



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

**Kwas mykofenolowy, azatiopryna,
ewerolimus, takrolimus, sirolimus**
we wskazaniu:
**stan po przeszczepie kończyny,
rogówki, tkanek lub komórek**

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

Opracowanie nr: OT.4220.10.2022

Aneks do opracowania nr: OT.4321.16.2019

Data ukończenia: 3 marzec 2022 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy: nie dotyczy

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2020 r., poz. 2176 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2020 r., poz. 1913 z późn. zm.).

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

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: nie dotyczy.

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorców: nie dotyczy.

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2020 r., poz. 2176 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2020 r., poz. 1913 z późn. zm.).

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

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: nie dotyczy.

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

Zakres wyłączenia jawności: nie dotyczy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2020 r., poz. 2176 z późn. zm.) w zw. z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE (ogólne rozporządzenie o ochronie danych) (Dz. U. UE.L. z 2016 r.119.1).

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

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: nie dotyczy.

Spis treści

1. Przedmiot i historia zlecenia	4
2. Rekomendacje kliniczne	5
3. Wskazanie dowodów naukowych	9
3.1.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych.....	9
3.1.2. Opis badań włączonych do analizy.....	9
3.1.3. Wyniki badań włączonych do przeglądu.....	13
3.2. Podsumowanie	22
4. Źródła.....	24
5. Załączniki.....	26
5.1. Wykaz leków zawierających substancję czynną kwas mykofenolowy, azatiopryna, ewerolimus, takrolimus, sirolimus finansowanych ze środków publicznych w ramach ocenianego wskazania	26
5.2. Strategia wyszukiwania publikacji	28

1. Przedmiot i historia zlecenia

W związku z art. 40 ust. 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.4321.16.2019. Na podstawie ww. opracowania wydano pozytywne Opinie Rady Przejrzystości nr 110/2019, 111/2019, 112/2019, 113/2019 i 114/2019 w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych substancji czynnych *acidum mycophenolicum*, *azathioprinum*, *everolimusum*, *tacrolimusum*, *sirolimusum* we wskazaniu innym niż ujęte w charakterystyce produktu leczniczego, tj.:

- stan po przeszczepie kończyny, rogówki, tkanek lub komórek.

Szczegółowy wykaz leków zawierających oceniane substancje finansowanych ze środków publicznych w ramach ocenianego wskazania znajduje się w załączniku 5.1 do niniejszego aneksu.

Niniejsze opracowanie stanowi aktualizację danych zawartych w poprzednim opracowaniu w zakresie:

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

2. Rekomendacje kliniczne

W dniu 28.02.2022 r. przeprowadzono wyszukiwanie, którego celem było zaktualizowanie informacji o wytycznych praktyki klinicznej opisanych w opracowaniu AOTMiT z 2019 roku.

W celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej opublikowanych od 2019 roku przeszukano następujące źródła:

- polskie:
 - Polskie Towarzystwo Transplantacyjne (PTT), <https://p-t-t.org/>;
 - Medycyna Praktyczna (MP), <http://mp.pl>;
- ogólnoeuropejskie:
 - European Society for Organ Transplantation (ESOT), <https://esot.org/>;
 - The Transplantation Society (TTS), <https://tts.org/>;
- inne:
 - Guidelines International Network (GIN), <https://www.g-i-n.net/>;
 - National Institute for Health and Care Excellence (NICE), <https://www.nice.org.uk/>;
 - British Transplantation Society (BTS), <https://bts.org.uk/>;
 - British Thoracic Society (BTS), <https://www.brit-thoracic.org.uk/>;
 - American Society of Transplantation (AST), <https://www.myast.org/>;
 - American Academy of Ophthalmology (AAO), <https://www.aao.org/>.

Dodatkowo przeprowadzono niesystematyczne wyszukiwanie przy użyciu wyszukiwarki internetowej z zastosowaniem słów kluczowych: rekomendacje/ wytyczne/ stanowisko/ konsensus, leczenie stanu po przeszczepie kończyny, rogówki, tkanek lub komórek lub recommendation/ guideline/ statement/ consensus, treatment after a limb, cornea, tissue or cell transplant.

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 3 rekomendacje kliniczne. Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 1. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Opis zaleceń klinicznych
<p>Polskie Towarzystwo Transplantologiczne 2021 (Polska)</p>	<p><u>Zalecenia dotyczące leczenia immunosupresyjnego po przeszczepieniu narządów unaczynionych</u></p> <p><u>Zalecenia ogólne dotyczące leczenia immunosupresyjnego po przeszczepieniu narządu:</u></p> <p>Do zarejestrowanych w UE preparatów farmakologicznych o działaniu immunosupresyjnym zaliczamy: inhibitory kalcyneuryny (cyklosporyna A, takrolimus, takrolimus MR, LCPT), leki antyproliferacyjne (azatiopryna, mykofenolan mofetylu, sól sodowa kwasu mykofenolowego), inhibitory mTOR (sirolimus, ewerolimus) oraz inhibitor kostymulacji (belatacept), niedostępny w Polsce. Dodatkowo stosuje się glikokortykosteroidy. (...)</p> <p>Inhibitory kalcyneuryny stanowią podstawowy składnik schematów immunosupresji po przeszczepieniu narządów unaczynionych. Zależnie od przeszczepianego narządu lub grupy ryzyka leki te mogą wykazywać różnice w zakresie skuteczności i profilu działań niepożądanych.</p> <p>Leki antyproliferacyjne wykazują różnice w zakresie skuteczności. Azatiopryna ma znacznie słabsze działanie w stosunku do MPA (kwas mykofenolowy). Badania wykazują taką samą skuteczność mykofenolanu mofetylu i soli sodowej kwasu mykofenolowego u chorych po przeszczepieniu nerki. Obserwuje się powszechne stosowanie pochodnych kwasu mykofenolowego, które zastąpiły azatioprynę. Ponad 90% biorców nerki otrzymuje MPA. Zjawisko zastępowania azatiopryny pochodnymi kwasu mykofenolowego dotyczy również innych narządów unaczynionych. W badaniach klinicznych z zastosowaniem oryginalnego preparatu MMF – CellCeptu zamiast azatiopryny stwierdzono zmniejszenie częstości ostrego odrzucania o 50% po przeszczepieniu nerki, zmniejszenie częstości ostrego odrzucania po przeszczepieniu wątroby o 19%, a po przeszczepieniu serca o 34%. MPA nie działa nefrotoksycznie, nie powoduje hiperlipidemii, nadciśnienia tętniczego, cukrzycy ani osteoporozy.</p> <p>W Polsce dostępne są preparaty generyczne cyklosporyny A, mykofenolanu mofetylu, mykofenolanu sodu i takrolimusu. Pierwszego sierpnia 2010 roku ukazała się nowa dyrektywa Europejskiej Agencji Leków (EMA European Medicinal Agency) dotycząca badań biorównoważności - Guideline on the Investigation of Bioequivalence. Zgodnie z nowymi wytycznymi, dla leków o wąskim indeksie terapeutycznym, za które uważa się leki immunosupresyjne, 90% przedział ufności (CI) dla stosunku wartości (preparat badany / preparat odniesienia) parametrów AUC oraz Cmax został zawężony do 90%-111%. Takie</p>

	<p>zaostrome kryteria mają na celu zapewnienie większej zgodności leku generycznego z oryginalnym. (...)</p> <p>Do dostępnych inhibitorów mTOR należą sirolimus i ewerolimus. Są one stosowane jako podstawowy lek immunosupresyjny, w skojarzeniu z inhibitorami kalcyneuryny lub pochodnymi kwasu mykofenolowego. Oprócz schematu stosowania de novo inhibitory mTOR można włączać do leczenia (...)</p> <p>W ramach tzw. konwersji wczesnej (zwykle w ciągu 3-6 miesięcy od zabiegu transplantacji). Decyzję o włączeniu inhibitora mTOR do leczenia podejmuje się (po wykluczeniu przeciwwskazań) najczęściej u pacjentów z wywiadem przebytego nowotworu przed transplantacją lub rozwojem nowotworu po przeszczepieniu oraz w przypadku przeciwwskazań do inhibitorów kalcyneuryny. Przy stosowaniu inhibitorów mTOR opisano mniejszą częstość występowania zakażeń CMV (cytomegalowirus) i BKV (wirus BK).</p> <p>Terapeutyczne monitorowanie leku (TDM) pozwala ustalić dawki tak, by stężenia leków we krwi osiągnęły zakres charakteryzujący się zarówno skutecznością działania jak i małym ryzykiem wystąpienia objawów ubocznych. Terapia monitorowana stanowi optymalną metodę prowadzenia terapii lekami o zróżnicowanej farmakokinetyce, biodostępności i wąskim oknie terapeutycznym, jakimi są leki immunosupresyjne. Podawanie inhibitorów kalcyneuryny, sirolimusu, ewerolimusu wymaga monitorowania stężenia leku we krwi pełnej. (...)</p> <p>Należy dążyć do indywidualizacji leczenia immunosupresyjnego. Wybierając konkretne leczenie skojarzone bierze się pod uwagę stopień zgodności tkankowej i immunizacji, zaburzenia metaboliczne u biorcy, czynniki ryzyka dawcy narządu, czas niedokrwienia i ryzyko występowania swoistych powikłań. Pamiętać zawsze należy o ryzyku nadmiernej immunosupresji. (...)</p> <p>Zamianę podstawowego leku immunosupresyjnego na inny przeprowadza się w przypadku utraty skuteczności dotychczasowego leczenia lub pojawienia się istotnych działań niepożądanych. W wybranych przypadkach uzasadnione jest stosowanie preparatów immunosupresyjnych poza zarejestrowanymi wskazaniami.</p> <p><u>Leczenie immunosupresyjne stosowane w unaczynionych alloprzeszczepach złożonych (VCA) – schematy stosowane po przeszczepieniu kończyny górnej i twarzy</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Indukcja immunosupresji: <p>Pomimo, iż biorcy VCA na ogół należą do grupy niskiego ryzyka immunologicznego większość ośrodków na świecie stosuje leczenie indukcyjne. W przeszczepach kończyn górnych z przeciwciał deplecyjnych w przeważającym odsetku (60% biorców) stosowana jest królicza immunoglobulina przeciw ludzkim tymocytom (tymoglobulina, ATG), rzadziej alemtuzumab (23%). Spośród przeciwciał niedeplecyjnych stosowany jest bazyliksymab (23%). Jeden ośrodek w Chinach zastosował cyklofosfamid u dwóch biorców z niekorzystnym efektem w postaci braku wygojenia rany pooperacyjnej i powikłań infekcyjnych. Nie zaobserwowano znaczących różnic w przeżyciu biorców, przeżyciu przeszczepu czy występowaniu epizodów ostrego odrzucania w zależności od stosowanego leczenia indukcyjnego. (...)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Leczenie podtrzymujące: <p>Podstawowy program leczenia podtrzymującego w przeszczepach kończyny górnej obejmuje takrolimus, mykofenolan mofetylu (MMF) i prednizon. (...)</p> <p>U części pacjentów (13%) stosowano protokoły z odstawieniem kortykosteroidów w różnym czasie po transplantacji, ale programy te nie kontrolowały dobrze alloreaktywności i często zmuszały do przywrócenia leczenia steroidami. W ośrodku w Louisville u 4 chorych w indukcji stosowano alemtuzumab, a w leczeniu podtrzymującym takrolimus i MMF. Epizody ostrego odrzucania skóry wystąpiły u 3 chorych i były łatwe w leczeniu, natomiast u wszystkich 4 chorych rozwinęły się zmiany w naczyniach o typie hiperplazji błony wewnętrznej. Przywrócenie steroidów nie zahamowało progresji zmian. U jednego chorego wykonano reamputację 9 miesięcy po transplantacji z powodu ciężkiego niedokrwienia kończyny.</p> <p>U niewielkiego odsetka biorców przeprowadzono konwersję z takrolimusu (lub rzadziej MMF) do inhibitorów mTOR (sirolimusu lub ewerolimusu) głównie z powodu nefro- lub neurotoksyczności, stwierdzonego nowotworu, powikłań metabolicznych oraz przewlekłej waskulopatii przeszczepu.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Miejscowe preparaty immunosupresyjne <p>Miejscowe zastosowanie klobetazolu (w stężeniu 0,05%) i takrolimusu (w stężeniu 0,1%) jest powszechnie uznawaną terapią wspomagającą w leczeniu epizodów ostrego odrzucania. Wymagają one stosowania 2 x dziennie co wymaga dobrej współpracy pacjenta.</p> <p><i>Konflikt interesów: nie podano</i></p> <p><i>Źródło finansowania: nie podano</i></p> <p><i>Siła zaleceń i jakość dowodów naukowych: nie podano</i></p>
<p>The American Society for Transplantation and Cellular Therapy 2021 (USA)</p>	<p>Wytyczne dotyczące zapobiegania i postępowania w przypadku wystąpienia choroby przeszczepu przeciwko gospodarzowi (ang. Graft-versus-Host Disease, GVHD) po przeszczepieniu krwi pępowinowej</p> <p>W Stanach Zjednoczonych i w Europie najczęściej stosowanym schematem profilaktycznym zapobiegającym GVHD jest inhibitor kalcyneuryny (CNI), np. cyklosporyna-A lub takrolimus w skojarzeniu z mykofenolanem mofetylu. Wyższe stężenie CNI u biorców wcześniej po wykonaniu transplantacji wiązało się z niższym ryzykiem ostrego GVHD, dlatego monitorowanie stężenia CNI w celu dostosowania dawki jest istotne (...).</p>

	<p>Rzadziej stosowane schematy profilaktyki GVHD obejmują:</p> <ul style="list-style-type: none"> Takrolimus i sirolimus w skojarzeniu z globuliną anty-tymocytową (ATG) po schematach kondycjonowania o zmniejszonej intensywności; leczenie takie wiązało się z niskim ryzykiem skumulowanym wystąpienia ostrego GVHD w stopniu II-IV, ale jednocześnie z wolną rekonstytucją immunologiczną oraz 2-letnim okresem przeżycia wolnego od progresji wynoszącym 31%. Włączenie globuliny anty-tymocytowej (ATG) do wielu schematów profilaktyki wiązało się z podwyższonym ryzykiem infekcji, opóźnieniem rekonstytucji immunologicznej oraz podwyższeniem ryzyka zgonu okołotransplantacyjnego. Z tego powodu ATG nie jest zalecana jako profilaktyka GVHD po przeszczepieniu krwi pępowinowej. W jednym badaniu takrolimus podawany w skojarzeniu z sirolimusem (bez ATG) był związany z 27% odsetkiem ostrego GVHD w stopniu II-IV oraz 17% odsetkiem ostrego GVHD w stopniu III-IV. Sirolimus w skojarzeniu z mykofenolanem mofetylu jest potencjalnym schematem profilaktyki GVHD niezawierającym inhibitora kalcyneuryny, ale nie jest jeszcze powszechnie stosowany. Inhibitor kalcyneuryny w skojarzeniu z metotreksatem w różnych schematach dawkowania jest najczęściej stosowany w Japonii. Taki schemat jest skuteczny w obniżaniu ryzyka GVHD, jednakże zastosowanie metotreksatu (zwłaszcza przy wyższych dawkach) wiąże się z opóźnieniem przyjęcia przeszczepu. Stosowanie cyklofosfamidę podawanego po przeszczepieniu krwi pępowinowej należy uznać za eksperymentalne. <p><i>Konflikt interesów: brak konfliktu interesów</i> <i>Źródło finansowania: brak finansowania</i> <i>Siła zaleceń i jakość dowodów naukowych: nie podano</i></p>
<p>European Society for Blood and Marrow Transplantation 2020 (Europa)</p>	<p>Zalecenia dotyczące profilaktyki i leczenia choroby przeszczep przeciwko gospodarzowi (GVHD) po przeszczepieniu komórek macierzystych w celu leczenia złośliwych nowotworów hematologicznych</p> <p><u>Profilaktyka GVHD:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Pacjenci poddawani przeszczepowi allogenicznemu od dawcy zgodnego spokrewnionego, lub niespokrewnionego powinni otrzymać profilaktykę GVHD inhibitorem kalcyneuryny w skojarzeniu z lekiem antymetabolicznym (kategoria dowodu i siła konsensusu: 1) Takrolimus lub cyklosporyna mogą być stosowane w przypadku przeszczepu od rodzeństwa lub niespokrewnionego zgodnego dawcy. Wyboru należy dokonać w oparciu o doświadczenie zdobyte w ośrodku (np. cyklosporyna jest standardowym inhibitorem kalcyneuryny przyjętym w większości ośrodków europejskich) (kategoria dowodu i siła konsensusu: 1) Metotreksat jest zalecanym lekiem antymetabolicznym u pacjentów otrzymujących kondycjonowanie mieloablacyjne. (kategoria dowodu i siła konsensusu: 1) Mykofenolan mofetylu może być stosowany zamiast metotreksatu u pacjentów otrzymujących kondycjonowanie mieloablacyjne, jeżeli istnieją przeciwwskazania do stosowania metotreksatu lub u pacjentów wymagających pilnego przyjęcia przeszczepu (np. pacjenci z aspergilozą) (kategoria dowodu i siła konsensusu: 2A) Mykofenolan mofetylu jest zalecanym lekiem antymetabolicznym u pacjentów otrzymujących kondycjonowanie niemieloablacyjne oraz kondycjonowanie o zmniejszonej intensywności. (kategoria dowodu i siła konsensusu: 2A) <p><i>Konflikt interesów: w publikacji wskazano konflikt interesów poszczególnych autorów</i> <i>Źródło finansowania: w publikacji wskazano dodatkowe źródła finansowania (granty naukowe)</i> <i>Kategoria dowodu i siła konsensusu:</i> <i>1: wysoka jakość dowodów naukowych (randomizowane badania kliniczne lub meta-analizy), 100% konsensus</i> <i>2A: niższa jakość dowodów (mniejsze badania randomizowane), 100% konsensus</i></p>

Skróty: CNI- inhibitor kalcyneuryny, GVHD- choroba przeszczep przeciwko gospodarzowi (ang. Graft-versus-Host Disease), ATG- globulina anty-tymocytowa, VCA- alloprzeszczepy złożone, MMF- mykofenolan mofetylu

Odnalezione wytyczne Polskiego Towarzystwa Transplantologicznego w sposób kompleksowy odnoszą się do leczenia immunosupresyjnego po przeszczepieniu narządu, uwzględniając między innymi przeszczep kończyny. Zalecenia ogólne odnoszące się do terapii immunosupresyjnej po przeszczepieniu narządu wskazują wszystkie oceniane w niniejszym raporcie substancje czynne jako mające zastosowanie, pomimo iż różnicują poszczególne substancje czynne pod względem ich wykorzystania. Takrolimus, pochodne kwasu mykofenolowego, ewerolimus i sirolimus zostały uznane za podstawowe leki immunosupresyjne, podczas gdy azatiopryna została wskazana jako lek o ograniczonym zastosowaniu, z uwagi na jej słabsze działanie w porównaniu z pochodnymi kwasu mykofenolowego.

Zalecany podstawowy protokół leczenia podtrzymującego po przeszczepieniu kończyny obejmuje m.in. takrolimus i mykofenolan mofetylu. Wytyczne wskazują również, że u niewielkiego odsetka biorców przeprowadzono konwersję z takrolimusu (lub rzadziej MMF) do inhibitorów mTOR (sirolimusu lub ewerolimusu)

głównie z powodu nefro- lub neurotoksyczności, stwierdzonego nowotworu, powikłań metabolicznych oraz przewlekłej waskulopatii przeszczepu.

Europejskie wytyczne dotyczące profilaktyki i leczenia choroby przeszczep przeciwko gospodarzowi (GVHD) po przeszczepieniu komórek macierzystych w celu leczenia złośliwych nowotworów hematologicznych wśród substancji stosowanych w profilaktyce GVHD wskazują takrolimus i mykofenolan mofetylu.

Odnalezione amerykańskie wytyczne dotyczące zapobiegania i postępowania w przypadku wystąpienia choroby przeszczep przeciwko gospodarzowi (GVHD) po przeszczepieniu krwi pępowinowej wskazują, że w Stanach Zjednoczonych i w Europie najczęściej stosowanym schematem profilaktycznym zapobiegającym GVHD jest inhibitor kalcyneuryny, np. cyklosporyna-A lub takrolimus w skojarzeniu z mykofenolanem mofetylu. W rzadziej stosowanych schematach wymienia się zastosowanie sirolimusu.

Nie odnaleziono żadnych wytycznych dotyczących terapii immunosupresyjnej po przeszczepie rogówki. Odnalezione piśmiennictwo, uznane w tej sytuacji za najbardziej wiarygodne źródła, dotyczące postępowania w sytuacji odrzucenia przeszczepu rogówki wskazuje jedynie miejscowe zastosowania kortykosteroidów (Price 2021, Sakowska 2021, Gurnani 2022), a w sytuacji braku skuteczności leczenie ogólnoustrojowe lekami steroidowymi (Gurnani 2022).

3. Wskazanie dowodów naukowych

3.1.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych

Analitycy Agencji przeprowadzili aktualizację przeglądu systematycznego przeprowadzonego w 2019 roku w celu odnalezienia dowodów naukowych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania produktów leczniczych zawierających substancję czynną kwas mykofenolowy, azatiopryna, ewerolimus, takrolimus, sirolimus we wskazaniu: stan po przeszczepie kończyny, rogówki, tkanek lub komórek. Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 28.02.2022 r. w bazach medycznych MEDLINE (via Pubmed), EMBASE oraz Cochrane Library. Jako datę odcięcia przyjęto dzień 30.03.2019 r., tj. do aneksu włączano badania opublikowane po dacie wyszukiwania przeprowadzonego w opracowaniu OT.4321.16.2019.

Poniżej przedstawiono kryteria włączenia badań do analizy:

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

Interwencja: kwas mykofenolowy, azatiopryna, ewerolimus, takrolimus, sirolimus;

Komparator: bez ograniczeń.

Punkty końcowe: dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa stosowania kwasu mykofenolowego, azatiopryny, ewerolimusu, takrolimusu, sirolimusu w analizowanej populacji pacjentów.

Typ badań: dowody naukowe z najwyższego dostępnego poziomu wiarygodności wg Wytocznych HTA.

Inne: publikacje w języku angielskim i polskim.

Przeprowadzoną strategię wyszukiwania przedstawiono w załączniku nr 5.2 do niniejszego opracowania.

3.1.2. Opis badań włączonych do analizy

W ramach systematycznego wyszukiwania odnaleziono wtórne dowody naukowe:

- **Chen 2021** – metaanaliza;
- **Yu 2021** – metaanaliza (abstrakt);
- **Huang 2020** – przegląd systematyczny z metaanalizą.

Do przeglądu systematycznego włączono także 3 publikacje będące badaniami pierwotnymi oraz 1 abstrakt konferencyjny (Luznik 2022) uzupełniony o dane nieopublikowane pochodzące z clinicaltrials.gov.pl:

- **Faramarzi 2021** – badanie randomizowane, prospektywne;
- **Paviglianiti 2021** – badanie kohortowe na podstawie rejestru;
- **Ramzi 2021** - badanie randomizowane, prospektywne;
- **Luznik 2022** – trójramienne, randomizowane, wielośrodkowe badanie III fazy.

Tabela 3. Charakterystyka badań wtórnych włączonych do analizy

Badanie	Metodologia przeglądu
Chen 2021 <u>Źródło finansowania:</u> • Chongqing Science and Technology Commission • Natural Science Foundation of Chongqing Science and Technology • Innovation Capacity Promotion	<u>Cel analizy</u> Ocena skuteczności profilaktyki opartej o sirolimus (rapamycynę) w zapobieganiu chorobie przeszczep przeciw gospodarzowi (GVHD, ang. <i>graft-versus-host disease</i>) u pacjentów po allogenicznym przeszczepieniu macierzystych komórek krwiotwórczych (allo-HSCT) <u>Metody i typ badań</u> Przegląd systematyczny wraz z metaanalizą randomizowanych badań klinicznych porównujących schematy zawierające sirolimus stosowany jako profilaktyka GVHD u pacjentów po allo-HSCT. <u>Źródło danych</u> Publikacje pochodzące z baz danych Medline (PubMed), Embase, Web of Science oraz Cochrane Library opublikowane w języku angielskim do sierpnia 2020 r. <u>Populacja</u> Osoby, które otrzymały allogeniczny (allo-) przeszczep macierzystych komórek krwiotwórczych (HSCT, ang. <i>hematopoietic stem cell transplantation</i>). <u>Kryteria włączenia</u>

<p>Project of Army Medical University</p> <ul style="list-style-type: none"> Special Projects in the Frontier of Military Medicine Natural Science of Xinqiao Hospital National Key Research Program 	<ul style="list-style-type: none"> randomizowane badania kliniczne, w których stosowano profilaktykę GHVD zawierającą sirolimus ze schematami bez ocenianego leku, pacjenci z chorobami hematologicznymi, u których przeprowadzono allo-HSCT. <p><u>Kryteria wykluczenia</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Badania retrospektywne, abstrakty konferencyjne, badania na zwierzętach, przeglądy niesystematyczne (<i>review</i>). <p><u>Punkty końcowe (PK)</u></p> <p><u>Główny PK</u></p> <ul style="list-style-type: none"> wystąpienie ostrego (<i>acute</i>) zdarzenia choroba przeszczep przeciwko gospodarzowi (aHSCT), wystąpienie przewlekłego (<i>chronic</i>) zdarzenia choroba przeszczep przeciwko gospodarzowi (cHSCT) <p><u>Drugorzędowe PK</u></p> <ul style="list-style-type: none"> wystąpienie mikroangiopatii zakrzepowej (TMA, ang. <i>thrombotic microangiopathy</i>), wystąpienie choroby żylna-okluzyjnej (VOD, ang. <i>veno-occlusive disease</i>), przeżycie całkowite (OS, ang. <i>overall survival</i>). <p><u>Heterogeniczność i miary efektów</u></p> <p>Wyniki przedstawiono w postaci ryzyka relatywnego (RR) wraz z 95% przedziałami ufności (95%CI). Heterogeniczność określono na podstawie statystyki I² (założono wysoką heterogeniczność w przypadku I²>50%). Metaanalizę przeprowadzono z zastosowaniem modelu z efektami losowymi (<i>random-effects model</i>), niezależnie od obecności heterogeniczności</p>
<p>Yu 2021</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> brak danych</p>	<p><u>Cel:</u> Ocena profilaktycznego działania leków immunosupresyjnych w odrzuceniu przeszczepu rogówki po keratoplastyce penetrującej wysokiego ryzyka.</p> <p><u>Metodyka:</u> Metaanaliza</p> <p>Przeszukiwano PubMed, Embase i Cochrane Library w celu odnalezienia badań porównawczych opublikowanych w latach 1989-2019, które oceniały skuteczność leków immunosupresyjnych w przeszczepie rogówki wysokiego ryzyka. Pierwszorzędowymi punktami końcowymi były roczne i trzyletnie wskaźniki odrzucenia przeszczepu. Na podstawie wartości I² zastosowano model efektów stałych lub efektów losowych, a wyniki przedstawiono jako iloraz szans (OR) i 95% przedział ufności (CI).</p>
<p>Huang 2020</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> brak danych</p>	<p><u>Cel analizy</u> Porównanie takrolimusu (TAC) i cyklosporyny (CsA) w połączeniu z metotreksatem (MTX) w profilaktyce choroby przeszczep przeciwko gospodarzowi (GVHD) po allogenicznym przeszczepieniu komórek krwiotwórczych.</p> <p><u>Metody i typ badań</u> Przegląd systematyczny wraz z metaanalizą randomizowanych badań klinicznych i retrospektywnych badań, porównujących CsA + MTX i TAC + MTX stosowanych jako profilaktyka GVHD.</p> <p>Do oceny jakości włączonych RCT zastosowano punktację Jadad, w których przypadki z wynikiem co najmniej 4 wskazywały na wysoką jakość metodologiczną. Skala oceny jakości Newcastle-Ottawa została wybrana do oceny jakości wszystkich włączonych badań niekontrolowanych lub badań obserwacyjnych.</p> <p><u>Źródło danych</u> Publikacje pochodzące z baz danych Medline (PubMed) oraz Cochrane z ograniczeniem wyszukiwania do okresu 25.01.2018 r. Przeszukano również listy referencyjne ze wszystkich recenzowanych artykułów i odpowiednich badań oryginalnych, aby znaleźć dodatkowe potencjalnie kwalifikujące się badania.</p> <p><u>Populacja</u> Osoby z nowotworami hematologicznymi, które otrzymały przeszczep krwiotwórczych komórek macierzystych (HSCT, ang. <i>hematopoietic stem cell transplantation</i>).</p> <p><u>Kryteria włączenia</u></p> <ul style="list-style-type: none"> badania kliniczne z populacją pacjentów po HSCT, badania, które badały związek między doбором leków a leczeniem profilaktycznym GVHD; badania porównujące skuteczność i bezpieczeństwo CsA + MTX i TAC + MTX w profilaktyce GVHD. <p><u>Kryteria wykluczenia</u></p> <ul style="list-style-type: none"> nakładające się badania kohortowe; badania bez grupy kontrolnej lub z jednym schematem leczenia; TAC lub CsA nie były stosowane jako schemat podstawowy. <p><u>Punkty końcowe (PK)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> wystąpienie ostrej GVHD w stopniu II-IV (aGVHD); aGVHD w stopniu III-IV; przewlekłej GVHD (cGVHD) przeżycie całkowite (OS) wskaźnik nawrotów białaczki, wskaźnik przeżycia bez choroby (DFS) zgon bez nawrotu lub postępu choroby po HSCT (NRM) <p><u>Heterogeniczność i miary efektów</u></p>

Wyniki przedstawiono w postaci ilorazu szans (OR) wraz z 95% przedziałami ufności (95% CI). Heterogeniczność między badaniami określono na podstawie statystyki χ^2 (przyjęto, że $p < 0,05$ lub $I^2 > 50\%$ informują o istotnej heterogeniczności badań). W przypadku niejednorodności między badaniami metaanalizę przeprowadzono z zastosowaniem modelu z efektami losowymi (*random-effects model*), w przeciwnym razie stosowano model efektów stałych (*fixed-effects model*).

Tabela 4. Skrótowa charakterystyka badań pierwotnych włączonych do przeglądu systematycznego

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<p>Luznik 2022 (NCT02345850)</p> <p>Abstrakt konferencyjny</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> brak danych</p>	<p>Cel: porównanie dwóch schematów niezawierających inhibitora kalcyneuryny (CNI) ze standardowym schematem zawierającym metotreksat i takrolimus w zakresie skuteczności profilaktyki przed wystąpieniem choroby przeszczepu przeciwko gospodarzowi (GVHD) u pacjentów ze złośliwym nowotworem hematologicznym przechodzących kondycjonowanie mieloablacyjne w trakcie przeszczepienia komórek macierzystych</p> <p>Rodzaj badania: wielośrodkowe, prospektywne, randomizowane badanie III fazy prowadzone metodą otwartą</p> <p>Interwencja:</p> <p>I grupa eksperymentalna: przeszczep zmobilizowanych, wyselekcjonowanych pod kątem CD34 komórek macierzystych z krwi obwodowej</p> <p>II grupa eksperymentalna: cyklofosamid po podaniu szpiku kostnego</p> <p>III grupa kontrolna: takrolimus w skojarzeniu z metotreksatem po przeszczepieniu szpiku kostnego</p> <p>Okres obserwacji: 2 lata</p>	<p>Pacjenci z ostrą białaczką szpikową lub mielodysplazją szpikową w wieku od 1 do 65 roku życia</p> <p>Liczebność populacji: N=346</p> <p>Grupa I: N=114</p> <p>Grupa II: N=114</p> <p>Grupa III: N=118</p>	<p>Pierwszorzędowy:</p> <p>prawdopodobieństwo przeżycia wolnego od nawrotu, wolne od chronicznego GVHD (ang. Chronic GVHD-free, Relapse-free Survival (CRFS) Probability)</p> <p>Drugorzędowe: m.in.:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Przeżycie całkowite (OS) • Występowanie GVHD w stopniu umiarkowanym do zaawansowanego • Śmiertelność związana z przeszczepem
<p>Faramarzi 2021</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> brak danych</p>	<p>Cel: Porównanie skuteczności takrolimusu (miejscowy 0,03%) w skojarzeniu z ogólnoustrojowymi kortykosteroidami w porównaniu z mykofenolanem mofetylu (MMF) i kortykosteroidami w zapobieganiu odrzuceniu allogenicznego przeszczepu rogówki po powtórnej keratoplastyce.</p> <p>Rodzaj badania: prospektywne, randomizowane</p> <p>Interwencja:</p> <p>Grupa 1 (32 oczu) otrzymywała doustnie MMF 1g dwa razy dziennie przez pierwsze 6 miesięcy, a następnie 1g dziennie przez kolejne 6 miesięcy.</p> <p>Grupa 2 (31 oczu) otrzymywała miejscowo takrolimus cztery razy dziennie przez 12 miesięcy. Wszyscy pacjenci byli leczeni pooperacyjnie miejscowo i doustnie kortykosteroidami.</p> <p>Okres obserwacji: 12 miesięcy</p>	<p>Kryteria włączenia:</p> <p>Włączano pacjentów, którzy przeszli powtórny keratoplastykę po nieudanej keratoplastyce penetrującej.</p> <p>Kryteria wykluczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • niekontrolowany wzrost ciśnienia wewnątrzgałkowego; • aktywne opryszczkowe zapalenie rogówki i owrzodzenie rogówki; • niewydolność rąbkowych komórek macierzystych oraz przebyty przeszczep rąbkowych komórek macierzystych; • pacjenci poniżej 18 lat; • ciąża; • choroba nowotworowa w wywiadzie; • nieprawidłowa funkcja wątroby lub nerek; • obecność słabo kontrolowanego nadciśnienia i cukrzycy; • infekcje; • czynna choroba wrzodowa i wszelkie zaburzenia żołądkowo-jelitowe. 	<p>Pacjenci byli obserwowani pod kątem oznak odrzucenia przeszczepu, a wskaźniki przeżycia wolnego od odrzucenia przeszczepu obliczono i porównano między grupami w 12. miesiącu po operacji.</p>

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
		Liczebność populacji: 63 pacjentów (63 oczu)	
Paviglianiti 2021 <u>Źródło finansowania:</u> Zadeklarowano brak konfliktu interesów	Typ badania Badanie kohortowe na podstawie rejestru pacjentów z ostrą białaczką szpikową (AML), u których stosowano profilaktykę przeciw chorobie przeszczep przeciwko gospodarzowi (GVHD) Interwencja Grupa A: cyklosporyna (CsA) Grupa B: CsA + mykofenolan mofetylu (MMF) <i>Nie wskazano dawkowania ocenianych substancji</i> Okres obserwacji: 2007-2017+ - czas wykonania procedury HSCT	Kryteria włączenia: <ul style="list-style-type: none"> pacjenci dorośli z rozpoznaniem AML, u których przeprowadzono HSCT od niespokrewnionego dawcy, u których stwierdzono zgodność ludzkich antygenów leukocytarnych (HLA) dla HLA-A, HLA-B, HLA-C, HLA-DQB1, HLA-DRB1 pisemna zgoda na udział w badaniu Liczba pacjentów Grupa A: 183 Grupa B: 314	Pierwszorzędowy: <ul style="list-style-type: none"> skumulowana częstość występowania (CI) ostrej GVHD (aGVHD) skumulowana częstość występowania (CI) przewlekłej GVHD (cGVHD) Pozostałe (wybrane): <ul style="list-style-type: none"> wszczepienie neutrofilii – zdefiniowane jako pierwszy dzień osiągnięcia całkowitej liczby neutrofilii powyżej $0.5 \times 10^9/L$ przez kolejnych 3 dni lub więcej, śmiertelność bez nawrotu choroby (NRM, ang. <i>non-relapse mortality</i>), częstość nawrotów (RI), przeżycie wolne od białaczki (LFS, ang. <i>leukemia-free survival</i>) przeżycie całkowite (OS), przeżycie wolne od GVHD, przeżycie wolne od nawrotu (GRFS)
Ramzi 2021 <u>Źródło finansowania:</u> brak danych	Cel: Ocena wpływu małej dawki mykofenolanu mofetylu dodanego do standardowego schematu profilaktyki choroby przeszczep przeciwko gospodarzowi (GVHD) w przeszczepie allogenicznym komórek macierzystych zgodnych z antygenami zgodności tkankowej (HLA). Rodzaj badania: prospektywne, randomizowane Interwencja: Cyklosporyna (CSA) (1. dzień przed przeszczepem, najpierw 3 mg/kg dożylnie, następnie 5 mg/kg doustnie kiedy pacjent jest w stanie przyjmować lek doustnie) + metotreksat (MTX) (10 mg/m ² po przeszczepie w dni 1., 2., 6., 11). vs Cyklosporyna+metotreksat (dawkowanie jak wyżej) + mykofenolan mofetylu (MMF) (500 mg dwa razy dziennie, od 3. dnia po przeszczepie do 100. dnia. Wszyscy pacjenci otrzymywali busulfan 14-16 mg/kg doustnie lub 12,8 mg/kg dożylnie i cyklofosfamid 120-160 mg/kg. Kwas foliowy był podawany co 6h przynajmniej 4 dawki, 24h po MTX. Okres obserwacji: 3 lata	Kryteria włączenia: Do badania włączono wszystkich pacjentów ze szpitala Namazi w Shiraz (Iran), którzy przeszli allogeniczny przeszczep komórek macierzystych od dawcy zgodnego z HLA z powodu ostrej białaczki podczas 3-letniego okresu badania. Liczba pacjentów: 134 pacjentów (MTX+CSA 88 pacjentów i MMF+MTX+CSA 46 pacjentów)	<ul style="list-style-type: none"> Częstość występowania ostrej GVHD Częstość występowania GVHD II-IV stopnia Skumulowana częstość zgonów związanych z przeszczepem Czas regeneracji neutrofilii

GVHD – choroba przeszczep przeciw gospodarzowi

3.1.3. Wyniki badań włączonych do przeglądu

Wyniki Chen 2021

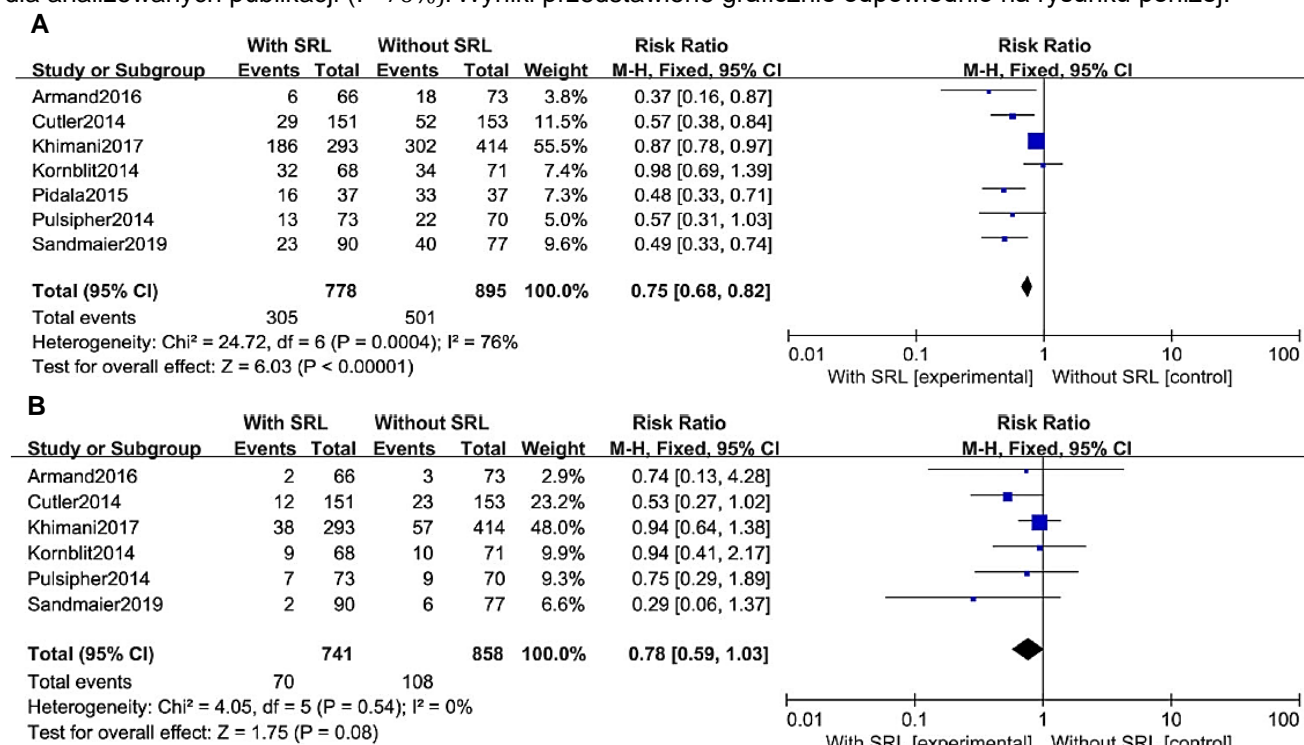
Charakterystyka

Do analizy włączono 7 publikacji (łącznie n=1 673). W 5 badaniach porównano inhibitory kalcyneuryny (CNI – **takrolimus** lub cyklosporyna) + metotreksat (MTX) vs CNI + MTX + **sirolimus** (SRL), natomiast w 2 badaniach porównano CNI + **mykofenolan mofetylu** (MMF) vs CNI + MMF + SRL. Ryzyko błędu systematycznego oceniono z zastosowaniem narzędzia Cochrane RoB – stwierdzono wysokie ryzyko związane z zaślepieniem uczestników i personelu oraz oceny wyników (z wyjątkiem 1 publikacji), niejasne ryzyko związane z alokacją oraz w przypadku części publikacji – brak informacji o randomizacji (w przypadku 1 publikacji ryzyko wysokie). Dla pozostałych domen stwierdzono niskie ryzyko błędu systematycznego.

Wyniki

Główne punkty końcowe

Stwierdzono istotne statystycznie różnice w zakresie występowania aGVHD stopnia II-IV na korzyść schematów zawierających sirolimus względem profilaktyki pozbawionej ocenianej substancji – RR=0,75 (95%CI: 0,68-0,82, p<0,0001), natomiast wyniki dotyczące zdarzeń aGVHD stopnia III-IV nie były istotne statystycznie dla przyjętego stopnia istotności p=0,05 – RR=0,78 (95%CI: 0,59-1,03, p=0,08). Stwierdzono wysoką heterogeniczność wyników dla analizowanych publikacji (I²=76%). Wyniki przedstawiono graficznie odpowiednio na rysunku poniżej.



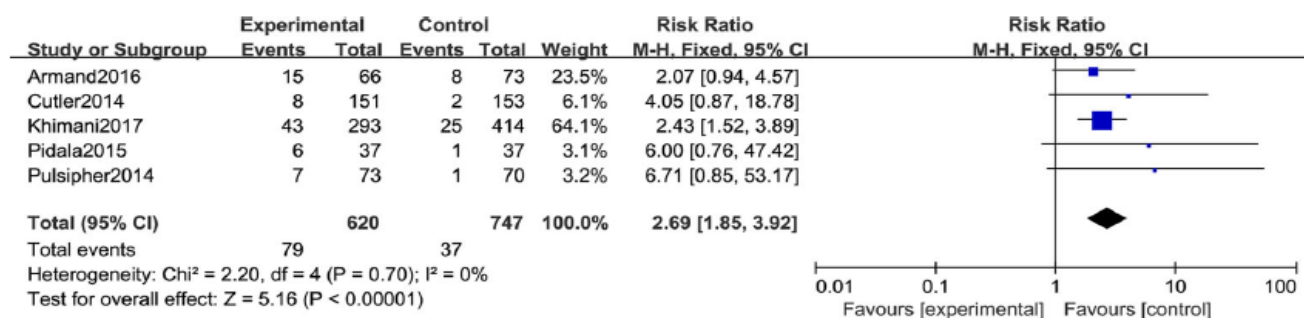
Rysunek 1. Ryzyko relatywne wystąpienia aGVHD (A) oraz cGVHD (B) na podstawie przeprowadzonej metaanalizy [Chen 2021]

Nie stwierdzono, aby sirolimus miał istotny statystycznie wpływ na częstotliwość występowania cGVHD – RR=1,01 (95%CI: 0,91-1,12, p=0,89) dla porównania schematów zawierających vs niezawierających sirolimus.

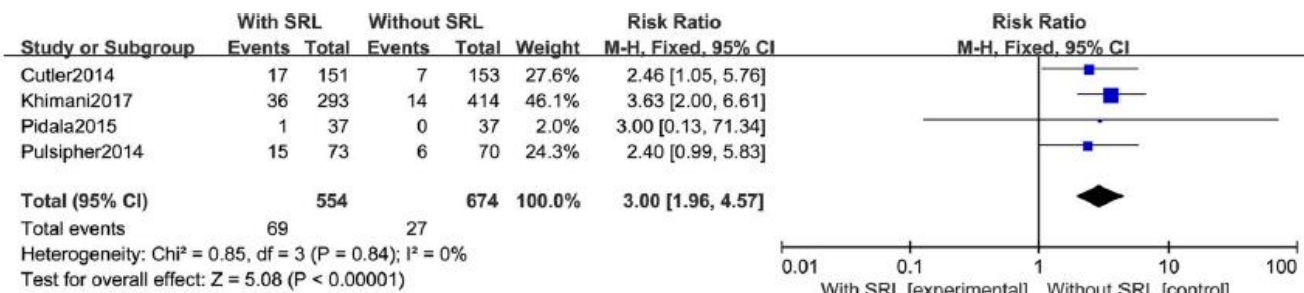
Drugorzędowe punkty końcowe

Zgodnie z wynikami przedstawionymi w publikacji – ryzyko wystąpienia TMA w przypadku stosowania w schematach profilaktyki sirolimusu jest istotnie statystycznie wyższe niż bez tej substancji – RR=2,69 (95%CI: 1,85-3,92, p<0,0001). Podobną obserwację stwierdzono dla zdarzenia VOD – RR=3,00 (95%CI: 1,96-4,57, p<0,0001). Wyniki przedstawiono na rysunkach 2 i 3.

Nie stwierdzono natomiast różnic w zakresie przeżycia całkowitego (OS) – RR=1,00 (95%CI: 0,92-1,09, p=0,98).



Rysunek 2. Ryzyko wystąpienia TMA w przypadku stosowania schematu zawierającego sirolimus i niezawierającego sirolimusu [Chen 2021]



Rysunek 3. Ryzyko wystąpienia VOD w przypadku stosowania schematu zawierającego sirolimus i niezawierającego sirolimusu [Chen 2021]

Podsumowanie

Zgodnie z przeprowadzoną metaanalizą – profilaktyczne stosowanie schematów zawierających sirolimus wykazuje istotne zmniejszenie częstotliwości występowania ostrych zdarzeń GVHD. Równolegle zaobserwowano częstsze występowanie powikłań zakrzepowych, co należy aktywnie monitorować w przypadku stosowania profilaktyki ocenianą substancją.

Wyniki Yu 2021 (abstrakt)

Takrolimus (FK506) był skuteczniejszy niż cyklosporyna A miejscowo (CsA) w zmniejszaniu rocznego odsetka odrzucania przeszczepu (OR=0,17; 95% CI, 0,08-0,37, p<0,01). Natomiast połączenie steroidu z miejscowym takrolimusem (OR=0,4; 95% CI, 0,16–1,04, p=0,09) lub CsA (OR=0,74; 95% CI, 0,32–1,71, p=0,48) nie wykazało wyższości w zapobieganiu odrzuceniu przeszczepu w porównaniu z monoterapią sterydową. Mykofenolan mofetylu (MMF) był skuteczniejszy niż CsA w zmniejszaniu rocznego odsetka odrzucania przeszczepu (OR=2,67; 95% CI, 1,50 -4,76, p<0,01). Jednak MMF nie był istotnie lepszy od CsA pod względem zmniejszania 3-letniego odsetka odrzucenia przeszczepu (OR=1,21; 95% CI, 0,45–3,25, p=0,71). W celu zmniejszenia rocznego odsetka odrzucenia przeszczepu MMF (OR=0,12; 95% CI, 0,03–0,39, p<0,01) i CsA (OR=0,28; 95% CI, 0,10–0,76, p=0,01) były bardziej skuteczne niż grupy kontrolne.

Wnioski autorów

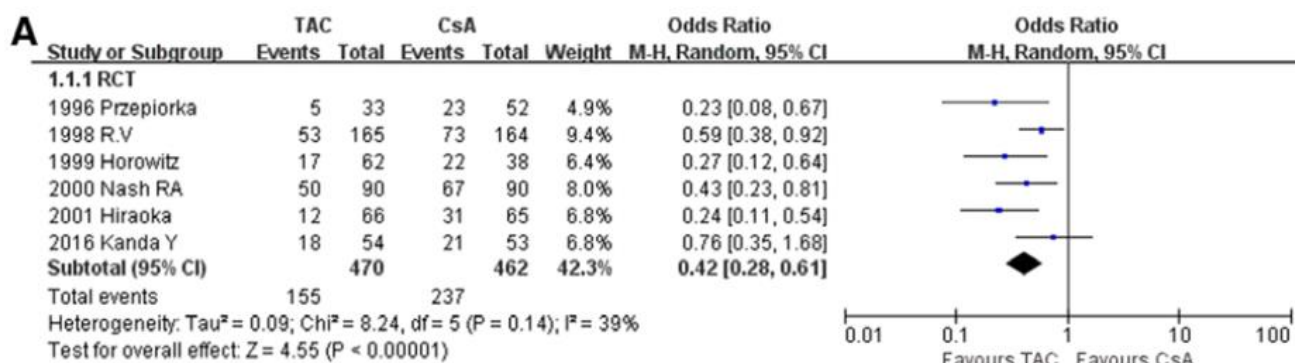
W niniejszym badaniu takrolimus (miejscowo), mykofenolan mofetylu i cyklosporynę A uznano za obiecujące postępowanie zapobiegające odrzuceniu przeszczepu w przypadku keratoplastyki penetrującej wysokiego ryzyka.

Wyniki Huang 2020

Do analizy włączono szesnaście badań przeprowadzonych głównie w ośrodkach w Chinach, Japonii i Stanach Zjednoczonych obejmujących łącznie 15 064 pacjentów (5214 pacjentów leczonych TAC + MTX i 9850 pacjentów leczonych CsA + MTX). Schemat leczenia TAC różnił się w poszczególnych badaniach (całkowita dawka dobowo lub czas stosowania leku), stosowanie MTX było również niejednorodne. Z uwagi na zaobserwowaną istotną niejednorodność badań w analizie większości punktów końcowych, wyniki przedstawiono w podziale na randomizowane badania kontrolowane (RCT) i badania nierandomizowane (non-RCT). Dodatkowo, dokonano podziału na subpopulacje na podstawie typu dawcy i podzielono pacjentów na grupę SD (dawcy rodzeństwa) i grupę UD (dawcy niespokrewnieni).

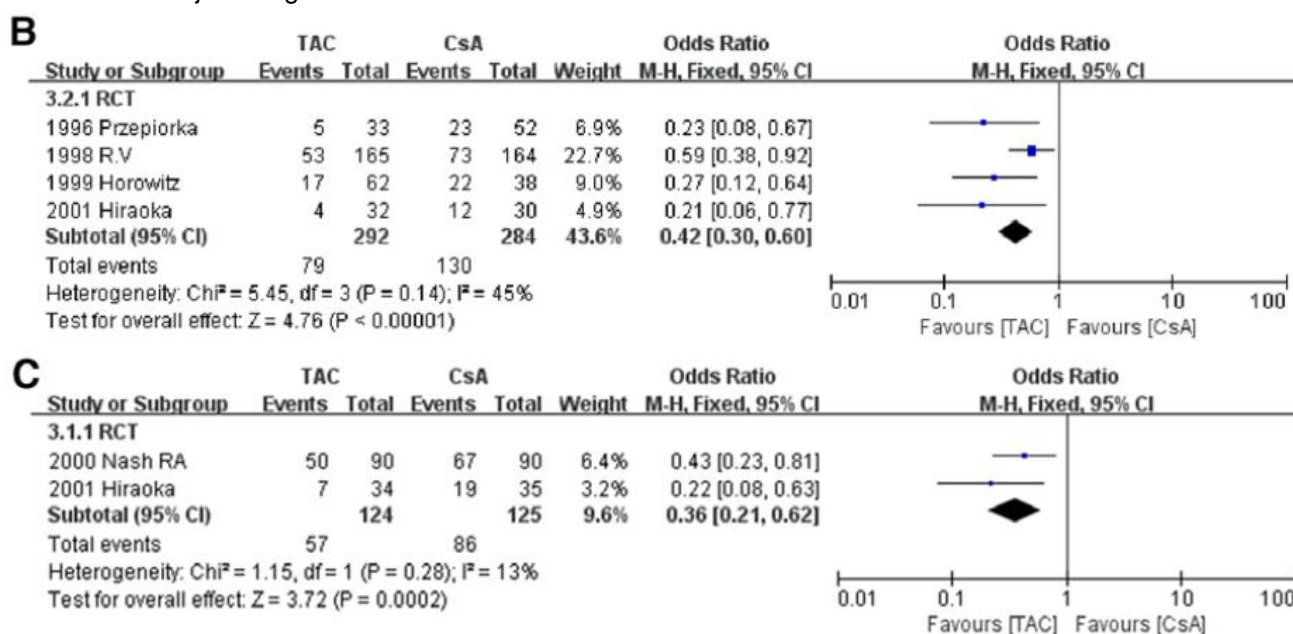
Wystąpienie aGVHD w stopniu II-IV

W grupie RCT (brak stwierdzonej istotnej heterogeniczności) łączna częstość występowania aGVHD w stopniu od II do IV była istotnie mniejsza w grupie TAC + MTX niż w grupie CsA + MTX (OR 0,42 [0,28–0,61]; $p < 0,00001$) (rysunek A).



Rysunek 4. Analiza wystąpienia aGVHD w stopniu II-IV w podgrupach pacjentów z randomizowanych badań kontrolowanych (RCT) na podstawie przeprowadzonej metaanalizy [Huang 2020]

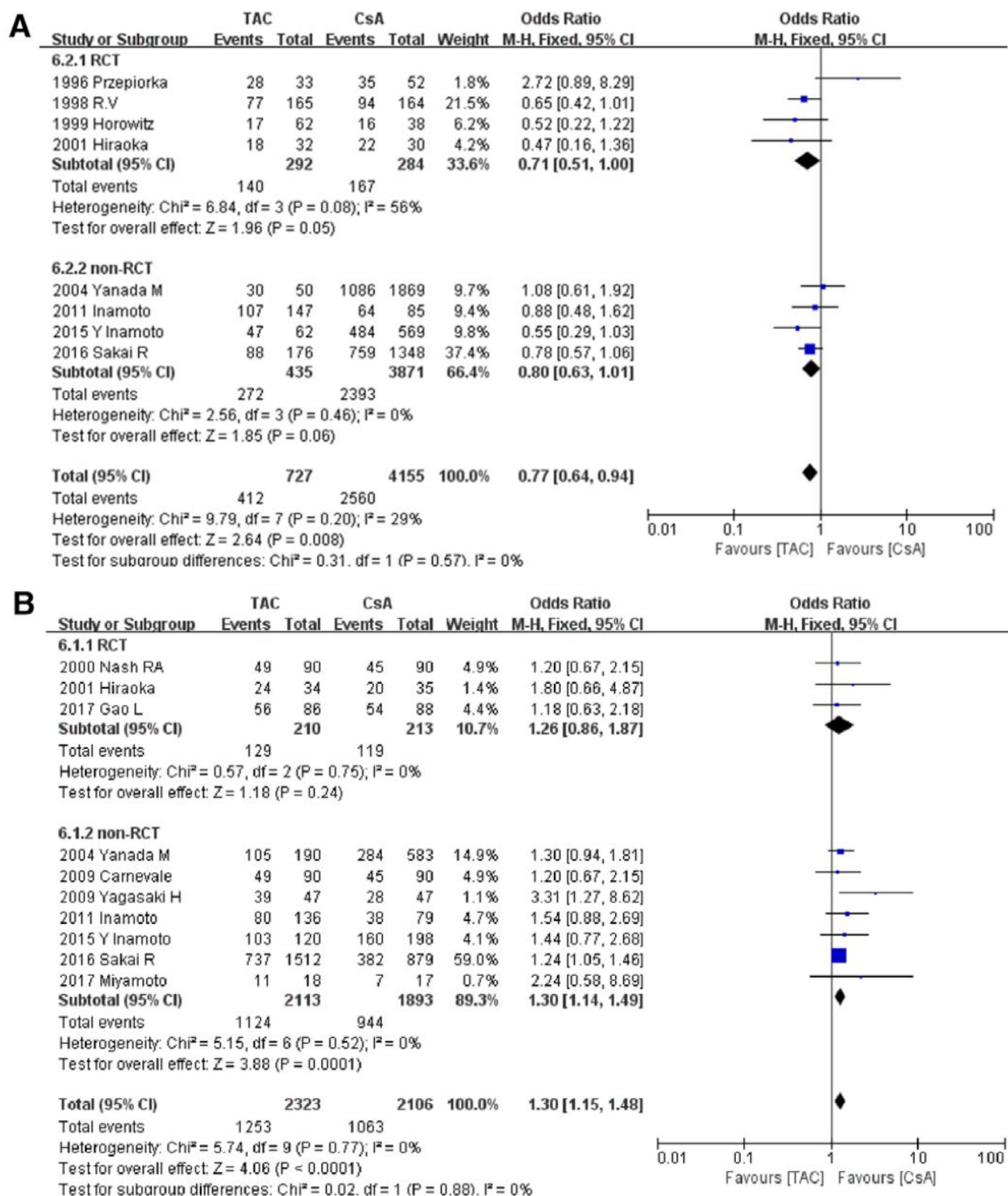
W szczególności istotne różnice na korzyść schematu TAC + MTX zaobserwowano zarówno w grupie SD (OR=0,42 [0,30–0,60]; $p < 0,00001$) (rysunek B) jak i UD (OR=0,36 [0,21–0,62]; $p = 0,0002$) (rysunek C) z badań RCT bez istotnej heterogeniczności.



Rysunek 5. Analiza wystąpienia aGVHD w stopniu II-IV na podstawie dawcy spokrewnionego (B) i niespokrewnionego (C) w podgrupach pacjentów z randomizowanych badań kontrolowanych (RCT) na podstawie przeprowadzonej metaanalizy [Huang 2020]

Przeżycie całkowite (OS)

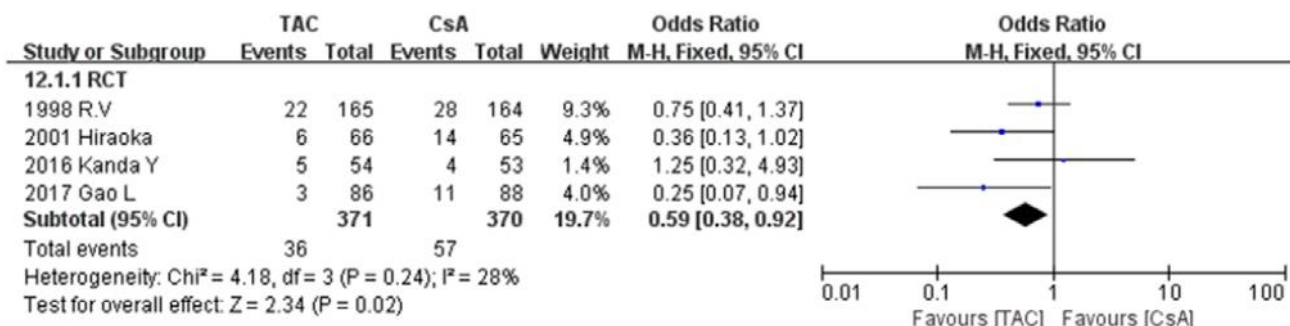
U pacjentów po przeszczepieniu w subpopulacji SD niższe wskaźniki OS prezentowane były u tych, którzy otrzymywali schemat TAC + MTX (rysunek A), natomiast w subpopulacji UD niższe wskaźniki OS prezentowane były u tych, którzy otrzymywali schemat CsA + MTX (rysunek B). Przewaga schematu leczenia TAC w połączeniu z MTX w porównaniu z grupą CsA i MTX, związana ze wzrostem wskaźnika przeżycia całkowitego (tylko u dawcy niespokrewnionego) wyniosła: OR=1,30; CI 1,15-1,48; $p < 0,0001$).



Rysunek 6. Analiza wskaźnika OS na podstawie dawcy spokrewnionego (A) i niespokrewnionego (B) w podgrupach pacjentów z randomizowanych badań kontrolowanych (RCT) i nierandomizowanych (non-RCT) na podstawie przeprowadzonej metaanalizy [Huang 2020]

Wystąpienie aGVHD w stopniu III-IV

W grupie RCT (brak stwierdzonej istotnej heterogeniczności) łączna częstość występowania aGVHD w stopniu od III do IV była istotnie mniejsza w grupie TAC + MTX niż w grupie CsA + MTX (OR=0,59 [0,38–0,92]; $p = 0,02$) (rysunek A).



Rysunek 7. Analiza wystąpienia aGVHD w stopniu III-IV w podgrupach pacjentów z randomizowanych badań kontrolowanych (RCT) i nierandomizowanych (non-RCT) na podstawie przeprowadzonej metaanalizy [Huang 2020]

Wystąpienie cGVHD

Nie zaobserwowano istotnych różnic w zachorowalności na przewlekłą GVHD w obu grupach terapeutycznych. Biorąc pod uwagę znaczną heterogeniczność przedstawioną w wynikach, przeprowadzono analizę wrażliwości. Wysoki poziom ufności zaobserwowano w podgrupie non-RCT na korzyść schematu TAC + MTX, odpowiednio: OR=0,79; CI 0,62-1,00; p = 0,05.

Wskaźnik nawrotów białaczki

Nie zaobserwowano istotnych różnic w częstości nawrotów w obu grupach terapeutycznych, zarówno w analizie ogólnej (OR=0,94 [0,84–1,06]; p = 0,32) jak i w podgrupach RCT (OR=1,11 [0,83–1,48]; p = 0,48) jak i non-RCT (OR=0,91 [0,80–1,04]; p = 0,16).

Wskaźnik przeżycia bez choroby (DFS)

Nie zaobserwowano istotnych różnic w odsetku przeżycia wolnego od choroby w obu grupach terapeutycznych, zarówno w analizie ogólnej (OR=0,87 [0,68–1,09]; p = 0,23) jak i w podgrupach RCT (OR=0,76 [0,55–1,05]; p = 0,09) jak i non-RCT (OR=1,01 [0,71–1,42]; p = 0,98).

Zgon bez nawrotu lub postępu choroby po HSCT (NRM)

Nie zaobserwowano istotnych różnic w odsetku zgonu bez nawrotu lub postępu choroby w obu grupach terapeutycznych. Biorąc pod uwagę znaczną heterogeniczność przedstawioną w wynikach, przeprowadzono analizę wrażliwości. Wysoki poziom ufności zaobserwowano w podgrupie non-RCT na korzyść schematu TAC + MTX, odpowiednio: OR=0,62; CI 0,40-0,95; p = 0,03.

Podsumowanie

Zgodnie z przeprowadzoną metaanalizą – profilaktyczne stosowanie takrolimusu w skojarzeniu metotreksatem wykazuje istotne zmniejszenie częstotliwości występowania ostrych zdarzeń GVHD u pacjentów po przeszczepie krwiotwórczych komórek macierzystych w porównaniu do stosowania schematu zawierającego cyklosporynę i metotreksat. Równolegle zaobserwowano, że TAC + MTX wydłuża OS u pacjentów, którzy otrzymali przeszczep od dawcy niespokrewnionego. Schemat CsA + MTX wydłuża OS u pacjentów, którzy otrzymali HSCT od dawcy identycznego w układzie HLA rodzeństwa. Występowanie nawrotu białaczki i wskaźnik przeżycia wolnego od choroby nie różniły się między dwoma schematami terapeutycznymi. Przeprowadzona analiza wrażliwości dla wybranych punktów końcowych wskazała na niższy wskaźnik zachorowalności na cGVHD i NRM w grupie TAC + MTX.

Wyniki Luznik 2022

Spośród 346 włączonych pacjentów, u 327 przeprowadzono przeszczepienie komórek macierzystych (u 300 zgodnie z protokołem). Poniżej przedstawiono wyniki dla najważniejszych punktów końcowych.

Tabela 5. Wyniki badania Luznik 2022 dla wybranych punktów końcowych

Punkt końcowy	Grupa I (wyselekcjonowane komórki macierzyste CD34)	Grupa II (cyklofosfamid po przeszczepie szpiku)	Grupa III kontrolna (takrolimus + metotreksat po przeszczepie szpiku)
Odsetek CRFS po 2 latach HR w porównaniu do grupy kontrolnej	50,6% HR = 0,80 (95% CI: 0,56; 1,15) p = 0,24	48,1% HR = 0,86 (95%CI: 0,61; 1,23) p = 0,41	41,0% nie dotyczy
Odsetek żyjących pacjentów po 2 latach HR w porównaniu do grupy kontrolnej	60,1% HR = 1,74 (95% CI: 1,09; 2,80), p = 0,02	76,2% HR = 1,02 (95%CI: 0,60; 1,72) p = 0,95	76,1% nie dotyczy
Występowanie GVHD w stopniu umiarkowanym do zaawansowanego przedstawione jako ryzyko względne w porównaniu do grupy kontrolnej	HR = 0,25 (95%CI: 0,12; 0,52) p = 0,02	nie podano	nie dotyczy
Śmiertelność związana z przeszczepem jako ryzyko względne w porównaniu do grupy kontrolnej	HR = 2,76 (95% CI: 1,26; 6,06) p = 0,01	nie podano	nie dotyczy
Nawrót choroby jako ryzyko względne w porównaniu do grupy kontrolnej	nie podano	HR = 0,52 (95% CI: 0,28; 0,96) p = 0,037	nie dotyczy

CRFS – przeżycie wolne od nawrotu, wolne od chronicznego GVHD; GVHD – choroba przeszczep przeciw gospodarzowi; HR – ryzyko względne, CI – przedział ufności

Wnioski autorów

Zastosowanie schematów pozbawionych inhibitora kalcyneuryny nie skutkowało zwiększeniem prawdopodobieństwa przeżycia wolnego od nawrotu, wolnego od chronicznego GVHD w porównaniu z grupą kontrolną stosującą takrolimus i metotreksat po przeszczepieniu szpiku kostnego. Niższe odsetki występowania GVHD w stopniu umiarkowanym do zaawansowanego nie przełożyły się na poprawę przeżycia.

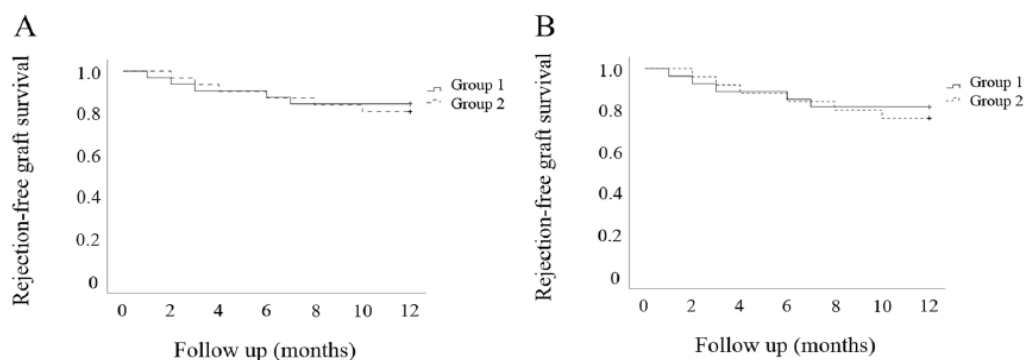
Wyniki Faramarzi 2021**Charakterystyka**

Grupy badane były zbieżne pod względem wieku pacjentów i czynników ryzyka odrzucenia przeszczepu (np. pierwotna diagnoza, liczba poprzednich przeszczepów i kwadranty unaczynienia rogówki).

WynikiOdrzucenie przeszczepu

Odrzucenie przeszczepu warstwowego tylnego (endothelial) rogówki wystąpiło w 5 przypadkach (15,6%) w grupie leczonej MMF i 6 przypadkach (19,4%) w grupie leczonej takrolimusem (p=0,75).

Nieodwracalne odrzucenie przeszczepu warstwowego tylnego rogówki skutkujące ogólnym niepowodzeniem przeszczepu wystąpiło w 3 przypadkach w każdej grupie (p=0,99).



Rysunek 8 Krzywe Kaplana-Meiera przedstawiające rozkład przeżycia do epizodu odrzucenia przeszczepu A. Analiza ITT, B. Analiza Per-protocol [Faramarzi 2021]

Analiza ITT (n=63) wykazała, że wskaźnik przeżycia bez odrzucenia przeszczepu wyniósł 84,4% w grupie, która otrzymywała doustnie mykofenolan mofetylu (grupa 1) i 80,6% w grupie która stosowała miejscowo takrolimus (grupa 2) 12 miesięcy po powtórnej keratoplastyce (p=0,74).

Analiza Per-protocol (n=52) wykazała, że wskaźnik przeżycia bez odrzucenia przeszczepu wyniósł 81,5% w grupie 1 i 76,0% w grupie 2 w 12. miesiącu po operacji (p=0,68).

Tabela 6. Porównanie przedoperacyjnego i pooperacyjnego ciśnienia wewnątrzgałkowego (IOP) pomiędzy pacjentami z grupy 1 i z grupy 2 po powtórnej keratoplastyce

Parametr	Grupa 1	Grupa 2	P value
Przedoperacyjne IOP (mmHg)	13,5 ± 2,3 (10 do 20)	13,6 ± 2,1 (10 do 18)	0,88
Pooperacyjne IOP (mmHg)	14,4 ± 2,9 (4 do 20)	14,1 ± 3,7 (5 do 22)	0,71
P value	0,13	0,54	

Po operacji pięciu pacjentów (15,6%) z grupy 1 i czterech pacjentów (12,9%) z grupy 2 wymagało leków kontrolujących ciśnienie wewnątrzgałkowe (p=0,47). Nie stwierdzono istotnej różnicy między badanymi grupami w przedoperacyjnym i pooperacyjnym ciśnieniu wewnątrzgałkowym. Autorzy badania nie zaobserwowali istotnego wzrostu ciśnienia wewnątrzgałkowego w żadnej z badanych grup po operacji w porównaniu z wartościami przedoperacyjnymi.

Wnioski autorów

Takrolimus miejscowo w dawce 0,03% był tak samo skuteczny jak mykofenolan mofetylu jako uzupełnienie miejscowych i ogólnoustrojowych kortykosteroidów w zmniejszaniu odrzucania przeszczepu warstwowego tylnego (endothelial) rogówki z 12-miesięcznym okresem obserwacji po powtórnej keratoplastyce. Takrolimus stanowi obiecującą alternatywną terapię w przeszczepach rogówki wysokiego ryzyka z wcześniejszą historią niepowodzenia.

Wyniki Paviglianiti 2021

Charakterystyka

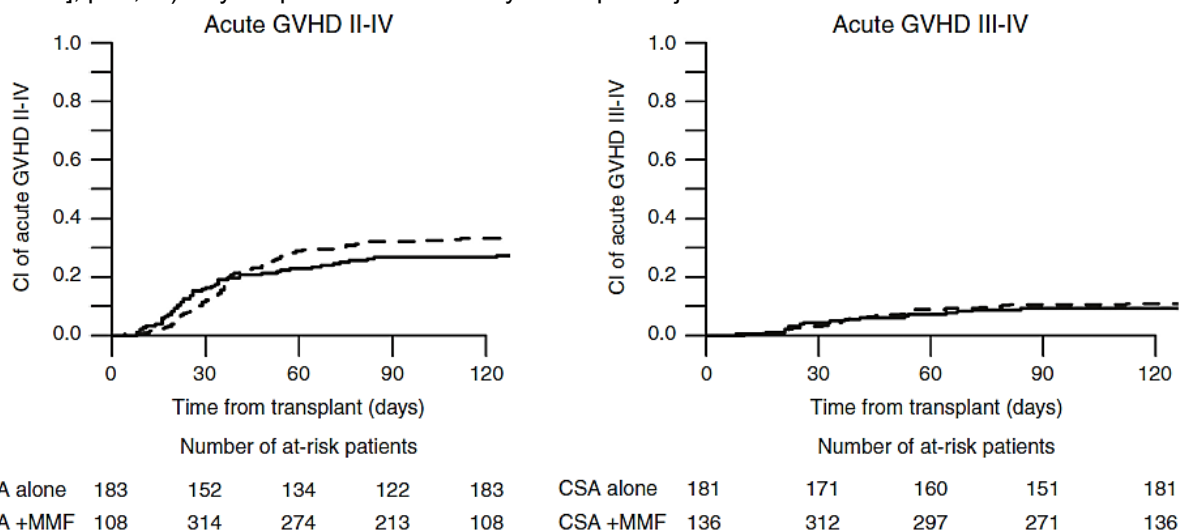
Do badania włączono 497 pacjentów z ostrą białaczką szpikową (AML, ang. *acute myeloid leukemia*), u których przeprowadzono przeszczep komórek krwiotwórczych od niespokrewnionego dawcy (allo-HSCT). Po przeszczepie stosowano profilaktykę z zastosowaniem cyklosporyny (CsA) (n=183) lub cyklosporyny i mykofenolanu mofetylu (CsA+MMF) (n=314). Mediana czasu obserwacji wyniosła 33 miesiące (IQR 18-60) dla grupy stosującej CsA i 34 miesiące (IQR 18-54) dla grupy stosującej CsA+MMF. Mediana wieku pacjentów wynosiła odpowiednio 59 i 60 lat, materiał do przeszczepu w znacznej mierze (ok. 95%) pochodził z krwi obwodowej. Większość biorców była CMV-seropozytywna, natomiast dawców – CMV-seronegatywna.

Wyniki

Główne punkty końcowe

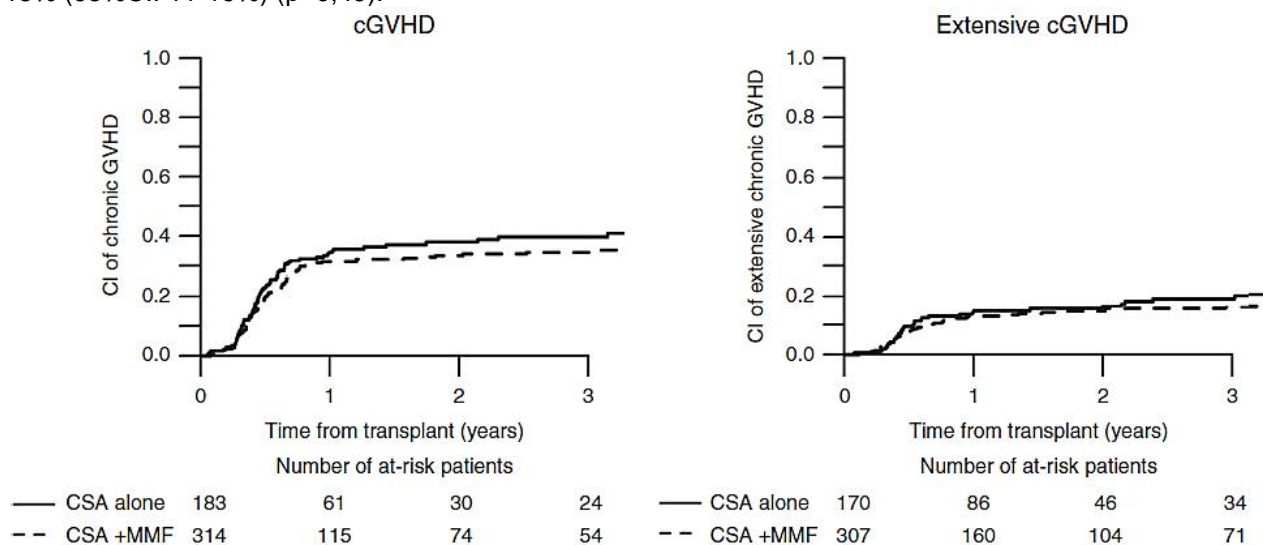
Skumulowana częstość występowania aGVHD stopnia II-V po 100 dniach wyniosła 30% (95%CI: 26-35%). Nie stwierdzono istotnych różnic w zakresie występowania aGVHD stopnia II-IV między grupą stosującą CsA i grupą stosującą CsA+MMF (27% vs 33%, p=0,25). Hazard ryzyka (HR) wyniósł 1,18 (95%CI: 0,79-1,78).

Skumulowana częstość występowania aGVHD stopnia III-IV po 100 dniach wyniosła 10% (95%CI:8-13%). Różnice między grupami nie były istotne statystycznie (CsA – 9% [95%CI: 6-14%] vs CsA+MMF – 11% [95%CI: 8-14%], p=0,60). Wyniki przedstawiono na rysunku poniżej.



Rysunek 9. Skumulowana częstość wystąpienia ostrego GVHD stopnia II-IV (panel lewy) i stopnia III-IV (panel prawy) [Paviglianiti 2021]

Skumulowaną częstość występowania cGVHD oraz rozległego cGVHD w ciągu 2 lat stwierdzono odpowiednio u 35% (95%CI:31-40%) oraz 15% (95%CI: 12-19%). Nie stwierdzono istotnych różnic pomiędzy porównywanymi interwencjami. Hazard ryzyka wyniósł 0,79 (95%CI: 0,53-1,17). W przypadku cGVHD 38% (95%CI: 31-45%) vs 33% (95%CI: 28-39%) odpowiednio u stosujących CsA i CsA+MMF (p=0,26), natomiast w przypadku rozległego cGVHD skumulowana częstość występowania wyniosła odpowiednio 17% (95%CI: 11-23%) vs 15% (95%CI: 11-19%) (p=0,49).



Rysunek 10. Skumulowana częstość wystąpienia przewlekłego GVHD (panel lewy) i rozległego przewlekłego GVHD (panel prawy) [Paviglianiti 2021]

Drugorzędowe punkty końcowe

Nie stwierdzono istotnych różnic dla analizowanych punktów końcowych. Wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 7. Zestawienie punktów końcowych ocenionych w ramach publikacji – HR za analizą wieloczynnikową [Paviglianiti 2021]

Wyszczególnienie	CsA (95%CI)	CsA+MMF (95%CI)	p
RI	26% (20-33%)	24% (19-29%)	0,9
HR	0,63 (0,37-1,06)		0,08
NRM	21% (16-28%)	18% (14-22%)	0,52
HR	0,83 (0,515-1,33)		0,43
LFS	52% (45–60%)	59% (53–64%)	0,56
HR	0,74 (0,51-1,08)		0,12
OS	55% (47–63%)	62% (57–68%)	0,67
HR	0,84 (0,56–1,24)		0,37
GRFS	40% (32–47%)	48% (42–54%)	0,37
HR	0,80 (0,586–1,08)		0,14

RI – częstotliwość nawrotów (relapse incidence); NRM – śmiertelność bez nawrotu choroby (*non-relapse mortality*); LFS – przeżycie wolne od białaczki (*leukemia-free survival*); OS – przeżycie całkowite (*overall survival*); GRFS – przeżycie wolne od GVHD, przeżycie wolne od nawrotu (*graft-versus-host-disease free, relapse-free survival*)

Podsumowanie

Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy ocenianymi grupami pacjentów w zakresie analizowanych podgrup. Rezultaty przedstawione w ramach publikacji wskazują na konieczność przeprowadzenia randomizowanych badań klinicznych w celu identyfikacji pacjentów, którzy mogliby realnie skorzystać ze stosowania mykofenolanu mofetylu.

Wyniki Ramzi 2021**Charakterystyka**

Pierwotna diagnoza u pacjentów w grupie MMF była następująca: ostra białaczka szpikowa – AML 26 pacjentów (56,5%), ostra białaczka limfoblastyczna – ALL 18 pacjentów (39,1%), ostra białaczka bifenotypowa – BAL i zespoły mielodysplastyczne – MDS odpowiednio po jednym pacjencie (2,2%). Natomiast w grupie kontrolnej AML 64 pacjentów (72,7%) i ALL 24 pacjentów (27,2%).

Wszyscy pacjenci w obu grupach przeszli pomyślnie przeszczep.

Mediana follow-up wynosiła 20 miesięcy u pacjentów leczonych schematem zawierającym mykofenolan mofetylu i 23 miesiące w grupie kontrolnej.

Wyniki

Skumulowana częstość zgonów związanych z przeszczepem w ciągu roku wyniosła 7 zgonów (15,2%) w grupie MMF (5 pacjentów z ciężką ostrą GVHD, 1 z chorobą zarostową żył i 1 z infekcją) oraz 11 zgonów (12,5%) w grupie kontrolnej (10 pacjentów z ciężką ostrą GVHD i 1 z infekcją), różnica nie była istotna statystycznie.

Tabela 8. Porównanie częstości występowania choroby przeszczep przeciw gospodarzowi (GVHD)

Schemat profilaktyki	Grupa MMF+MTX+CSA	Grupa CSA+MTX	P value	Razem
Ostra GVHD	10 (21,6%)	36 (40,9%)	0,041	46 (34,3%)
GVHD stopnia II-IV	7 (15,2%)	29 (33%)	0,045	36 (26,8%)
Brak GVHD	36 (78,3%)	52 (59,1%)	0,042	88 (65,7%)

Częstość występowania ostrej GVHD wynosiła 21,6% w grupie MMF i 40,9% w grupie kontrolnej ($p=0,041$). GVHD stopnia II-IV zaobserwowano u 15,2% pacjentów w ramieniu MMF i 33% w ramieniu kontrolnym ($p=0,045$). Różnice były istotne statystycznie.

U pacjentów w obu grupach rozwinęło się zapalenie błony śluzowej.

Średni czas regeneracji neutrofilów wyniósł 12,7 dnia w ramieniu MMF i 12,5 dnia w ramieniu kontrolnym, brak istotnie statystycznej różnicy.

Wnioski autorów

Niniejsze jednośrodkowe badanie sugeruje, że połączenie mykofenolanu mofetylu, cyklosporyny i metotreksatu jest lepsze od standardowego schematu cyklosporyny i metotreksatu w profilaktyce choroby przeszczep przeciwko gospodarzowi po allogenicznym przeszczepie komórek macierzystych zgodnych z antygenami zgodności tkankowej (HLA).

3.2. Podsumowanie

Zgodnie z przedstawionymi wynikami metaanaliz oraz badań pierwotnych włączonych do analizy, kwas mykofenolowy, takrolimus oraz sirolimus wykazują skuteczność w zakresie stosowania we wskazaniu stan po przeszczepie rogówki lub komórek. Większość publikacji odnosi się do stosowania poszczególnych substancji jako profilaktyka GVHD (choroba przeszczep przeciw gospodarzowi).

Metaanaliza Chen 2021 wykazała, że profilaktyczne stosowanie schematów zawierających sirolimus wykazuje istotne zmniejszenie częstotliwości występowania ostrych zdarzeń GVHD po allo-HSCT. Równolegle zaobserwowano częstsze występowanie powikłań zakrzepowych, co należy aktywnie monitorować w przypadku stosowania profilaktyki ocenianą substancją.

W metaanalizie Yu 2021 stosowanie miejscowe takrolimusu, mykofenolanu mofetylu i cyklosporyny A uznano za obiecujące postępowanie zapobiegające odrzuceniu przeszczepu w przypadku keratoplastyki penetrującej wysokiego ryzyka.

W przeglądzie systematycznym z metaanalizą Huang 2020 wykazano, że profilaktyczne stosowanie takrolimusu w skojarzeniu z metotreksatem (TAC+MTX) istotnie zmniejsza częstotliwość występowania ostrych zdarzeń GVHD u pacjentów po przeszczepie krwiotwórczych komórek macierzystych w porównaniu do stosowania schematu zawierającego cyklosporynę i metotreksat (CsA+MTX). Zaobserwowano także, że TAC + MTX wydłuża OS u pacjentów, którzy otrzymali przeszczep od dawcy niespokrewnionego. Schemat CsA + MTX wydłuża OS u pacjentów, którzy otrzymali HSCT od dawcy identycznego w układzie HLA rodzeństwa.

Badanie Luznik 2022 wykazało, że zastosowanie schematów pozbawionych inhibitora kalcyneuryny nie skutkowało zwiększeniem prawdopodobieństwa przeżycia wolnego od nawrotu, wolnego od chronicznego GVHD w porównaniu z grupą stosującą takrolimus i metotreksat po przeszczepieniu szpiku kostnego.

W badaniu Faramarzi 2021 zaobserwowano, że takrolimus stosowany miejscowo był tak samo skuteczny jak mykofenolan mofetylu jako uzupełnienie miejscowych i ogólnoustrojowych kortykosteroidów w zmniejszaniu odrzucania przeszczepu warstwowego tylnego (endothelial) rogówki z 12-miesięcznym okresem obserwacji po powtórnej keratoplastyce. Autorzy podkreślają, że takrolimus stanowi obiecującą alternatywną terapię w przeszczepach rogówki wysokiego ryzyka z wcześniejszą historią niepowodzenia.

W badaniu Paviglianiti 2021 autorzy wskazują na konieczność przeprowadzenia randomizowanych badań klinicznych w celu identyfikacji pacjentów, którzy mogliby realnie skorzystać ze stosowania mykofenolanu mofetylu.

Autorzy badania Ramzi 2021 sugerują, że połączenie mykofenolanu mofetylu, cyklosporyny i metotreksatu jest lepsze od standardowego schematu cyklosporyny i metotreksatu w profilaktyce choroby przeszczep przeciwko gospodarzowi po allogenicznym przeszczepie komórek macierzystych zgodnych z antygenami zgodności tkankowej (HLA).

Nie odnaleziono dowodów naukowych dotyczących azatiopryny oraz ewerolimusu oraz dowodów odnoszących się do stanu po przeszczepie kończyny lub tkanek.

W ramach niniejszego opracowania odnaleziono 3 rekomendacje kliniczne: wytyczne Polskiego Towarzystwa Transplantologicznego z 2021 roku, amerykańskie z 2021 r. oraz europejskie z 2020 r.

Wytyczne polskie w sposób kompleksowy odnoszą się do leczenia immunosupresyjnego po przeszczepieniu narządu, uwzględniając między innymi przeszczep kończyny. Zalecenia ogólne odnoszące się do terapii immunosupresyjnej po przeszczepieniu narządu wskazują wszystkie oceniane w niniejszym raporcie substancje czynne jako mające zastosowanie, pomimo iż różnicują poszczególne substancje czynne pod względem ich wykorzystania. Takrolimus, pochodne kwasu mykofenolowego, ewerolimus i sirolimus zostały uznane za podstawowe leki immunosupresyjne, podczas gdy azatiopryna została wskazana jako lek o ograniczonym zastosowaniu, z uwagi na jej słabsze działanie w porównaniu z pochodnymi kwasu mykofenolowego. Zalecany podstawowy protokół leczenia podtrzymującego po przeszczepieniu kończyny obejmuje m.in. takrolimus i mykofenolan mofetylu.

Europejskie wytyczne dotyczące profilaktyki i leczenia choroby przeszczep przeciwko gospodarzowi (GVHD) po przeszczepieniu komórek macierzystych w celu leczenia złośliwych nowotworów hematologicznych wśród substancji stosowanych w profilaktyce GVHD wskazują takrolimus i mykofenolan mofetylu.

Rekomendacje amerykańskie dotyczące zapobiegania i postępowania w przypadku wystąpieniu choroby przeszczep przeciwko gospodarzowi (GVHD) po przeszczepieniu krwi pępowinowej wskazują, że w USA i w Europie najczęściej stosowanym schematem profilaktycznym zapobiegającym GVHD jest inhibitor kalcyneuryny, np. cyklosporyna-A lub takrolimus w skojarzeniu z mykofenolanem mofetylu. W rzadziej stosowanych schematach wymienia się zastosowanie sirolimusu.

4. Źródła

Badania pierwotne i wtórne

- Chen 2021** Chen X, Sun H, Cassady K, Yang S, Chen T, Wang L et al. The Addition of Sirolimus to GVHD Prophylaxis After Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation: A Meta-Analysis of Efficacy and Safety. *Frontiers in Oncology*. 2021;11.
- Faramarzi 2021** Faramarzi, A., Abbasi, H., Feizi, S. et al. Topical 0.03% tacrolimus versus systemic mycophenolate mofetil as adjuncts to systemic corticosteroids for preventing graft rejection after repeat keratoplasty: one-year results of a randomized clinical trial. *Eye* 35, 2879–2888 (2021). <https://doi.org/10.1038/s41433-020-01375-z>
- Huang 2020** Huang B, Lin X, Zhang Z, Zhang Y, Zheng Z, Zhong C, He X, Chen M. Comparison of Tacrolimus and Cyclosporine Combined With Methotrexate for Graft Versus Host Disease Prophylaxis After Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation. *Transplantation*. 2020 Feb;104(2):428-436. doi: 10.1097/TP.0000000000002836. PMID: 31283681.
- Luznik 2022** Luznik L, Pasquini MC, Logan B, Soiffer RJ, Wu J, Devine SM, Geller N, Giralto S, Heslop HE, Horowitz MM, Jones RJ, Litzow MR, Mendizabal A, Muffly L, Nemecek ER, O'Donnell L, O'Reilly RJ, Palencia R, Schetelig J, Shune L, Solomon SR, Vasu S, Ho VT, Perales MA. Randomized Phase III BMT CTN Trial of Calcineurin Inhibitor-Free Chronic Graft-Versus-Host Disease Interventions in Myeloablative Hematopoietic Cell Transplantation for Hematologic Malignancies. *J Clin Oncol*. 2022 Feb 1;40(4):356-368. doi: 10.1200/JCO.21.02293. Epub 2021 Dec 2. PMID: 34855460; PMCID: PMC8797487. <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT02345850>
- Paviglianiti 2021** Paviglianiti A, Labopin M, Blaise D, Socié G, Bulabois C, Lioure B et al. Comparison of mycophenolate mofetil and calcineurin inhibitor versus calcineurin inhibitor-based graft-versus-host-disease prophylaxis for matched unrelated donor transplant in acute myeloid leukemia. A study from the ALWP of the EBMT. *Bone Marrow Transplantation*. 2021;56(5):1077-1085.
- Ramzi 2021** Ramzi M, Haghghat S, Namdari N, Haghghinejad H. Combination of Low-Dose, Short-Course Mycophenolate Mofetil With Cyclosporine and Methotrexate for Graft-Versus-Host Disease Prophylaxis in Allogeneic Stem Cell Transplant. *Exp Clin Transplant*. 2021 Dec;19(12):1328-1333. doi: 10.6002/ect.2020.0004. Epub 2020 Aug 7. PMID: 32778017.
- Yu 2021** Yu K, Lian XF, Jiang XY, Zhou SY. Efficacy of Immunosuppressants in High Rejection Risk Keratoplasty: A Meta-Analysis of Comparative Studies. *Cornea*. 2021 Jun 1;40(6):800-807. doi: 10.1097/ICO.0000000000002709. PMID: 33941717.

Rekomendacje kliniczne

- Polskie Towarzystwo Transplantologiczne 2021** Durlik M., Danielewicz R. Zalecenia dotyczące leczenia immunosupresyjnego po przeszczepieniu narządów unaczynionych opracowane przez Polskie Towarzystwo Transplantacyjne. Fundacja Zjednoczeni dla Transplantacji, Warszawa, grudzień 2021.
- The American Society for Transplantation and Cellular Therapy 2021** Ponce D.M., Politikos J., Alous A. et al. Guidelines for the Prevention and Management of Graft-versus-Host Disease after Cord Blood Transplantation. *Transplantation and Cellular Therapy Volume 27, Issue 7, July 2021*, Pages 540-544.
- European Society for Blood and Marrow Transplantation 2020** Penack O., Marchetti M., Ruutu T. 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. *Lancet Haematol* 2020; 7: e157–67.

Pozostałe publikacje

- | | | | |
|-----------------------|--------------------------------------|------------|---|
| ChPL Certican | Charakterystyka Produktu Leczniczego | Certican. | https://rejestrmedyczne.ezdrowie.gov.pl |
| ChPL Dailiport | Charakterystyka Produktu Leczniczego | Dailiport. | https://rejestrmedyczne.ezdrowie.gov.pl |
| ChPL Imuran | Charakterystyka Produktu Leczniczego | Imuran. | https://rejestrmedyczne.ezdrowie.gov.pl |
| ChPL Marelim | Charakterystyka Produktu Leczniczego | Marelim. | https://rejestrmedyczne.ezdrowie.gov.pl |
| ChPL Rapamune | Charakterystyka Produktu Leczniczego | Rapamune. | https://rejestrmedyczne.ezdrowie.gov.pl |
- Obwieszczenie MZ** Wykaz refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych - załącznik do obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 21 lutego 2022 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 marca 2022 r.
- Raport OT.4321.16.2019** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Wydział Oceny Technologii Medycznych, Azathioprinum, everolimusum, acidum mycophenolicum, sirolimusum, tacrolimusum we wskazaniu: stan po przeszczepie kończyny, rogówki, tkanek lub komórek. Opracowanie na potrzeby oceny zasadności dalszego finansowania leków zawierających daną substancję czynną we wskazaniach innych niż wymienione w Charakterystyce Produktu Leczniczego
- Price 2021** Price M., Feng M., Price F. Endothelial Keratoplasty Update 2020. *Cornea* 2021;40:541–547.

- Sakowska 2021** Sakowska J., Glasner P., Zieliński M. Corneal Allografts: Factors for and against Acceptance. Journal of Immunology Research Volume 2021, Article ID 5372090, 11 pages.
- Gurnani 2022** Gurnani B., Czyz C.N., Mahabadi N., et al. Corneal Graft Rejection. [Updated 2022 Feb 22]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan-. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK519043/#_NBK519043_pubdet_, data odczytu: 02.03.2022 r.

5. Załączniki

5.1. Wykaz leków zawierających substancję czynną kwas mykofenolowy, azatiopryna, everolimus, takrolimus, sirolimus finansowanych ze środków publicznych w ramach ocenianego wskazania

Tabela 9. Produkty lecznicze zawierające substancję czynną kwas mykofenolowy refundowane w ocenianego wskazania zgodnie z obwieszczeniem MZ z dnia 21 lutego 2022 r.

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Kod EAN	UCZ [zł]	CHB [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	103,19	115,65	92,96	ryczałt	25,89
Marelim, tabletki dojelitowe, 360 mg	120 tabl.	05909991227319	206,28	216,59	233,05	185,93	ryczałt	50,32
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. powł., 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. powł., 500 mg	50 szt.	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. powł., 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, WDS – wysokość dopłaty świadczeniobiorcy

Tabela 10. Produkty lecznicze zawierające substancję czynną azatiopryna refundowane w ocenianego wskazania zgodnie z obwieszczeniem MZ z dnia 21 lutego 2022 r.

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Kod EAN	UCZ [zł]	CHB [zł]	CD [zł]	WLF [zł]	PO	WDS [zł]
140.0, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - leki immunosupresyjne - azatiopryna								
Azathioprine VIS, tabl., 50 mg	30 szt.	05909990232826	13,61	14,29	18,50	16,28	ryczałt	5,42
Azathioprine VIS, tabl., 50 mg	50 szt.	05909990232819	22,03	23,13	29,02	27,13	ryczałt	5,09
Imuran, tabl. powł., 50 mg	100 szt.	05909990277810	43,09	45,24	54,26	54,26	ryczałt	3,56

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

Tabela 11. Produkty lecznicze zawierające substancję czynną everolimus refundowane w ocenianego wskazania zgodnie z obwieszczeniem MZ z dnia 21 lutego 2022 r.

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Kod EAN	UCZ [zł]	CHB [zł]	CD [zł]	WLF [zł]	PO	WDS [zł]
135.2, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - leki immunosupresyjne - everolimus								
Certican tabletki, tabl., 0.25 mg	60 szt.	05909990211654	391,17	410,73	433,93	433,93	ryczałt	3,20
Certican tabletki, tabl., 0.5 mg	60 szt. (6 blist. po 10 szt.)	05909990211357	840,51	882,54	916,44	885,57	ryczałt	34,07
Certican tabletki, tabl., 0.75 mg	60 szt.	05909990211845	1222,67	1283,80	1328,35	1328,35	ryczałt	3,20

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

Tabela 12. Produkty lecznicze zawierające substancje czynną takrolimus refundowane w ocenianego wskazania zgodnie z obwieszczeniem MZ z dnia 21 lutego 2022 r.

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Kod EAN	UCZ [zł]	CHB [zł]	CD [zł]	WLF [zł]	PO	WDS [zł]
139.0, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - leki immunosupresyjne - inhibitory kalcyneuryny - takrolimus								
Advagraf, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 0,5 mg	30 szt.	05909990051052	44,87	47,11	56,57	56,37	ryczałt	3,40
Advagraf, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 1 mg	30 szt.	05909990051076	94,55	99,28	112,74	112,74	ryczałt	3,20
Advagraf, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 3 mg	30 szt.	05909990699957	305,14	320,40	340,35	338,22	ryczałt	5,33
Advagraf, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 5 mg	30 szt.	05909990051137	513,18	538,84	563,75	563,70	ryczałt	3,25
Dailiport, kaps. o przedl. uwalnianiu twarde, 0,5 mg	30 szt.	07613421037024	37,26	39,12	48,58	48,58	ryczałt	3,20
Dailiport, kaps. o przedl. uwalnianiu twarde, 1 mg	30 szt.	07613421037000	74,52	78,25	91,71	91,71	ryczałt	3,20
Dailiport, kaps. o przedl. uwalnianiu twarde, 2 mg	30 szt.	07613421037048	149,04	156,49	173,95	173,95	ryczałt	3,20
Dailiport, kaps. o przedl. uwalnianiu twarde, 3 mg	30 szt.	07613421037031	223,56	234,74	254,69	254,69	ryczałt	3,20
Dailiport, kaps. o przedl. uwalnianiu twarde, 5 mg	30 szt.	07613421037017	372,60	391,23	416,14	416,14	ryczałt	3,20
Envarsus, tabl. o przedl. uwalnianiu, 0,75 mg	30 szt.	05909991192709	102,39	107,51	121,33	120,79	ryczałt	3,74
Envarsus, tabl. o przedl. uwalnianiu, 1 mg	30 szt.	05909991192730	139,22	146,18	161,77	161,06	ryczałt	3,91
Envarsus, tabl. o przedl. uwalnianiu, 1 mg	90 szt.	05909991192754	438,43	460,35	483,49	483,17	ryczałt	3,52
Envarsus, tabl. o przedl. uwalnianiu, 4 mg	30 szt.	05909991192761	577,03	605,88	632,56	632,56	ryczałt	3,66
Prograf, kaps. twarde, 0,5 mg	30 szt.	05909991148713	44,87	47,11	56,57	56,37	ryczałt	3,40
Prograf, kaps. twarde, 1 mg	30 szt.	05909990447213	94,55	99,28	112,74	112,74	ryczałt	3,20
Prograf, kaps. twarde, 5 mg	30 szt.	05909990447312	513,18	538,84	563,75	563,70	ryczałt	3,25

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

Tabela 13. Produkty lecznicze zawierające substancje czynną sirolimus refundowane w ocenianego wskazania zgodnie z obwieszczeniem MZ z dnia 21 lutego 2022 r.

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Kod EAN	UCZ [zł]	CHB [zł]	CD [zł]	WLF [zł]	PO	WDS [zł]
135.1, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - leki immunosupresyjne - sirolimus								
Rapamune, tabl. draż., 1 mg	30 szt.	05909990985210	456,40	479,22	503,70	503,70	ryczałt	3,20
Rapamune, roztwór doustny, 1 mg/ml	60 ml	05909990893645	912,82	958,46	994,92	994,92	ryczałt	3,20

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

5.2. Strategia wyszukiwania publikacji

Tabela 14. Strategia wyszukiwania w bazie Medline (data ostatniego wyszukiwania: 28.02.2022 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	cell transplantation[MeSH Terms]	108,777
#2	Tissue Transplantation[MeSH Terms]	197,017
#3	Corneal Transplantation[MeSH Terms]	16,564
#4	Hand Transplantation[MeSH Terms]	454
#5	Vascularized Composite Allotransplantation[MeSH Terms]	1,293
#6	arm[tiab] or limb[tiab] or extremity[tiab]	324,510
#7	transplantation[tiab] OR transplant*[tiab] or graft*[tiab]	761,775
#8	#6 and #7	16,744
#9	cornea*[tiab]	102,912
#10	#7 and #9	13,913
#11	Keratoplasty*[tiab]	12,574
#12	#10 or #11	20,974
#13	tissue*[tiab]	2,026,553
#14	#7 and #13	105,700
#15	cell*[tiab]	5,672,630
#16	#7 and #15	254,743
#17	#1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #8 or #12 or #14 or #16	503,086
#18	Azathioprine[MeSH Terms]	15,055
#19	Azathioprine[tiab] or Imurel[tiab] or Imuran[tiab] or Immuran[tiab] or Azathioprine Sodium[tiab] or Azathioprine Sulfate[tiab]	16,554
#20	#18 or #19	24,084
#21	Mycophenolic Acid[MeSH Terms]	8,574
#22	Mycophenolic Acid[tiab] or Mycophenolate Mofetil[tiab] or Cellcept[tiab] or Mycophenolate Sodium[tiab] or Myfortic[tiab] or RS 61443[tiab] or RS61443[tiab]	12,887
#23	#21 or #22	14,745
#24	Everolimus[MeSH Terms]	5,291
#25	Everolimus[tiab] or SDZ RAD[tiab] or RAD 001[tiab] or RAD001[tiab] or Certican[tiab] or Afinitor[tiab]	7,575
#26	#24 or #25	8,376
#27	Sirolimus[MeSH Terms]	21,817
#28	Sirolimus[tiab] or Rapamycin[tiab] or Rapamune[tiab] or i 2190A[tiab] or AY 22989[tiab]	40,467
#29	#27 or #28	47,024
#30	Tacrolimus[MeSH Terms]	17,019
#31	Tacrolimus[tiab] or Prograf*[tiab] or FR 900506[tiab] or Anhydrous Tacrolimus[tiab] or FK 506[tiab]	19,475
#32	#30 or #31	24,817
#33	#20 or #23 or #26 or #29 or #32	100,284
#34	#17 and #33	14,254
#35	"randomized controlled trial"[pt] OR "randomized controlled trials as topic"[mh] OR "random allocation"[mh] OR "double-blind method"[mh] OR "single-blind method"[mh] OR random*[tw] OR "Placebos"[Mesh] OR placebo[tiab] OR ((singl*[tw] OR doubl*[tw] OR trebl*[tw] OR tripl*[tw]) AND (mask*[tw] OR blind*[tw] OR dumm*[tw]))	1,657,572
#36	#34 and #35	1,411

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#37	#34 and #35 from 2019/3/29 - 3000/12/12	164

Tabela 15. Strategia wyszukiwania w bazie Embase (data ostatniego wyszukiwania: 28.02.2022 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	exp cell transplantation/	195158
#2	exp tissue transplantation/	544881
#3	exp cornea transplantation/	11564
#4	exp hand transplantation/	357
#5	exp vascularized composite allotransplantation/	1579
#6	(arm or limb or externity).ti,ab,kw.	463622
#7	(transplantation or transplant* or graft*).ti,ab,kw.	1056375
#8	6 and 7	26743
#9	cornea*.ti,ab,kw.	119429
#10	7 and 9	15908
#11	keratoplasty*.ti,ab,kw.	13802
#12	10 or 11	23581
#13	tissue*.ti,ab,kw.	2537177
#14	7 and 13	142174
#15	cell*.ti,ab,kw.	6950860
#16	7 and 15	396567
#17	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 8 or 10 or 12 or 14 or 16	811469
#18	exp azathioprine/	99954
#19	(Azathioprine or Imurel or Imuran or Immuran or Azathioprine Sodium or Azathioprine Sulfate).ti,ab,kw.	29235
#20	18 or 19	102825
#21	exp mycophenolic acid/	21054
#22	(Mycophenolic Acid or Mycophenolate Mofetil or Cellcept or Mycophenolate Sodium or Myfortic or RS 61443 or RS61443).ti,ab,kw.	24746
#23	21 or 22	39830
#24	exp everolimus/	29832
#25	(Everolimus or SDZ RAD or "RAD 001" or RAD001 or Certican or Afinitor).ti,ab,kw.	17200
#26	24 or 25	31868
#27	exp rapamycin/	57672
#28	(Sirolimus or Rapamycin or Rapamune or i 2190A or AY 22989).ti,ab,kw.	56700
#29	27 or 28	80783
#30	exp tacrolimus/	88643
#31	(Tacrolimus or Prograf* or FR 900506 or Anhydrous Tacrolimus or FK 506).ti,ab,kw.	38760
#32	30 or 31	91008
#33	20 or 23 or 26 or 29 or 32	274202
#34	17 and 33	41334
#35	(Randomized Controlled Trial or Controlled Clinical Trial or Pragmatic Clinical Trial or Equivalence Trial or Clinical Trial	0
#36	Randomized Controlled Trial/	697420
#37	exp Randomized Controlled Trials as Topic/	221276

Nr wyszukiwani a	Kwerenda	Liczba rekordów
#38	Randomized Controlled Trial (topic)/	221181
#39	Controlled Clinical Trial/	465090
#40	exp Controlled Clinical Trials as Topic/	229740
#41	Controlled Clinical Trial (topic)/	12196
#42	Randomization/	93131
#43	Random Allocation/	89312
#44	Double-Blind Method/	168267
#45	Double Blind Procedure/	192646
#46	Double-Blind Studies/	151597
#47	Single-Blind Method/	43309
#48	Single Blind Procedure/	45313
#49	Single-Blind Studies/	45313
#50	Placebos/	321540
#51	Placebo/	377293
#52	Control Groups/	109825
#53	Control Group/	109825
#54	(random* or sham or placebo*).ti,ab,hw,kf,kw.	2303597
#55	((singl* or doubl*) adj (blind* or dumm* or mask*)).ti,ab,hw,kf,kw.	334528
#56	((tripl* or trebl*) adj (blind* or dumm* or mask*)).ti,ab,hw,kf,kw.	1730
#57	(control* adj3 (study or studies or trial* or group*)).ti,ab,hw,kf,kw.	1551271
#58	(Nonrandom* or non random* or non-random* or quasi-random* or quasirandom*).ti,ab,hw,kf,kw.	62848
#59	allocated.ti,ab,hw.	97499
#60	((open label or open-label) adj5 (study or studies or trial*)).ti,ab,hw,kf,kw.	75611
#61	((equivalence or superiority or non-inferiority or noninferiority) adj3 (study or studies or trial*)).ti,ab,hw,kf,kw.	15215
#62	(pragmatic study or pragmatic studies).ti,ab,hw,kf,kw.	755
#63	((pragmatic or practical) adj3 trial*).ti,ab,hw,kf,kw.	7066
#64	((quasiexperimental or quasi-experimental) adj3 (study or studies or trial*)).ti,ab,hw,kf,kw.	16106
#65	(phase adj3 (III or "3") adj3 (study or studies or trial*)).ti,hw,kf,kw.	109985
#66	or/35-65	3419773
#67	34 and 66	6136
#68	limit 67 to yr="2019 -Current"	905
#69	limit 68 to (article-in-press status or embase status or in-process status)	549

Tabela 16. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane (data ostatniego wyszukiwania: 28.02.2022 r.)

Nr wyszukiwani a	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	MeSH descriptor: [Cell Transplantation] explode all trees	2297
#2	MeSH descriptor: [Tissue Transplantation] explode all trees	4519
#3	MeSH descriptor: [Corneal Transplantation] explode all trees	319
#4	MeSH descriptor: [Hand Transplantation] explode all trees	0
#5	MeSH descriptor: [Vascularized Composite Allotransplantation] explode all trees	4

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#6	(arm or limb or extremity):ti,ab,kw	126327
#7	(transplantation OR transplant* or graft*):ti,ab,kw	59527
#8	#6 and #7	5627
#9	cornea*:ti,ab,kw	9514
#10	#7 and #9	923
#11	Keratoplasty*:ti,ab,kw	688
#12	#10 or #11	1241
#13	tissue*:ti,ab,kw	111381
#14	#7 and #13	9728
#15	cell*:ti,ab,kw	156772
#16	#7 and #15	17738
#17	#1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #8 or #12 or #14 or #16	29510
#18	MeSH descriptor: [Azathioprine] explode all trees	1248
#19	(Azathioprine or Imurel or Imuran or Immuran or Azathioprine Sodium or Azathioprine Sulfate):ti,ab,kw	3370
#20	#18 or #19	3370
#21	MeSH descriptor: [Mycophenolic Acid] explode all trees	1435
#22	(Mycophenolic Acid or Mycophenolate Mofetil or Cellcept or Mycophenolate Sodium or Myfortic or RS 61443 or RS61443):ti,ab,kw	4264
#23	#21 or #22	4264
#24	MeSH descriptor: [Everolimus] explode all trees	1605
#25	(Everolimus or SDZ RAD or RAD 001 or RAD001 or Certican or Afinitor):ti,ab,kw	4522
#26	#24 or #25	4522
#27	MeSH descriptor: [Sirolimus] explode all trees	2689
#28	(Sirolimus or Rapamycin or Rapamune or i 2190A or AY 22989):ti,ab,kw	4897
#29	#27 or #28	5196
#30	MeSH descriptor: [Tacrolimus] explode all trees	2094
#31	(Tacrolimus or Prograf* or FR 900506 or Anhydrous Tacrolimus or FK 506):ti,ab,kw	5425
#32	#30 or #31	5425
#33	#20 or #23 or #26 or #29 or #32	16198
#34	#17 and #33	3052
#35	#34 with Cochrane Library publication date from Mar 2019 to present, in Cochrane Reviews (Word variations have been searched)	1