mycophenolate):ti,ab,kw	3845
4	#2 AND #3	3075
5	(Cellcept):ti,ab,kw	237
6	(RS 61443):ti,ab,kw	3
7	(RS-61443):ti,ab,kw	3
8	(RS61443):ti,ab,kw	3
9	(Hydrochloride):ti,ab,kw	15362
10	#4 AND #9	12
11	#1 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #10	3383
12	MeSH descriptor: [Vasculitis] explode all trees	2040
13	(Vasculitis):ti,ab,kw	1398
14	(Vasculitides):ti,ab,kw	126
15	(Angiitis):ti,ab,kw	21
16	(Angiitides):ti,ab,kw	0
17	#12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16	3121
18	#11 AND #17 with Publication Year from 2018 to 2021, in Trials	58