



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
www.aotmit.gov.pl

Mykofenolan mofetylu

we wskazaniu:

**choroby autoimmunizacyjne u osób z niedoborami
odporności; cytopenie w przebiegu
autoimmunizacyjnego zespołu
limfoproliferacyjnego**

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

Raport nr: WS.4221.4.2022

Aneks do raportu nr: OT.4321.53.2019

Data ukończenia: 07.09.2022 r.

1 Spis treści

1	Spis treści	2
2	WYKAZ WYBRANYCH SKRÓTÓW.....	3
3	PRZEDMIOT I HISTORIA ZLECENIA	4
4	REKOMENDACJE KLINICZNE.....	5
5	WSKAZANIE DOWODÓW NAUKOWYCH NA RZECZ OCENY SKUTECZNOŚCI I BEZPIECZEŃSTWA.	6
5.1	WYSZUKIWANIE DOWODÓW NAUKOWYCH.....	6
5.2	OPIS BADAŃ WŁĄCZONYCH DO ANALIZY	6
5.3	WYNIKI ANALIZY SKUTECZNOŚCI KLINICZNEJ I BEZPIECZEŃSTWA	6
5.4	KOMUNIKATY BEZPIECZEŃSTWA: URPL, EMA, FDA.....	8
6	ŹRÓDŁA.....	9
7	ZAŁĄCZNIKI	10
7.1	WYKAZ LEKÓW ZAWIERAJĄCYCH OCENIANĄ SUBSTANCJĘ CZYNNĄ FINANSOWANYCH ZE ŚRODKÓW PUBLICZNYCH W RAMACH OCENIANEGO WSKAZANIA.....	10
7.2	STRATEGIA WYSZUKIWANIA PUBLIKACJI.....	11

2 WYKAZ WYBRANYCH SKRÓTÓW

AIR	retinopatia autoimmunologiczna (ang. <i>autoimmune retinopathy</i>)
Agencja/AOTMIT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
ALPS	autoimmunologiczny zespół limfoproliferacyjny (ang. <i>autoimmune lymphoproliferative syndrome</i>)
ANA	przeciwciała przeciwjądrowe (ang. <i>antinuclear antibodies</i>)
CD	cena detaliczna
CHB	cena hurtowa brutto
ChPL	Charakterystyce Produktu Leczniczego
CME	torbielowaty obrzęk plamki (ang. <i>cystoid macular edema</i>)
CVID	pospolity zmienny niedobór odporności (ang. <i>common variable immunodeficiency</i>)
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. <i>European Medicines Agency</i>)
FDA	Agencja Żywności i Leków (ang. <i>Food and Drug Administration</i>)
HRCT	tomografia komputerowa wysokiej rozdzielczości (ang. <i>high-resolution computed tomography</i>)
IgA	immunoglobuliny typu A
IgG	immunoglobuliny typu G
IVIG	dożylna immunoglobulina (ang. <i>intravenous immunoglobulines</i>)
MMF	mykofenolan mofetylu
PO	poziom odpłatności
RCT	badania kliniczne z randomizacją (ang. <i>randomized controlled trial</i>)
UCZ	urzędowa cena zbytu
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
WDŚ	wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
WES	sekwencjonowanie całego eksomu (ang. <i>whole exome sequencing</i>)
WLF	wysokość limitu finansowania

3 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 2022 r., poz.463) niniejsze opracowanie stanowi aneks do raportu:

- nr BOR.434.25.2016, na podstawie którego została wydana Opinia Rady Przejrzystości nr 339/2016 z dnia 21 listopada 2016 roku w sprawie zasadności objęcia refundacją leków zawierających substancje czynne mykofenolan mofetylu we wskazaniu: choroby autoimmunizacyjne u osób z niedoborami odporności; cytopenie w przebiegu autoimmunizacyjnego zespołu limfoproliferacyjnego
- nr OT.4321.53.2019, na podstawie którego została wydana Opinia Rady Przejrzystości nr 339/2019 z dnia 21 października 2019 roku w sprawie substancji czynnej mycophenolas mofetil we wskazaniach pozarejestacyjnych: choroby autoimmunizacyjne u pacjentów z niedoborami odporności; cytopenie w przebiegu autoimmunizacyjnego zespołu limfoproliferacyjnego.

Źródło: BOR 434.25.2016, OT.4321.53.2019, ORP 339/2016, ORP 339/2019

Niniejszy raport stanowi aktualizację danych zawartych w poprzednim opracowaniu w zakresie:

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

Zarejestrowane wskazanie

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

Źródło: ChPL CellCept (mycophenolate mofetil), Mycofit (mycophenolate mofetil), Mycophenolate mofetil Sandoz (mycophenolate mofetil), Myfenax (mycophenolate mofetil)

4 REKOMENDACJE KLINICZNE

W dniu 31.08.2022 r. przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- polskie: Polskie Towarzystwo Onkologiczne, Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej, Polskie Towarzystwo Hematologów i Transfuzjologów, Polskie Towarzystwo Hepatologiczne (PASL, Polish Association for the Study of the Liver).
- europejskie i/lub międzynarodowe: The National Institute for Health and Care Excellence (NICE), National Health and Medical Research Council (NHMRC), Belgian Health Care Knowledge Centre (BHCKC), National Guideline Clearinghouse (NGC), New Zealand Guidelines Group (NZGG), The Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN), Agency for Health Research and Quality (AHRQ), Guidelines International Network (GIN), Trip medical database (<https://www.tripdatabase.com/>), Belgian Health Care Knowledge Centre (KCF).

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania nie zidentyfikowano nowych rekomendacji klinicznych dotyczących stosowania mykofenolanu mofetylu we wskazaniach omawianych w niniejszym raporcie.

5 WSKAZANIE DOWODÓW NAUKOWYCH NA RZECZ OCENY SKUTECZNOŚCI I BEZPIECZEŃSTWA

5.1 WYSZUKIWANIE DOWODÓW NAUKOWYCH

Dokonano aktualizacji przeglądu przeprowadzonego w 2019 roku (raport nr OT.4321.53.2019) w celu odnalezienia dowodów naukowych dotyczących skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania preparatów zawierających mykofenolan mofetylu we wskazaniu: choroby autoimmunizacyjne u osób z niedoborami odporności; cytopenie w przebiegu autoimmunizacyjnego zespołu limfoproliferacyjnego. Wyszukiwanie dowodów naukowych przeprowadzono 22 sierpnia 2022 r. w bazach informacji medycznych: Medline (via Pubmed), Embase (via Ovid) oraz Cochrane Library. Poszukiwano badań opublikowanych po dacie wyszukiwania przeprowadzonego w raporcie OT.4321.53.2019.

Zastosowane strategie wyszukiwania przedstawiono w Załączniku 7.2. *Strategia wyszukiwania publikacji*.

Na etapie selekcji badań do analizy włączano badania spełniające kryteria przedstawione w tabeli poniżej.

Tabela 1. Kryteria włączenia i wykluczenia badań z przeglądu.

	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Populacja (P)	Choroby autoimmunizacyjne u osób z niedoborami odporności; cytopenie w przebiegu autoimmunizacyjnego zespołu limfoproliferacyjnego (ALPS)	Populacja inna niż określona w kryteriach włączenia.
Interwencja (I)	Mykofenolan mofetylu	Nie zdefiniowano
Komparator (C)	Nie ograniczono	
Efekty zdrowotne (O)	Punkty związane ze skutecznością i/lub bezpieczeństwem.	Inne niż w kryterium włączenia
Rodzaj badań (S)	- opracowania wtórne (przeglądy systematyczne), - badania pierwotne o najwyższym poziomie wiarygodności, (jeśli nie odnaleziono wiarygodnych i aktualnych przeglądów systematycznych) oraz badania pierwotne niewłączone do odnalezionych przeglądów systematycznych, - serie przypadków, opisy przypadków (jeśli nie odnaleziono badań pierwotnych o wyższym poziomie wiarygodności)	Przeglądy niesystematyczne, publikacje dotyczące farmakokinetyki czy mechanizmu działania, doniesienia konferencyjne.
Inne ograniczenia	Prace opublikowane po dacie wyszukiwania przeprowadzonego w raporcie OT.4321.53.2019, publikacje w języku angielskim i polskim, pełne teksty publikacji.	Nie zdefiniowano

5.2 OPIS BADAŃ WŁĄCZONYCH DO ANALIZY

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania dowodów naukowych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania preparatu zawierającego mykofenolan mofetylu we wskazaniu choroby autoimmunizacyjnej u osób z niedoborami odporności; cytopenie w przebiegu autoimmunizacyjnego zespołu limfoproliferacyjnego, nie odnaleziono wtórnych dowodów naukowych oraz badań pierwotnych o najwyższym poziomie wiarygodności (RCT).

Odnaleziono 3 opisy przypadków spełniające kryteria włączenia: Hautala 2021, Beernaert 2020 oraz Wiley 2019

5.3 WYNIKI ANALIZY SKUTECZNOŚCI KLINICZNEJ I BEZPIECZEŃSTWA

Hautala 2021

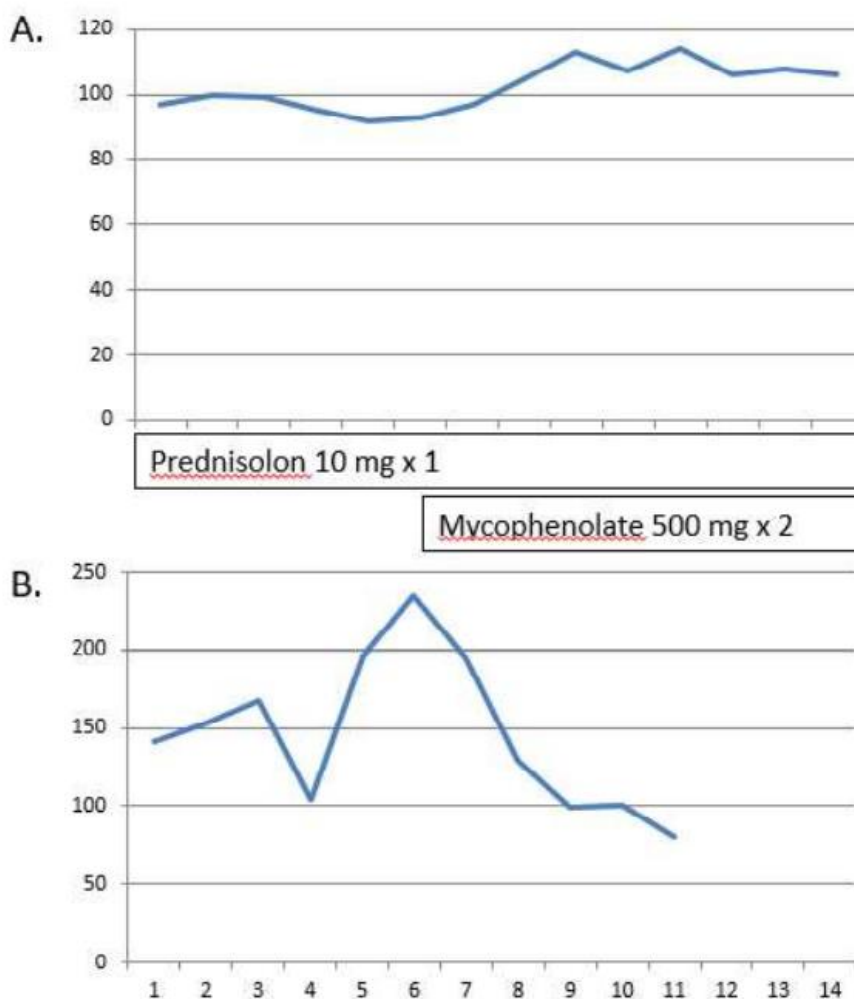
Przedstawiono opis przypadku 30-letniej pacjentki z rodziny z haploinsuficją A20, która w dzieciństwie miała epizody ropnego zapalenia ucha środkowego i infekcyjnego zapalenia gardła. W wieku 4 lat z powodu opóźnienia wzrostu zdiagnozowano u niej autoimmunologiczną niedoczynność tarczycy. W wieku 21 lat stwierdzono u niej zanikowe zapalenie błony śluzowej żołądka i niski poziom witaminy B12. Dwa lata później zdiagnozowano

łuszczycę skóry i łuszczycowe zapalenie stawów. W wieku 25 lat zachorowała na oporną na leczenie brodawczakowatość narządów płciowych i zapalenie płuc. W 29 roku życia wystąpiła u niej przedłużająca się opryszczka jamy ustnej i narządów płciowych z jednoczesną brodawczakowatością narządów płciowych, co sugerowało niedobór odporności. Rozpoznanie oparte było na ocenie klinicznej. Następnie pacjentkę hospitalizowano z powodu gorączki i niewydolności oddechowej. Leczenie przeciwdrobnoustrojowe było nieskuteczne, a dodatkowo rozwinęło się krwotoczne zapalenie jelita grubego wywołane przez Clostridium.

Przez wiele miesięcy po zakończeniu ostrej fazy cierpiała na ciężką niewydolność oddechową. Wyniki HRCT wskazywały na grudkowe zapalenie oskrzelików. Leczenie anakinrą (100 mg 1x dziennie) doprowadziło do szybkiego i całkowitego ustąpienia guzków płucnych i objawów ze strony układu oddechowego.

Połączenie różnych powikłanych chorób zakaźnych, zapalnych i autoimmunologicznych oraz obciążającego wywiadu rodzinnego skłoniły do wykonania podstawowych testów immunologicznych, które wykazały umiarkowane nieprawidłowości. Wykonane dalsze badania, w tym sekwencjonowanie eksomu (WES), potwierdziły haploinsuficjencję A20 (HA20).

W wieku 30 lat u pacjentki wystąpiła ostra niedokrwistość, a następnie retikulocytoza i makrocytoza krwi obwodowej. Nie odnotowano poprawy po leczeniu IgG, kanakinumabem, etanerceptem i tofacitinibem. Kontrolę uzyskano przy podawaniu prednizolonu w dawce powyżej 20 mg dziennie, która była źle tolerowana przy długotrwałym stosowaniu. Włączono mykofenolan mofetylu (500 mg 2x dziennie), który trwale ustabilizował stężenie hemoglobiny we krwi (Rys 1.). Podczas stosowania mykofenolanu mofetylu, zaobserwowano także zmniejszenie objawów brodawczakowatości.



Rys.1. Stężenie hemoglobiny we krwi (g/litr) (A) i liczba retikulocytów we krwi ($\times 10^9/L$) (B) podczas codziennego podawania 10 mg prednizolonu i 500 mg mykofenolanu mofetylu 2x dziennie. Oś x przedstawia tygodnie leczenia.

Beernaert 2020

Opis przypadku 32-letniego mężczyzny z pierwotnym niedoborem odporności (selektywny niedobór IgA) leczonego od 5 miesięcy metimazolem z powodu choroby Gravesa-Basedowa. W trakcie leczenia rozwinął się toczeń rumieniowaty układowy, w związku z tym wstrzymano podawanie metimazolu. Rozpoczęto leczenie hydroksychlorochiną i inhibitorem konwertazy angiotensyny. U pacjenta występował białkomocz (7 g/dobę) i obrzęk nóg. Wykonano biopsję nerki, która wykazała toczniowe zapalenie nerek klasy IV. Rozpoczęto leczenie glikokortykosteroidami i cyklofosfamidem podawanymi dożylnie, co doprowadziło do całkowitego ustąpienia limfadenopatii, objawów skórnych oraz unormowania wyników badań laboratoryjnych krwi. Po 6 miesiącach rozpoczęto **leczenie podtrzymujące mykofenolanem mofetylu** i powoli zmniejszono dawki glikokortykosteroidów. Kolejne badania wykazywały utrzymujący się poniżej zakresu nerczycowego poziom białka w moczu oraz unormowanie się poziomów układu dopełniacza i ANA.

Wiley 2019

Opis przypadku przedstawia 40-letnią pacjentkę, która zgłosiła się do lekarza z asymetryczną i postępującą utratą wzroku w obu oczach. W badaniu okulistycznym zaobserwowano torbielowaty obrzęk plamki (CME) i obrzęk tarczy nerwu wzrokowego. W wywiadzie rodzinnym potwierdzono częste występowanie chorób autoimmunizacyjnych, a u pacjentki przebycie nowotworu tarczycy w wieku 35 lat. Wykonano kompleksowe badania przeciwciał przeciwiatakówkowych i sekwencjonowanie eksomu (WES, ang. whole exome sequencing)

Badanie w kierunku przeciwciał przeciwiatakówkowych wykazało obecność wielu przeciwciał. Badania immunologiczne wykazały znacznie obniżone poziomy IgA i IgG w surowicy.

Ostatecznie postawiono diagnozę autoimmunologicznej retinopatii (AIR) o podłożu CVID (ang. common variable immunodeficiency).

Podjęto leczenie mykofenolanem mofetylu w dawce 2 g dziennie oraz acyklowirem w dawce 400 mg dziennie w celu zapewnienia ochrony przeciwwirusowej podczas supresji immunologicznej. Stan był stabilny przez 6 miesięcy, po czym pacjentka zauważyła gwałtownie pogarszające się zmiany pola widzenia w prawym oku. Zwiększono dawkę mykofenolanu mofetylu do 3 g na dobę. Pomimo leczenia w ciągu następnych 12 miesięcy stan pacjentki nadal się pogarszał.

Zadecydowano o dołączeniu dożylnych wlewów immunoglobuliny (IVIg) (600 mg/kg) co 3 tygodnie. Od rozpoczęcia IVIg z mykofenolanem mofetylu ostrość wzroku i pola widzenia pozostały stabilne. Leczenie immunomodulacyjne ostatecznie pomogło spowolnić postęp utraty pola widzenia i doprowadziło do zachowania dobrej centralnej ostrości wzroku w prawym oku w 8-letnim okresie obserwacji.

5.4 KOMUNIKATY BEZPIECZEŃSTWA: URPL, EMA, FDA

W dniu 30.08.2022 r. przeszukano strony URPL, EMA i FDA w celu odnalezienia komunikatów dot. bezpieczeństwa stosowania mykofenolanu mofetylu. Nie odnaleziono żadnych komunikatów.

6 ŹRÓDŁA

Badania opisowe

- Beernaert 2020** Beernaert L., Vanderhulst J., Antithyroid Drug-Induced Lupus Erythematosus and Immunoglobulin A Deficiency, Am J Case Rep 2020, Dec 22; 21: e927-929.
- Hautala 2021** Hautala T., Vähäsalo P., Kuismin O., Keskitalo S., Rajamäki K., Väänänen A., Simojoki M., Säily M., Pelkonen I., Tokola H., Mäkinen M., Kaarteenaho R., Jartti A., Hautala N., Kantola S., Jackson P., Glumoff V., Saarela J., Varjosalo M., Eklund K.K., Seppänen M.R.J., A Family With A20 Haploinsufficiency Presenting With Novel Clinical Manifestations and Challenges for Treatment, JCR: Journal of Clinical Rheumatology: December 2021 - Volume 27 - Issue 8 - p e583-e587.
- Wiley 2019** Wiley, LA.; Binkley, EM.; DeLuca, AP.; Workalemahu, G.; Tatro, NJ.; Luse, MA.; Kennedy, EL.; Folk, JC.; Scheetz, TE.; Ballas, ZK.; Tucker, BA.; Mullins, RF.; Han, IC.; Stone, EM., AUTOIMMUNE RETINOPATHY MIMICKING HERITABLE RETINAL DEGENERATION IN A PATIENT WITH COMMON VARIABLE IMMUNE DEFICIENCY, Retinal Cases & Brief Reports, Volume 16, Number 1, January 2022, pp. 111-117(7).

Pozostałe publikacje

- ChPL CellCept** Charakterystyka Produktu Leczniczego CellCept (mycophenolate mofetil) proszek do sporządzania zawiesiny doustnej, 1 g/5 ml (data dostępu: 25.08.2022 r.)
- ChPL CellCept** Charakterystyka Produktu Leczniczego CellCept (mycophenolate mofetil) kaps. twarde, 250 mg (data dostępu: 25.08.2022 r.)
- ChPL CellCept** Charakterystyka Produktu Leczniczego CellCept (mycophenolate mofetil) tabl., 500 mg (data dostępu: 25.08.2022 r.)
- ChPL Mycofit** Charakterystyka Produktu Leczniczego Mycofit (mycophenolate mofetil), kaps. twarde, 250 mg (data dostępu: 25.08.2022 r.)
- ChPL Mycofit** Charakterystyka Produktu Leczniczego Mycofit (mycophenolate mofetil) tabl. powł., 500 mg (data dostępu: 25.08.2022 r.)
- ChPL Mycophenolate mofetil Sandoz** Charakterystyka Produktu Leczniczego Mycophenolate mofetil Sandoz (mycophenolate mofetil), kaps. twarde, 250 mg (data dostępu: 25.08.2022 r.)
- ChPL Mycophenolate mofetil Sandoz** Charakterystyka Produktu Leczniczego Mycophenolate mofetil Sandoz (mycophenolate mofetil), tabl. powł., 500 mg (data dostępu: 25.08.2022 r.)
- ChPL Myfenax** Charakterystyka Produktu Leczniczego Myfenax (mycophenolate mofetil), kaps. twarde, 250 mg (data dostępu: 25.08.2022 r.)
- ChPL Myfenax** Charakterystyka Produktu Leczniczego Myfenax (mycophenolate mofetil), tabl. powł., 500 mg (data dostępu: 25.08.2022 r.)
- ORP 339/2016** Opinia Rady Przejrzystości nr 339/2016 z dnia 21 listopada 2016 roku w sprawie objęcia refundacją leków zawierających substancję czynną mycophenolas mofetil, w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego.
- ORP 339/2019** Opinia Rady Przejrzystości nr 339/2019 z dnia 21 października 2019 roku w sprawie substancji czynnej mycophenolas mofetil we wskazaniach pozarejestacyjnych: choroby autoimmunizacyjne u pacjentów z niedoborami odporności; cytopenie w przebiegu autoimmunizacyjnego zespołu limfoproliferacyjnego.
- BOR.434.25.2016** Mykofenolan mofetylu w wybranych wskazaniach pozarejestacyjnych.
- OT.4321.53.2019** Mykofenolan mofetylu we wskazaniu: choroby autoimmunizacyjne u osób z niedoborami odporności; cytopenie w przebiegu autoimmunizacyjnego zespołu limfoproliferacyjnego.

Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 22 sierpnia 2022 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 września 2022 r.

7 ZAŁĄCZNIKI

7.1 WYKAZ LEKÓW ZAWIERAJĄCYCH OCENIANĄ SUBSTANCJĘ CZYNNĄ FINANSOWANYCH ZE ŚRODKÓW PUBLICZNYCH W RAMACH OCENIANEGO WSKAZANIA

Tabela 2. Produkty lecznicze zawierające ocenianą substancję czynną refundowane w ocenianym wskazaniu

Nazwa postać i dawka	Zawartość opakowania	EAN	UCZ	CHB	CD	WLF	PO	WDŚ
134.0, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - leki immunosupresyjne - kwas mykofenolowy i jego pochodne								
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	107,68	113,06	124,20	77,47	ryczałt	49,93
CellCept, tabl., 500 mg	50 szt.	05909990707515	107,68	113,06	124,20	77,47	ryczałt	49,93
Mycofit, kaps. twarde, 250 mg	100 szt.	05909990754472	63,18	66,34	77,47	77,47	ryczałt	3,20
Mycofit, tabl. powl., 500 mg	50 szt.	05909990750993	63,18	66,34	77,47	77,47	ryczałt	3,20
Mycophenolate mofetil Sandoz 250 mg kapsułki twarde, kaps. twarde, 250 mg	100 szt.	05909990074563	62,64	65,77	76,90	76,90	ryczałt	3,20
Mycophenolate mofetil Sandoz 500 mg tabletki powlekane, tabl. powl., 500 mg	50 szt. (blister)	05909990715268	70,20	73,71	84,84	77,47	ryczałt	10,57
Myfenax, kaps. twarde, 250 mg	100 szt.	05909990638185	66,80	70,14	81,27	77,47	ryczałt	7,00
Myfenax, tabl. powl., 500 mg	50 szt.	05909990638208	66,80	70,14	81,27	77,47	ryczałt	7,00

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

7.2 STRATEGIA WYSZUKIWANIA PUBLIKACJI

Tabela 3. Strategia wyszukiwania w bazie Medline via Pubmed (przeszukanie aktualizacyjne od 14.10.2019 r. do 22.08.2022 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	Mycophenolate Mofetil[Mesh]	8 743
#2	Mycopheno*[Title/Abstract]	14 640
#3	Cellcept[Title/Abstract]	215
#4	Myfortic[Title/Abstract]	69
#5	((Myfortic[Title/Abstract]) OR (Mycopheno*[Title/Abstract])) OR (Cellcept[Title/Abstract]) OR (Mycophenolate Mofetil[Mesh])	16 256
#6	Autoimmune Lymphoproliferative Syndromes[Mesh]	254
#7	"Autoimmune Lymphoproliferative Syndrome"[Title/Abstract]	550
#8	ALPS[Title/Abstract]	3 673
#9	((Autoimmune Lymphoproliferative Syndromes[Mesh]) OR ("Autoimmune Lymphoproliferative Syndrome"[Title/Abstract])) OR (ALPS[Title/Abstract])	3 904
#10	immun*[Title/Abstract]	2,686,574
#11	antibod* [Title/Abstract]	935 040
#12	caspase[Title/Abstract]	113 918
#13	deficien*[Title/Abstract]	65739
#14	((immun*[Title/Abstract]) OR (caspase[Title/Abstract])) OR (antibod* [Title/Abstract])	3 160 066
#15	((immun*[Title/Abstract]) OR (caspase[Title/Abstract])) OR (antibod* [Title/Abstract]) AND (deficien*[Title/Abstract])	121 847
#16	immunodeficiency[Title/Abstract]	141 234
#17	((immunodeficiency[Title/Abstract])) OR (((immun*[Title/Abstract]) OR (caspase[Title/Abstract])) OR (ant bod* [Title/Abstract])) AND (deficien*[Title/Abstract])	250 854
#18	Lymphoproliferative[Title/Abstract]	21 540
#19	Smith[Title/Abstract]	15 452
#20	(Smith[Title/Abstract]) OR (Lymphoproliferative[Title/Abstract])	36 978
#21	syndrom*[Title/Abstract]	1 150 064
#22	(syndrom*[Title/Abstract]) AND ((Smith[Title/Abstract]) OR (Lymphoproliferative[Title/Abstract]))	5 376
#23	((((Autoimmune Lymphoproliferative Syndromes[Mesh]) OR ("Autoimmune Lymphoproliferative Syndrome"[Title/Abstract])) OR (ALPS[Title/Abstract])) OR ((syndrom*[Title/Abstract]) AND ((Smith[Title/Abstract]) OR (Lymphoproliferative[Title/Abstract])))) OR (((immunodeficiency[Title/Abstract])) OR (((immun*[Title/Abstract]) OR (caspase[Title/Abstract])) OR (antibod* [Title/Abstract])) AND (deficien*[Title/Abstract])))	258 732
#24	((((Myfortic[Title/Abstract]) OR (Mycopheno*[Title/Abstract])) OR (Cellcept[Title/Abstract])) OR (Mycophenolate Mofetil[Mesh])) AND (((Autoimmune Lymphoproliferative Syndromes[Mesh]) OR ("Autoimmune Lymphoproliferative Syndrome"[Title/Abstract])) OR (ALPS[Title/Abstract])) OR ((syndrom*[Title/Abstract]) AND ((Smith[Title/Abstract]) OR (Lymphoproliferative[Title/Abstract])))) OR (((immunodeficiency[Title/Abstract])) OR (((immun*[Title/Abstract]) OR (caspase[Title/Abstract])) OR (antibod* [Title/Abstract])) AND (deficien*[Title/Abstract])))	327
#25	((((Myfortic[Title/Abstract]) OR (Mycopheno*[Title/Abstract])) OR (Cellcept[Title/Abstract])) OR (Mycophenolate Mofetil[Mesh])) AND (((Autoimmune Lymphoproliferative Syndromes[Mesh]) OR ("Autoimmune Lymphoproliferative Syndrome"[Title/Abstract])) OR (ALPS[Title/Abstract])) OR ((syndrom*[Title/Abstract]) AND ((Smith[Title/Abstract]) OR (Lymphoproliferative[Title/Abstract])))) OR (((immunodeficiency[Title/Abstract])) OR (((immun*[Title/Abstract]) OR (caspase[Title/Abstract])) OR (antibod* [Title/Abstract])) AND (deficien*[Title/Abstract])))Filters: English, Polish, from 2019/10/10 - 3000/12/12	65

Tabela 4. Strategia wyszukiwania w bazie Embase via Ovid (przeszukanie aktualizacyjne od 14.10.2019 r. do 22.08.2022 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	exp Mycophenolate Mofetil/	27 786
#2	"Mycophenolate Mofetil".ab,kw,ti.	20 967

#3	Mycopheno*.ab,kw,ti.	31 113
#4	Cellcept.ab,kw,ti.	684
#5	Myfortic.ab,kw,ti.	233
#6	2 or 3 or 4 or 5	31550
#7	exp Autoimmune Lymphoproliferative Syndrome/	1042
#8	"Autoimmune Lymphoproliferative Syndrome".ab,kw,ti.	871
#9	ALPS.ab,kw,ti.	4146
#10	7 or 8 or 9	4736
#11	immun*.ab,kw,ti.	3497237
#12	antibod*.ab,kw,ti.	1187311
#13	caspase.ab,kw,ti.	146487
#14	deficien*.ab,kw,ti.	718803
#15	11 or 12 or 13	4090806
#16	14 and 15	178941
#17	immunodeficiency.ab,kw,ti.	158618
#18	16 or 17	321888
#19	Lymphoproliferative.ab,kw,ti.	30360
#20	Smith.ab,kw,ti.	18533
#21	19 or 20	48870
#22	syndrom*.ab,kw,ti.	1490644
#23	21 and 22	8159
#24	10 or 18 or 23	332507
#25	6 and 24	924
#26	(english or polish).lg.	33455627
#27	25 and 26	910
#28	limit 27 to dc=20191014-20220822	258

Tabela 5. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane Library (przeszukanie aktualizacyjne od 14.10.2019 r. do 22.08.2022 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	MeSH descriptor: [Mycophenolic Acid] explode all trees	1453
#2	("mycophenolate mofetil"):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	3125
#3	(Mycopheno*):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	4541
#4	("CellCept"):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	241
#5	(Myfortic):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	168
#6	#2 or #3 or #4 or #5	4622
#7	MeSH descriptor: [Autoimmune Lymphoproliferative Syndrome] explode all trees	1
#8	("autoimmune lymphoproliferative syndrome"):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	29
#9	(ALPS):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	1969
#10	#7 or #8 or #9	1974
#11	(immun*):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	136284
#12	(antibod*):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	48517
#13	(caspase):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	661
#14	(deficien*):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	29814
#15	#11 or #12 or #13	155431

#16	#14 and #15	5970
#17	("immunodeficiency"):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	15401
#18	#16 or #17	19653
#19	("lymphoproliferative"):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	636
#20	("Smith"):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	2670
#21	#19 or #20	3305
#22	(syndrom*):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	105492
#23	#21 and #22	302
#24	#10 or #18 or #23	21832
#25	#6 and #24 with Cochrane Library publication date from Oct 2019 to present	27