



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

**Kwas mykofenolowy, azatiopryna,
ewerolimus, takrolimus, syrolimus**
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 na potrzeby oceny zasadności finansowania
leków zawierających daną substancję czynną
we wskazaniach innych niż wymienione
w Charakterystyce Produktu Leczniczego

Opracowanie nr: OT.422.1.63.2024

(Aneks do opracowania nr: OT.4220.10.2022)

Data ukończenia: 31 grudnia 2024 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 2022 r., poz. 902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233), art. 35 ust. 4a - 4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.) i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2024 r., poz. 930 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 2022 r., poz. 902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233) i , art. 35 ust. 4a - 4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.) i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2024 r., poz. 930 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 szarym** 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 2022 r., poz. 902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233) i , art. 35 ust. 4a - 4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.) i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2024 r., poz. 930 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: dane osobowe.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) 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: osoba fizyczna

Wykaz wybranych skrótów

AEs	Zdarzenia niepożądane (ang. <i>adverse events</i>)
Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
ICD-10	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych ICD-10 (ang. <i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems version 10</i>)
Lek	Produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. 2024 poz. 686)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
PLA	placebo
Technologia	Technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
Ustawa o świadczeniach	Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2024 r., poz. 146.)
Ustawa o refundacji	ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.)

Spis treści

1. Przedmiot i historia zlecenia	5
2. Rekomendacje kliniczne	6
3. Wskazanie dowodów naukowych	9
3.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych	9
3.2. Opis badań włączonych do przeglądu	9
3.3. Wyniki badań włączonych do przeglądu	12
4. Źródła.....	35
5. Załączniki.....	36
Zał. 1. Wykaz leków zawierających substancję czynne ze środków publicznych w ramach ocenianego wskazania – obwieszczenie MZ z dnia 18 grudnia 2024 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 stycznia 2025 r. (dostęp: 27.12.2024 r.	36
Zał. 2. Strategie wyszukiwania	43

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. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.) niniejsze opracowanie stanowi aneks do opracowania nr OT.4220.10.2022. Na podstawie ww. opracowania wydano pozytywne Opinie Rady Przejrzystości nr 33/2022, 34/2022, 35/2022, 36/2022 i 37/2022 z dnia 7 marca 2022 roku, 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.

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 6 grudnia 2024 r. przeprowadzono wyszukiwanie, którego celem było zaktualizowanie informacji o wytycznych praktyki klinicznej opisanych w opracowaniu AOTMiT z 2022 roku.

W celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej opublikowanych od 1 stycznia 2022 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/>.
 - Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) <https://kdigo.org/guidelines/transplant-recipient/>

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 2 rekomendacje kliniczne. Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 1. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

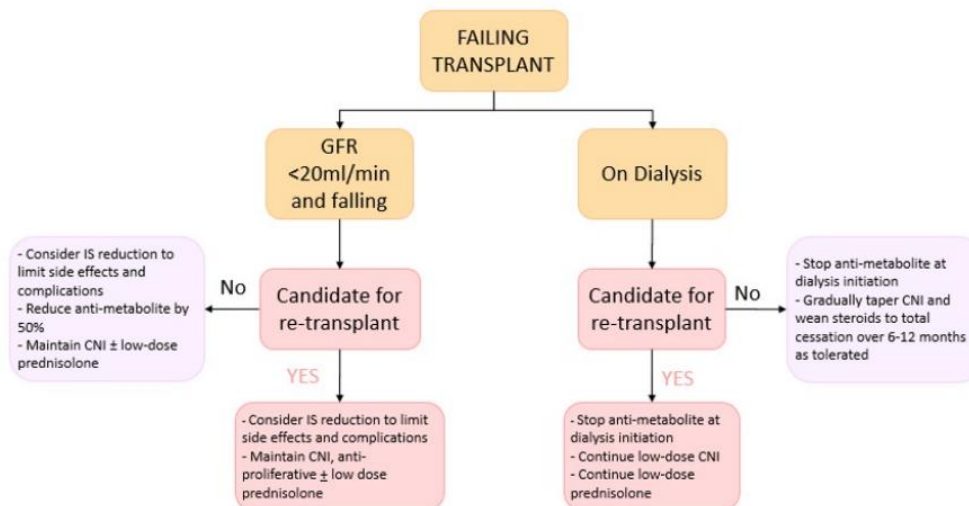
Organizacja, rok (kraj/region)	Opis zaleceń klinicznych
<p style="text-align: center;">Polskie Towarzystwo Transplantologiczne 2021/2022 (Polska)</p>	<p><u>Wytyczne przedstawione w publikacji pokrywają się z dokumentem uwzględnionym w raporcie za rok 2021. w związku z czym przytoczono treść przedstawioną w poprzednim raporcie</u></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 zaostżone 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 (...) 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 królcza immunoglobulina przeciw ludzkim tymocytom (tymoglobulina, ATG), rzadziej alemtuzumab (23%). Spośród przeciwciał niedeplecyjnych stosowane jest bazyliksymab (23%). Jeden ośrodek w Chinach zastosował cyklofosamid 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><u>Konflikt interesów:</u> nie podano <u>Źródło finansowania:</u> nie podano <u>Siła zaleceń i jakość dowodów naukowych:</u> nie podano</p>
<p>BTS 2023 (Brytyjskie)</p>	<p>Dokument dotyczy brytyjskich wytycznych terapii immunosupresyjnej u chorych z nieudanym przeszczepem nerki</p> <p>Rekomenduje się:</p> <ul style="list-style-type: none"> • W przypadku istotnej utraty czynności nerek - eGFR < 20ml/min./1.73m² i zmniejszający się) oraz z możliwością transplantacji – leczenie immunosupresyjne należy kontynuować celem zachowania funkcjonowania nerki i redukcji ryzyka odrzucenia przeszczepu (1C); • Jeżeli doszło do niewydolności organu (powrót do dializoterapii) oraz z możliwością transplantacji – leczenie immunosupresyjne należy kontynuować w zredukowanych dawkach w celu ograniczenia komplikacji związanych z leczeniem immunologicznym (1C); • Jeżeli doszło do niewydolności organu (powrót do dializoterapii) bez możliwości ponownej transplantacji – leczenie immunosupresyjne należy stopniowo zakończyć (1C); • U chorych z możliwością ponownej transplantacji należy monitorować przeciwciała HLA co 3 miesiące (1D); • U chorych ze zmniejszonym lub przerwaniem dawkowaniem immunosupresantów należy wprowadzić leczenie w kierunku zespołu nietolerancji przeszczepu (1D); • W przypadku wystąpienia zespołu nietolerancji przeszczepu należy zastosować terapię sterydową (1C)

Zaleca się:

- W przypadku istotnej utraty czynności nerek - eGFR < 20ml/min./1.73m² i zmniejszający się) oraz bez możliwości ponownej transplantacji – leczenie immunosupresyjne należy kontynuować w zredukowanych dawkach (brak oceny);
- W przypadku, gdy stan zapalny nie ulega zahamowaniu pomimo zastosowania sterydoterapii należy rozważyć nefrektomię organu (2D);
- Należy rozważyć redukcję dawek leków immunosupresyjnych u chorych po nefrektomii niewydolnego organu.

Postępowanie określono następującym schematem:



Rysunek 1. Diagram postępowania (BTS 2023)

Siła zaleceń i jakość dowodów:

1 – zalecenie silne, 2 – zalecenie słabe, niepewny balans szans i ryzyk zastosowania zalecenia

A – dowody pochodzące z dobrych metodycznie badań RCT lub innych źródeł o jednoznacznym kierunku;

B – dowody pochodzące z badań RCT o niskiej ocenie jakości, niespójności wyników, raportujących istotne ograniczenia lub inne źródła o odpowiedniej sile dowodowej;

C – dowody niskiej jakości z badań obserwacyjnych lub badań kontrolowanych z licznymi ograniczeniami;

D – dowody kazuistyczne lub opinie ekspertów

Konflikt interesów:

Nie zadeklarowano.

Skróty: CNI- inhibitor kalcyneury, ATG- globulina anty-tymocytowa, VCA- alloprzeszczerpy 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.

Wytyczne brytyjskie wskazują na zasadność kontynuowania terapii immunosupresyjnej podstawowymi schematami u chorych z możliwością ponownej transplantacji nerki – w przypadku braku takiej możliwości należy zmniejszyć dawki leków immunomodulujących lub całkowicie przerwać terapię (w przypadku chorych dializowanych).

Nie odnaleziono żadnych wytycznych dotyczących terapii immunosupresyjnej po przeszczepie rogówki. Odnaleziono publikację, w której stosowano leczenie miejscowe takrolimusem (Qi 2022).

3. Wskazanie dowodów naukowych

3.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych

Analitycy Agencji przeprowadzili aktualizację przeglądu systematycznego przeprowadzonego w 2022 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 05.12.2024 r. w bazach medycznych MEDLINE (via Pubmed), EMBASE oraz Cochrane Library. Jako datę odcięcia przyjęto dzień 01.01.2022 r., tj. do aneksu włączano badania opublikowane po dacie wyszukiwania przeprowadzonego w opracowaniu OT.4220.10.2022.

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, syrolimus;

Komparator: bez ograniczeń.

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

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

Inne: publikacje w języku angielskim i polskim.

Przeprowadzoną strategię wyszukiwania, schemat PRISMA oraz publikacje odrzucone przedstawiono w załącznikach nr 2-4 do niniejszego opracowania.

3.2. Opis badań włączonych do przeglądu

W ramach aktualizacji wyszukiwania odnaleziono 15 publikacji spełniające kryteria włączenia do przeglądu, w tym:

- Takrolimus: Åberg 2024, Bader 2024, Hamilton 2023, Iqbal 2023, Shimazaki 2024, Wegener 2023;
- Syrolimus: Asleh 2022, Iqbal 2023;
- Ewerolimus: Bollano 2024, Cholongitas 2023, Gómez-Bravo 2022, Kaminski 2022, Nashan 2022, Richardson 2024, Saliba 2022, Tanaka 2023, Wegener 2023.
- Kwas mykofenolowy: Kaminski 2022

Nie odnaleziono nowych publikacji dla azatiopryny.

W poniższej tabeli przedstawiono skrótowo charakterystykę badań

Tabela 2. Zestawienie charakterystyki badań włączonych do analizy (opracowanie Agencji)

Badanie	Metodyka	Wskazanie i populacja	Punkty końcowe
Åberg 2024 <u>Źródło finansowania:</u> Academy of Finland Sigrid Jusélius Foundation, Medicinska Understödsföreningen Liv & Hälsa, Mary and Georg Ehrnrooth Foundation Helsinki University	<u>Typ badania:</u> Retrospektywne badanie obserwacyjne w oparciu o dane z rejestrów ELTR (prospektywny rejestr z 32 krajów europejskich – 174 podmioty) i SRTR (ogólny, amerykański rejestr) z lat 2020-2020 z dopasowaniem populacji (PSM) <u>Interwencja:</u> <ul style="list-style-type: none"> • Takrolimus • Cyklosporyna 	<u>Wskazanie:</u> Chorzy po przeszczepieniu wątroby z pierwotnym stwardniającym zapaleniem dróg żółciowych <u>Liczba pacjentów:</u> Po dopasowaniu charakterystyk: Takrolimus: 1 197 Cyklosporyna: 399	<u>Pierwszorzędowe:</u> <ul style="list-style-type: none"> • Czas od przeszczepu wątroby do zgonu; • Czas do odrzucenia przeszczepu; <u>Pozostałe:</u> <ul style="list-style-type: none"> • Współczynnik odrzuconych przeszczepień; • Liczba zgonów z przyczyną; • Współczynnik ponownej transplantacji wątroby.
Asleh 2022 <u>Źródło finansowania:</u> Brak zewnętrznego finansowania	<u>Typ badania:</u> Retrospektywne badanie obserwacyjne w oparciu o dane z 2 szpitali Mayo Clinic. <u>Interwencja:</u>	<u>Wskazanie:</u> Chorzy po przeszczepieniu serca z potransplantacyjną	<u>Pierwszorzędowe:</u> Wystąpienie PTLD po przeszczepieniu serca <u>Pozostałe:</u>

	<ul style="list-style-type: none"> Syrolimus w dawkach pozwalających na osiągnięcie stałego poziomu w osoczu w zakresie 10-14 ng/mL Inhibitor kalcyneuryny (cyklosporyna a lub takrolimus) 	<p>chorobą limfoproliferacyjną (PTLD)</p> <p><u>Liczba pacjentów:</u> 590</p>	
<p>Bader 2024</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> National Institutes of Health National Heart, Lung, and Blood Institute, Orca Sponsored Research Agreement, Amy Manesevit, National Cancer Institute</p>	<p><u>Typ badania:</u> Prospektywne, otwarte badanie fazy 2, w którym badano stosowanie komórek T-regulowanych CD3+ (Tregs)</p> <p><u>Interwencja:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Takrolimus Brak dodatkowej immunosupresji 	<p><u>Wskazanie:</u> Pacjenci po przeszczepieniu alloHSCT z powodu ostrej białaczki szpikowej.</p> <p><u>Liczba pacjentów:</u> 24</p>	<p><u>Pierwszorzędowe:</u> Wystąpienie GVHD</p> <p><u>Pozostałe:</u></p>
<p>Bollano 2024</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Novartis Rząd Szwecji</p>	<p><u>Typ badania:</u> Prospektywne, otwarte badanie kontrolowane z grupą równoległą w 5 klinikach transplantologicznych (Dania, Szwecja, Norwegia)</p> <p><u>Interwencja:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Ewerolimus po 7-11 tyg. od przeszczepu Cyklosporyna 	<p><u>Wskazanie:</u> Pacjenci po przeszczepieniu serca</p> <p><u>Liczba pacjentów:</u> 115, w tym ITT:78, PP-50</p>	<p><u>Pierwszorzędowe:</u> Wydolność nerek (eGFR)</p> <p><u>Pozostałe:</u> Czas do zgonu z dowolnej przyczyny; Punkt złożony – wystąpienie zgonu, ponowny przeszczep serca, zawał serca, przeszskórna interwencja wieńcowa (PCI), dializoterapia, przeszczep nerki lub stwierdzenie nowotworu.</p>
<p>Cholongitas 2023</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Brak informacji</p>	<p><u>Typ badania:</u> Przegląd systematyczny badań z okresu 2010-2022</p> <p><u>Interwencja:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Ewerolimus Inhibitory kalcyneuryny (CNI) 	<p><u>Wskazanie:</u> Pacjenci po przeszczepieniu wątroby z ryzykiem nowotworu wątrobowokomórkowego</p> <p><u>Liczba pacjentów:</u> 1006</p>	<ul style="list-style-type: none"> Ostre odrzucenie przeszczepu Ryzyko wystąpienie nowotworu wątrobowokomórkowego Ryzyko wystąpienia zakrzepicy tętnicy wątrobowej
<p>Gómez-Bravo 2022</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Novartis Farmaceutica S.A. Spain.</p>	<p><u>Typ badania:</u> Prospektywne, otwarte, kontrolowane badanie randomizowane fazy 3b w 20 klinikach w Hiszpanii. Chorych włączano od grudnia 2013 r. do lutego 2016 r.</p> <p><u>Interwencja:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Ewerolimus + takrolimus w zmniejszonej dawce (EVE+rTAC) Mykofenolan mofetylu + takrolimus (MMF+TAC) 	<p><u>Wskazanie:</u> Pacjenci po przeszczepieniu wątroby <i>de novo</i> po miesiącu od transplantacji</p> <p><u>Liczba pacjentów:</u> 217</p>	<p><u>Pierwszorzędowe:</u> Wydolność nerek od 4. do 52. tyg. badania</p> <p><u>Pozostałe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Występowanie, czas do odrzucenia przeszczepu, zgon, zdarzenia niepożądane
<p>Hamilton 2023</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Nie raportowano</p>	<p><u>Typ badania:</u> Prospektywne, otwarte, randomizowane badanie kliniczne fazy 3 w jednym ośrodku</p> <p><u>Interwencja:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Takrolimus+metotreksat (full-MTX) Takrolimus+niskodawkowy metotreksat + mykofenolan mofetylu 	<p><u>Wskazanie:</u> Chorzy z ostrą białaczką szpikową, zespołem mielodysplastycznym, przewlekłą białaczką szpikową, chłoniakiem nie-Hodgkina, chłoniakiem Hodgkina lub szpiczakiem mnogim kwalifikujący się do pierwszego alloHSCT</p> <p><u>Liczba pacjentów:</u> 96</p>	<p><u>Występowanie:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ostrego GVHD ciężkiego zapalenia śluzówek jamy ustnej; Czas do wszczepienia <p>Przeżycie całkowite, Przeżycie wolne od GVHD</p>
<p>Iqbal 2023</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Brak zewnętrznego finansowania</p>	<p><u>Typ badania:</u> Jednoośrodkowe, retrospektywne badanie nierandomizowane (schemat wybierany przez lekarza)</p> <p><u>Interwencja:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> cyklofosfamid + syrolimus (PTC+SYR) Takrolimus+metotreksat (TAC+MTX) 	<p><u>Wskazanie:</u> Chorzy po allo-HSCT z powodu nowotworów krwi</p> <p><u>Liczba pacjentów:</u> 116, w tym: PTC+SYR: 29 TAC+MTX: 87</p>	<p><u>Pierwszorzędowe:</u> Skumulowana liczba wystąpień ostrego GVHD</p> <p><u>Pozostałe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Normalizacja neutrofilii i płytek krwi Współczynnik nawrotów; Czas wolny od wystąpienia GVHD, Przeżycie całkowite; Przeżycie wolne od nawrotu;

			<ul style="list-style-type: none"> • Zakażenia; • Czas do przerwania immunosupresji
Kaminski 2022 <u>Źródło finansowania:</u> Novartis	<u>Typ badania:</u> Wieloośrodkowe, otwarte, randomizowane badanie kontrolowane fazy 4. Pacjentów włączano między 05.2014 r. a 11.2017 r. <u>Interwencja:</u> <ul style="list-style-type: none"> • Ewerolimus+cyklosporyna (EVE+CsA) • Kwas mykofenolowy+cyklosporyna (MPA+CsA) 	<u>Wskazanie:</u> Pacjenci po transplantacji nerki narażeni na zakażenie cytomegalowirusem (CMV) <u>Liczba pacjentów:</u> 174, w tym: EVE+CsA – 87 MPA+CsA – 87	<u>Pierwszorządowe:</u> Kompozytowy – obecność DNA CMV, włączenie terapii przeciw CMV, utrata transplantu, zgon lub przerwanie badania przed 6. miesiącem od przeszczepu. <u>Pozostałe:</u> <ul style="list-style-type: none"> • Ilość wirusa w próbkach, • Współczynnik chorych z CMV, • Niepowodzenie leczenia CMV • Występowanie mutacji UL97/UL54 po 12 mies. terapii,
Nashan 2022 <u>Źródło finansowania:</u> Novartis Pharma GmbH	<u>Typ badania:</u> Wieloośrodkowe, otwarte, randomizowane badanie kontrolowane przeprowadzone w 15 klinikach transplantacyjnych w Niemczech między 2012 r. a 2017 r. <u>Interwencja:</u> Indukujące – mykofenolan mofetylu+takrolimus+kortykosteroidy (MMF+TAC+GKS) <ul style="list-style-type: none"> • Ewerolimus do stężenia w osoczu 3-8 ng/mL+niska dawka takrolimusu (stężenie w osoczu<5 ng/mL) (EVE+rTAC) • Takrolimus w standardowej dawce (stężenie w osoczu 6-10 ng/mL) (sTAC) 	<u>Wskazanie:</u> Pacjenci po transplantacji wątroby <u>Liczba pacjentów:</u> FAS: 333, w tym: EVE+rTAC: 169 sTAC: 164 PP: 211, w tym: EVE+rTAC: 110 sTAC: 101	<u>Pierwszorządowe:</u> Wydolność nerek mierzona eGFR <u>Pozostałe:</u> Kompozytowy – utrata transplantu, zgon, ostre odrzucenie transplantu; bezpieczeństwo
Richardson 2024 <u>Źródło finansowania:</u> Novartis	<u>Typ badania:</u> Badanie kliniczne fazy 2 <u>Interwencja:</u> Ewerolimus od dnia 5. do 100. po transplantacji + cyklofosfamid pooperacyjnie (PTC)	<u>Wskazanie:</u> Pacjenci po allo-HSCT z powodu szpiczka mnogiego lub chłoniaków – Hodgkina lub nie-Hodgkina <u>Liczba pacjentów:</u> 19	<u>Pierwszorządowe:</u> Wystąpienie ostrego GVHD do 100 dni od allo-HSCT <u>Pozostałe:</u> Przeżycie całkowite; Czas wolny od nawrotu (RFS); Czas do zgonu bez nawrotu; Czas bez GVHD i nawrotu (GRFS)
Saliba 2022 (CARTITUDE) <u>Źródło finansowania:</u> Novartis Pharma	<u>Typ badania:</u> Prospektywne, wieloośrodkowe badanie obserwacyjne przeprowadzone w 13 klinikach we Francji. <u>Interwencja:</u> Kontynuacja immunosupresji z badania SIMCER, tj: <ul style="list-style-type: none"> • Ewerolimus (EVE) • Takrolimus (TAC) W możliwym skojarzeniu z kwasem mykofenolowym (MPA) i/lub kortykosteroidami (GKS)	<u>Wskazanie:</u> Pacjenci po transplantacji wątroby, którzy brali udział w badaniu klinicznym SIMCER <u>Liczba pacjentów:</u> 143, w tym: TAC: 78; EVE: 65	<u>Pierwszorządowe:</u> Wydolność nerek mierzona aMDRD (eGFR) <u>Pozostałe:</u> Bezpieczeństwo, MACE, wystąpienie nowych nowotworów, funkcjonowanie nerek, czas do niepowodzenia terapii.
Shimazaki 2024 <u>Źródło finansowania:</u> Senju Pharmaceutical Co., Ltd.	<u>Typ badania:</u> Randomizowane badanie kontrolowane z pojedynczym zaślepieniem przeprowadzone w jednym ośrodku w Japonii trwające 52 tyg. (między 11.2017 r. a 02.2021 r.) <u>Interwencja:</u> <ul style="list-style-type: none"> • Takrolimus (TAC) w postaci kropeł 0,1% • Sztuczne łzy (TA) + jako terapia dodatkowa betametazon w kroplach (przez 13 tyg.) oraz fluorometylon w kroplach (od 13. do 52. tyg.)	<u>Wskazanie:</u> Pacjenci z zaćmą, kwalifikujący się do przeszczepu rogówki <u>Liczba pacjentów:</u> 25, w tym: TAC: 12; TA: 13	<u>Pierwszorządowe:</u> Odrzucenie przeszczepu <u>Pozostałe:</u> <ul style="list-style-type: none"> • Przetrawianie transplantu; • Najlepszy wynik BSCVA, ECD; • bezpieczeństwo
Tanaka 2023 <u>Źródło finansowania:</u>	<u>Typ badania:</u> Prospektywne randomizowane badanie w jednym ośrodku w Japonii	<u>Wskazanie:</u> Pacjenci po 3 miesiącach	<ul style="list-style-type: none"> • Obecność komórek T skierowanych przeciw transplantowi,

JSPS AMED	KAKENHI,	<u>Interwencja:</u> <ul style="list-style-type: none"> • ewerolimus + cyklosporyna w niskiej dawce (EVE+ICsA); • cyklosporyna w standardowej dawce (sCsA) 	przeszczepu nerki, którzy stosowali CsA, mykofenolan mofetylu i metyloprednizolon a także bazyliksymab i rytuksymab w okresie okołoperacyjnym <u>Liczba pacjentów:</u> 43, w tym: EVE: 21, Komparator: 22	<ul style="list-style-type: none"> • Funkcjonowanie transplantu; • bezpieczeństwo
Wegener 2023 <u>Źródło finansowania:</u> Nie zadeklarowano konfliktu finansowego	<u>Typ badania:</u> Kohortowe badanie obserwacyjne z historyczną grupą kontrolną w pojedynczym ośrodku (Dania) leczonych schematem trójlekowym (TDG) między 2018 a 2021 r. i grupą kontrolną (CG) leczoną między 2014 a 2017 r. <u>Interwencja:</u> <ul style="list-style-type: none"> • TDG - Cyklosporyna (od dnia -3 do +96 i redukcja do +150) +mykofenolan mofetylu (od 0 do +40)+syrolimus (od -3 do +150 i redukcja do +180); • CG - Takrolimus (od dnia -3 do +100 i redukcja do +180 i mykofenolan mofetylu (od 0 do +40 i redukcja do +96) 	<u>Wskaźnik:</u> Profilaktyka GVHD po allo-HSCT od HLA-dopasowanego dawcy niespokrewnionego bez mieloablacji <u>Liczba pacjentów:</u> 264, w tym: TDG: 137 CG: 127	<ul style="list-style-type: none"> • Skumulowana częstość wystąpienia ostrego GVHD stopnia 2-4, • Wystąpienie przewlekłego GVHD; • Nawrót choroby; • Zgon bez nawrotu (NRM) • Przeżycie całkowite (OS) • Wystąpienia cytomegalowirusa (CMV) i zakażeń grzybiczych 	
<u>Skróty:</u> ELTR – European Liver Transplant Registry, SRTR – Scientific Registry of Transplant Recipients, PSM – ang. <i>propensity-score matching</i> , BSCVA – ang. <i>best spectacle-corrective visual acuity</i> , ECS - ang. <i>corneal endothelial cell density</i> , AT – sztuczne łzy (ang. <i>artificial tears</i>) OS – przeżycie całkowite, NMR – zgon bez nawrotu choroby (ang. <i>non-relapse mortality</i>), GVHD – ang. graft vs host disease, HSCT – przeszczep macierzystych komórek krwiotwórczych (ang. <i>hematopoietic stem cell transplantation</i>), CsA – cyklosporyna, EVE – ewerolimus, SYR – sirolimus, TAC – tacrolimus, MMF – mykofenolan mofetylu, MPA – kwas mykofenolowy, CNI – inhibitor kalcyneuryny, RFS – czas wolny od nawrotu (ang. <i>relapse-free survival</i>) CMV - cytomegalowirus				

3.3. Wyniki badań włączonych do przeglądu

Przeszczep wątroby

Åberg 2024

W tabeli przedstawiono charakterystykę populacji uwzględnionej w badaniu.

W okresie obserwacji stwierdzono zmianę leczenia z cyklosporyny (CsA) na takrolimus (TAC) u 28,1% chorych, zmianę odwrotną stwierdzono u 5,7% chorych. W okresie obserwacji o medianie 7,4 lat (IQR: 2,3-12,8 lat) stwierdzono 480 zgonów (30%) oraz 231 (14%) powtórnych transplantacji wątroby. W ramieniu TAC stwierdzono 338 (28%) zgonów i 169 (14%) ponownych transplantacji, natomiast w ramieniu CsA – 142 (36%) zgonów oraz 62 (16%) ponownych transplantacji. Wyniki przedstawiono na wykresach Kaplana-Meiera.

Oszacowane ryzyko względne zgonu lub odrzucenia przeszczepu po 3 latach od zdarzenia pierwotnego przeszczepienia dla TAC vs CsA wyniosło HR=0,72 (0,60;0,85).

Wnioski autorów – włączenie takrolimusu w początkowej fazie leczenia po transplantacji wątroby wiązało się z lepszymi współczynnikami przeżycia i zachowania funkcjonowania narządu w porównaniu z cyklosporyną.

Table 1. Characteristics of cyclosporine- and tacrolimus-treated patients after propensity score matching.

	Cyclosporine		Tacrolimus		SMD***	p value
	n	%	n	%		
Patients	399		1,197			
ELTR	181	45.4	543	45.4	0.000	1.000
SRTR	218	54.6	654	54.6	0.000	
Year of LT					0.000	
2000-2002	77	19.3	231	19.3		1.000
2003-2005	101	25.3	303	25.3		
2006-2008	79	19.8	237	19.8		
2009-2011	62	15.5	186	15.5		
2012-2014	34	8.5	102	8.5		
2015-2017	23	5.8	69	5.8		
2018-2020	23	5.8	69	5.8		
Men	267	66.9	806	67.3	-0.009	0.926
Women	132	33.1	391	32.7	0.009	
Sex mismatch (donor/recipient)	161	40.4	473	39.5	0.017	0.813
Recipient age, years	47.2 (12.6)		46.1 (12.8)		0.087	0.139
<30	42	10.5	145	12.1		0.811
30-39	81	20.3	249	20.8		
40-49	94	23.6	294	24.6		
50-59	110	27.6	315	26.3		
≥60	72	18.0	194	16.2		
Donor age, years	41.4 (17.3)		41.1 (17.0)		0.014	0.811
<30	116	29.1	365	30.5		0.261
30-39	61	15.3	204	17.0		
40-49	97	24.3	237	19.8		
50-59	60	15.0	212	17.7		
≥60	65	16.3	179	15.0		
Body mass index, kg/m ²	25.0 (4.9)		24.8 (4.6)			0.430
Diabetes*	32	14.8	64	9.9		0.063
PSC as primary indication for LT	377	94.5	1,130	94.4	0.004	1.000
PSC as secondary indication for LT	22	5.5	67	5.6	-0.004	
MELD score**	20.2 (10.9)		23.5 (11.9)			<0.001
<20	160	55.7	469	47.4		0.015
≥20	127	44.3	521	52.6		
Inflammatory bowel disease*	116	53.2	378	57.8		0.269
Hepatocellular carcinoma	<5	-	7	0.6	-0.012	1.000
Cholangiocarcinoma	5	1.3	32	2.7	-0.128	0.150
Hepatitis C seropositivity	10	2.5	30	2.5	0.000	1.000
Graft type						
Full size	347	87.0	1,051	87.8	-0.025	0.726
Reduced	52	13.0	146	12.2	0.025	
Deceased donor	365	91.5	1,091	91.1		0.612
Living donor	32	8.0	94	7.9		
ABO-blood type match						
Identical	375	94	1,110	92.7	0.053	0.675
Compatible	21	5.3	79	6.6	-0.060	
Mismatch	<5	-	8	0.7	0.010	
Azathioprine use during the first post-LT month	21	5.3	115	9.6	-0.195	0.010
Mycophenolate use during the first post-LT month	235	58.9	704	58.8	0.002	1.000
Steroid use during the first post-LT month	352	88.2	1,009	84.3	0.122	0.067
Azathioprine use during follow-up	30	7.5	106	8.9		0.469
Mycophenolate use during follow-up	184	46.1	523	43.7		0.432
Steroid use during follow-up	196	49.1	594	49.6		0.908
CNI switch during follow-up	112	28.1	68	5.7		<0.001

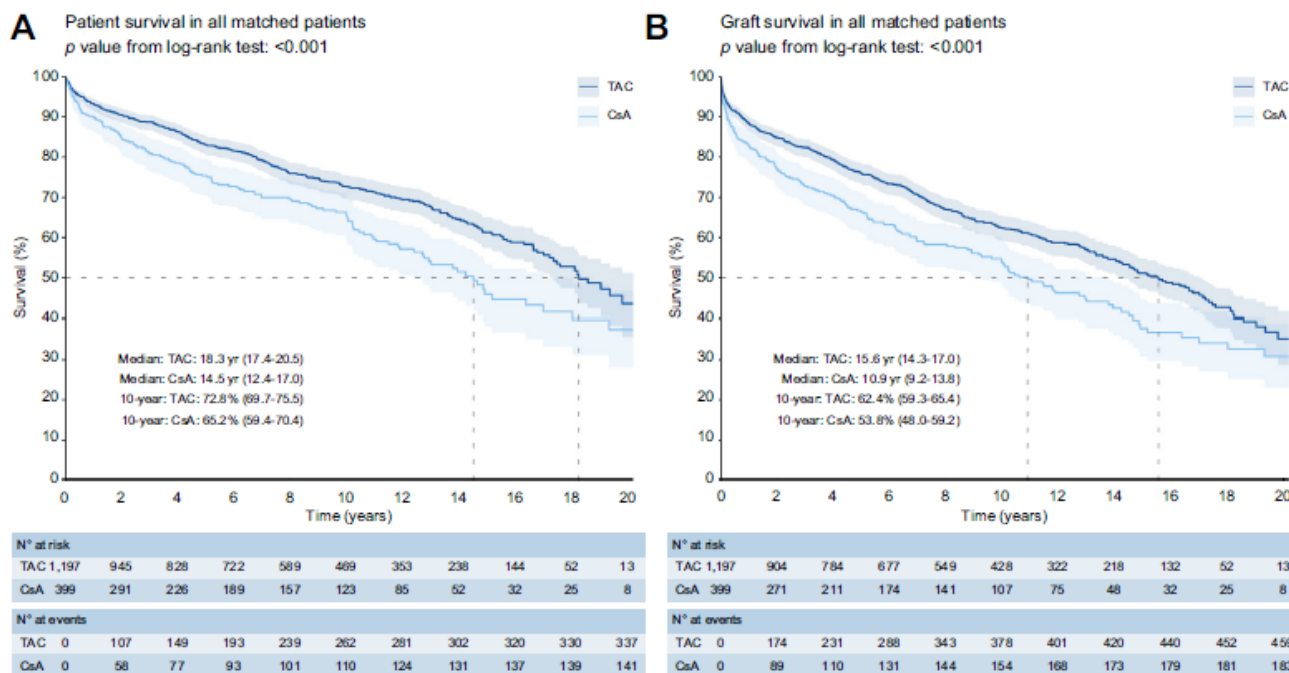
Results are presented as n and % or mean (SD).

CNI, calcineurin inhibitor; ELTR, European Liver Transplant Registry; LT, liver transplantation; MELD, model for end-stage liver disease; PSC, primary sclerosing cholangitis; SMD, standardized mean difference; SRTR, Scientific Registry of Transplant Recipients.

*Data available only from the SRTR.

**Data missing for 112 in the cyclosporine group and 207 in the tacrolimus group.

***SMDs are calculated for the variables used in the propensity score matching.



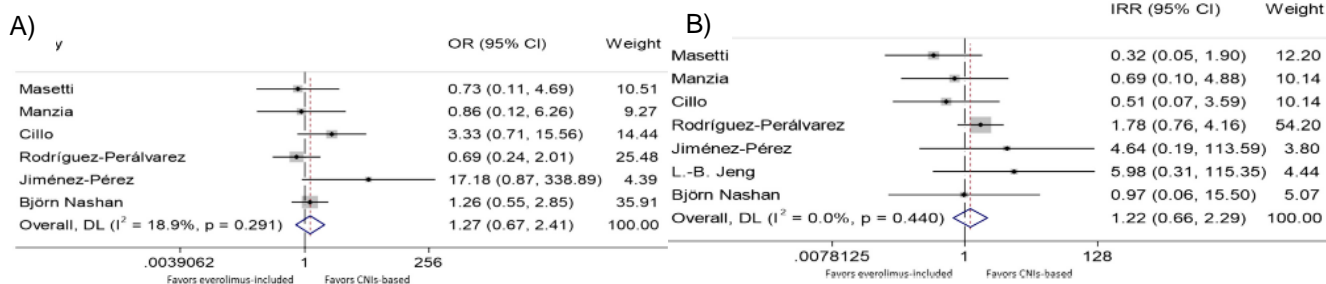
Rysunek 2. (A) Przeżycie całkowite oraz (B) przetrwanie przeszczepu u chorych w całym okresie badania (Aberg 2024)

Cholongitas 2023

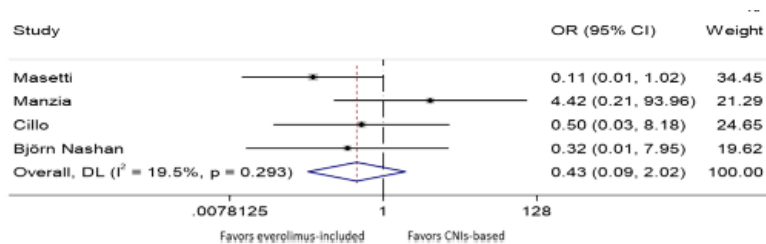
Do przeglądu włączono 10 publikacji, których charakterystykę przedstawiono w tabeli poniżej.

First author, country, publication year, study design, (Ref)	Risk of bias	Number of LT n/n	HCC as indication, n/n	Days for everolimus initiation after LT	Induction therapy, n, mean (or ranges) trough levels of everolimus/CNI	Male sex, n/n	Age, group 1/group 2	BPAR, n/n	HCC recurrence, n/n	HAT, n/n	Dyslipidemia, n/n	GFR group 1/group 2 (base line vs. end of follow up), ml/min	Followup (mo)
Masetti, Italy, 2010, RCT, [11]	3/7	52/26	28/16	10	78, 9.9/153*	40/20	53.7/55.6	3/2	2/3	1/4	5/2	81.7/74.7 vs. 87.7/59.9	22.2/21.1
Manzia, Italy, 2018, Prospective, [12]	7	71/61	24/25	0	61, (2-5)/8.5	55/49	58/52	2/2	2/2	2/0	11/9	89.9/82.8 vs. 80/70.9	30/24
Cillo, Italy, 2019, RCT, [13]	3/7	93/47	44/23	8	140, (5-10)/(6-12)	76/39	56/58	12/2	2/2	1/1	14/3	75.6/73.2 vs. 90/58	24/24
Rodríguez-Perálvarez, Spain, 2015, Prospective, [14]	8	64/128	64/128	15	15, 3.69/NA	56/114	57/55.4	5/14	8/16	NA	3/NA	NA	34/60.7
Jiménez-Pérez, Spain, 2015, Prospective, [15]	6	20/31	11/16	17	41, 4.5/NA	16/24	61/63	4/0	1/0	0/NA	5/0	78.1/79.2 vs. 84.3/82.5	24/24
Jeng, Taiwan, 2014, Prospective [16]	7	43/37	39/NA	12	80, 3/(6-8)	33/NA	57/NA	0/0	3/0	0/0	5/0	NA	9/9
Nashan, Germany, 2021, RCT, [17]	3/7	169/164	51/58	Range: 7-21	NA, NA/NA	133/121	53.7/53.5	14/11	1/1	0/1	30/9	85.1/89.9 vs. 73.5/71.9	12/12

Zgodnie przedstawionymi informacjami 512 chorych stosowało everolimus, 494 CNI (w tym 468 TAC a 26 CsA). U 28% chorych powodem transplantacji był zakażenie wirusem HCV, natomiast rak wątrobowokomórkowy występował u 51% chorych. Everolimus w monoterapii stosowano u 52 chorych, w schemacie z mykofenolanem mofetylu u 20 a w schemacie z CNI u 347 chorych, z tym że u 93 chorych terapia CNI była szybko wycofywana.



Rysunek 3. Ryzyko A) odrzucenia przeszczepu, B) nawrotu raka wątrobowokomórkowego (Cholongitas 2023)



Rysunek 4. Ryzyko wystąpienia zakrzepicy tętnicy wątrobowej (Cholongitas 2023)

W wyniku przeprowadzonej syntezy wyników stwierdzono brak istotnych różnic w ryzyku wystąpienia odrzucenia przeszczepu, HCC oraz zakrzepicy tętnicy wątrobowej.

Wnioski autorów – nie przedstawiono syntetycznych wniosków z przeprowadzonego przeglądu systematycznego.

Gomez-Bravo 2022

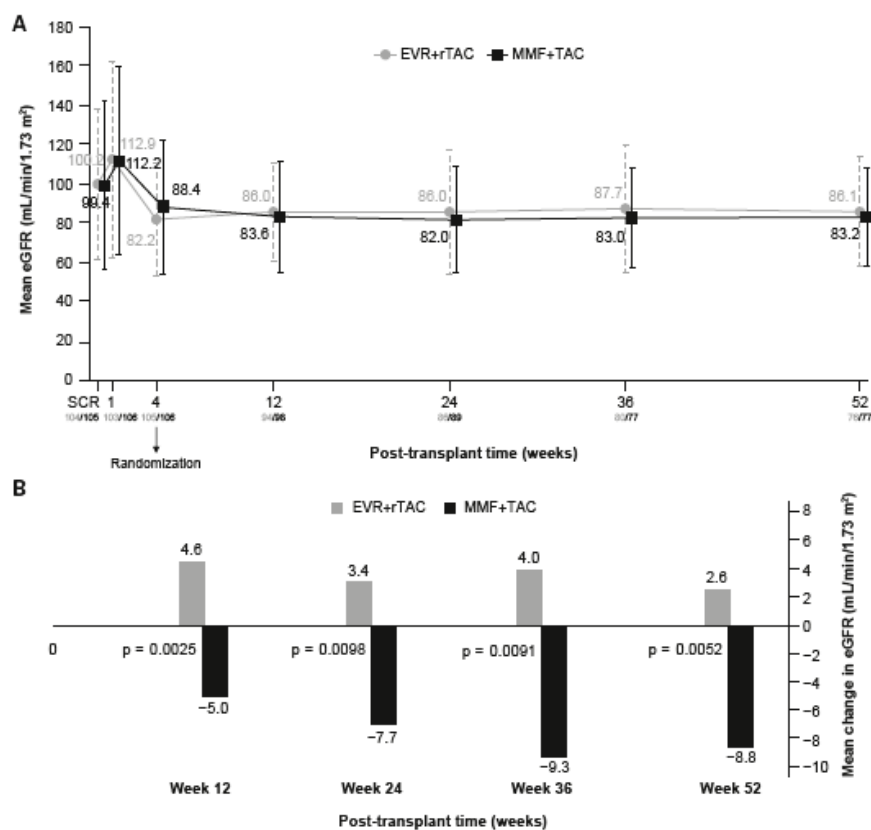
W tabeli poniżej przedstawiono charakterystykę populacji uwzględnionej w badaniu.

		EVR + rTAC (n = 105)	MMF + TAC (n = 106)	p-value
Demographic characteristics	Age (years), mean (SD)	58.4 (6.4)	55.8 (7.5)	0.007
	Gender (male), n (%)	91 (86.7)	90 (84.9)	0.866
	Cytomegalovirus positive, n (%)	83 (79.1)	80 (75.5)	0.649
	Screening eGFR (MDRD4), mL/min/1.73 m ² , mean (SD)	100.2 (38.7)	99.4 (43.1)	0.890
	MELD, mean (SD)	15.0 (6.2)	15.0 (6.3)	0.999
Medical history/relevant comorbidities	Diabetes <i>mellitus</i> , n (%)	37 (35.2)	30 (28.3)	0.350
	Hypertension, n (%)	31 (29.5)	34 (32.1)	0.801
Main reasons for transplantation	Cirrhosis, n (%)	96 (91.4)	98 (92.5)	0.984
	HCC, n (%)*	46 (43.8)	53 (50.0)	0.445
Donor characteristics	Age (years), mean (SD)	60.8 (13.8)	62.4 (16.5)	0.443
	Gender (male), n (%)	64 (61.0)	58 (54.7)	0.437

*Most patients with HCC also belong to the cirrhosis group. eGFR: estimated glomerular filtration rate; EVR: everolimus; HCC: hepatocellular carcinoma; ITT: intention-to-treat; MDRD4: 4-variable modification of diet in renal disease; MELD: model for end stage liver disease; MMF: mycophenolate mofetil; rTAC: reduced tacrolimus; SD: standard deviation; TAC: tacrolimus.

Zgodnie z przedstawionymi wynikami nie stwierdzono istotnych różnic w zakresie korzyści klinicznych między ramieniem EVE+rTAC vs MMF+TAC, równocześnie stwierdzono numeryczne (nieistotne statystycznie) niższe wyjściowe eGFR w ramieniu EVE+TAC, które w toku badania wzrosło, które w przypadku ramienia MMF+TAC spadło, co skutkowało stwierdzeniem istotnych statystycznie różnic na koniec okresu badania. Białkomocz obserwowano numerycznie częściej w ramieniu EVE+rTAC (13,3% vs 6,6%, p=NS). Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w zakresie występowania zgonów i utraty przeszczepu w horyzoncie badania.

W przypadku oceny bezpieczeństwa stwierdzono istotnie statystycznie częstsze występowanie dyslipidemii i cukrzycy w ramieniu EVE+rTAC, natomiast rzadziej obserwowano infekcje cytomegalowirusem w porównaniu z MMF+TAC.



Rysunek 5. A) średni eGFR od momentu przeszczepu, B) średnia zmiana eGFR od momentu randomizacji (Gomez-Bravo 2022)

Tabela 3. Wydolność nerek i kluczowe punkty końcowe w populacji ITT (Gomez-Bravo 2022)

	EVR + rTAC (n = 105)	MMF + TAC (n = 106)	p-value
<i>Clinical benefit in renal function, n (%)</i>			
Improvement	86 (81.9)	89 (84.0)	0.691
Stabilization	16 (18.6)	17 (19.1)	0.933
<i>Clinical benefit in renal function by eGFR (mL/min/1.73 m²) stratification, n (%)</i>			
30 to < 45	6 (85.7)	7 (70.0)	0.452
45 to < 60	10 (52.6)	10 (58.8)	0.709
≥ 60	70 (88.6)	72 (91.1)	0.598
Change in eGFR (mL/min/1.73 m²) from randomization to week 52, mean (SD)	2.6 (24.6)	-8.8 (24.4)	0.005
<i>eGFR (MDRD4), mL/min/1.73 m², mean (SD)</i>			
Randomization	82.2 (28.5)	88.4 (34.3)	0.154
Week 52	86.1 (27.9)	83.2 (25.2)	0.435
Clinically suspected AR, n (%)	18 (17.1)	16 (15.1)	0.686
BPAR, n (%)	6 (5.7)	4 (3.8)	0.734
tBPAR, n (%)	5 (4.8)	2 (1.9)	0.434
Time to tBPAR (months), mean (SD)	2.7 (1.5)	3.9 (5.3)	0.619
Graft loss, n (%)	2 (1.9)	1 (0.9)	0.993
Death, n (%)	6 (5.7)	3 (2.8)	0.486

AR: acute rejection; BPAR: biopsy-proven AR; eGFR: estimated glomerular filtration rate; EVR: everolimus; ITT: intention-to-treat; MDRD4: 4-variable modification of diet in renal disease; MMF: mycophenolate mofetil; rTAC: reduced tacrolimus; SD: standard deviation; TAC: tacrolimus; tBPAR: treated BPAR.

Tabela 4. Ocena bezpieczeństwa (Gomez-Bravo 2022)

	EVR + rTAC (n = 106)	MMF + TAC (n = 109)	p-value
AEs, n (%)			
Patients with any AE	105 (99.1)	109 (100.0)	0.989
Patients with any SAE	55 (51.9)	48 (44.0)	0.310
Renal failure	13 (12.3)	19 (17.4)	0.287
Peripheral edema	39 (36.8)	27 (24.8)	0.056
Anemia	31 (29.3)	36 (33.0)	0.652
Leukopenia	14 (13.2)	10 (9.2)	0.348
Thrombocytopenia	25 (23.6)	22 (20.2)	0.546
Hepatic artery and portal vein thrombosis	3 (2.8)	2 (1.8)	0.680
New onset events of clinical interest			
Dyslipidemia	78 (73.6)	55 (50.5)	0.0005
Hypertension	66 (62.3)	59 (54.1)	0.284
Diabetes	36 (34.0)	24 (22.0)	0.051
Neoplasia	3 (2.8)	2 (1.8)	0.680
Cytomegalovirus infection	25 (23.6)	41 (37.6)	0.026

AE: adverse events; EVR: everolimus; MMF: mycophenolate mofetil; rTAC: reduced tacrolimus; SAE: serious adverse events; TAC: tacrolimus.

Wnioski autorów – W ramach badania REDUCE wykazano, że wczesne rozpoczęcie terapii ewerolimusem pozwala na istotne obniżenie dawek takrolimusu, co w konsekwencji skutkuje poprawą eGFR po roku od przeszczepienia wątroby bez istotnego wpływu na bezpieczeństwo.

Nashan 2022

W tabeli przedstawiono charakterystykę populacji uwzględnionej w badaniu.

W ramieniu EVE+rTAC istotnie mniej chorych przerwało badanie oraz stosowanie schematów w czasie badania (odpowiednio 1,8% vs 9,8% oraz 27,2% vs 34,1% w ramieniu sTAC).

W zakresie pierwszorzędowego PK stwierdzono istotne różnice między badanymi grupami 8,3 mL/min./1,73m² na korzyść EVE+rTAC. Zmienność eGFR na przestrzeni horyzontu badania była zbliżona między ramionami, co pokazano na wykresie. Stwierdzono istotną różnicę w spadku eGFR po 12 mies.: w ramieniu EVE+rTAC -11,7 mL/min./1,73m² vs -18,0 mL/min./1,73m² w ramieniu sTAC (p<0,05)

Kompozytowy punkt końcowy (utrata transplantu, zgon, ostre odrzucenie transplantu) był porównywalny między ramionami badania (7,7% vs 7,9%). Punkt kompozytowy uwzględniający dodatkowo utratę z badania nie był istotnie różny na korzyść schematu EVE+rTAC vs sTAC (8,3% vs 14,0%). Wyniki przedstawiono w tabeli.

W zakresie analizy bezpieczeństwa stwierdzono istotne różnice na korzyść schematu sTAC w zakresie AEs prowadzących do modyfikacji dawki/ przerwania leczenia (37,3% vs 19,5%, w tym SAEs 16,6% vs 5,5%). Istotnie częściej w ramieniu EVE+rTAC obserwowano leukopenię, przepuklinę, bóle głowy, odmę, białkomocz, dyslipidemii.

Characteristics	EVR + rTAC (n = 169)	sTAC (n = 164)
Recipient		
Age, years	53.7 ± 9.4	53.5 ± 9.6
≤65	157 (95.7)	166 (98.2)
>65	7 (4.3)	3 (1.8)
Male	133 (78.7)	121 (73.8)
Race		
Caucasian	168 (99.4)	157 (95.7)
Black	1 (0.6)	1 (0.6)
Asian	0 (0.0)	3 (1.8)
Other*	0 (0.0)	3 (1.8)
BMI, kg/m ²	26.3 ± 4.7	26.9 ± 5.1
End-stage disease leading to LT		
HCC	43 (25.4)	44 (26.8)
Alcohol-related cirrhosis	47 (27.8)	39 (23.8)
Sclerosing cholangitis	19 (11.2)	20 (12.2)
HCV	14 (8.3)	12 (7.3)
Cryptogenic cirrhosis	9 (5.3)	12 (7.3)
Primary biliary cirrhosis	4 (2.4)	4 (2.4)
HBV	4 (2.4)	4 (2.4)
Metabolic disease	2 (1.2)	1 (0.6)
Others	27 (16.0)	28 (17.1)
Presence of HCC at LT	51 (30.2)	58 (35.4)
Laboratory MELD score	17.1 ± 8.2	15.6 ± 8.3
<30	153 (90.5)	152 (92.7)
≥30	16 (9.5)	12 (7.3)
Cold ischemia time, hours	9.2 ± 2.5	9.3 ± 2.2
eGFR (MDRD-4) at baseline, mL/minute/1.73 m ²	85.1 ± 31.1	89.9 ± 33.9
Duration of LT to baseline visit, days	15.2 ± 4.0	15.3 ± 4.0
Donor		
Age, years	57.3 ± 16.2	53.1 ± 18.5
≤65	110 (65.1)	117 (71.3)
>65	59 (34.9)	47 (28.7)
Male	97 (57.4)	86 (52.4)

NOTE: Data are provided as mean ± standard deviation or n (%). *indicates race other than Caucasian, Black and Asian.

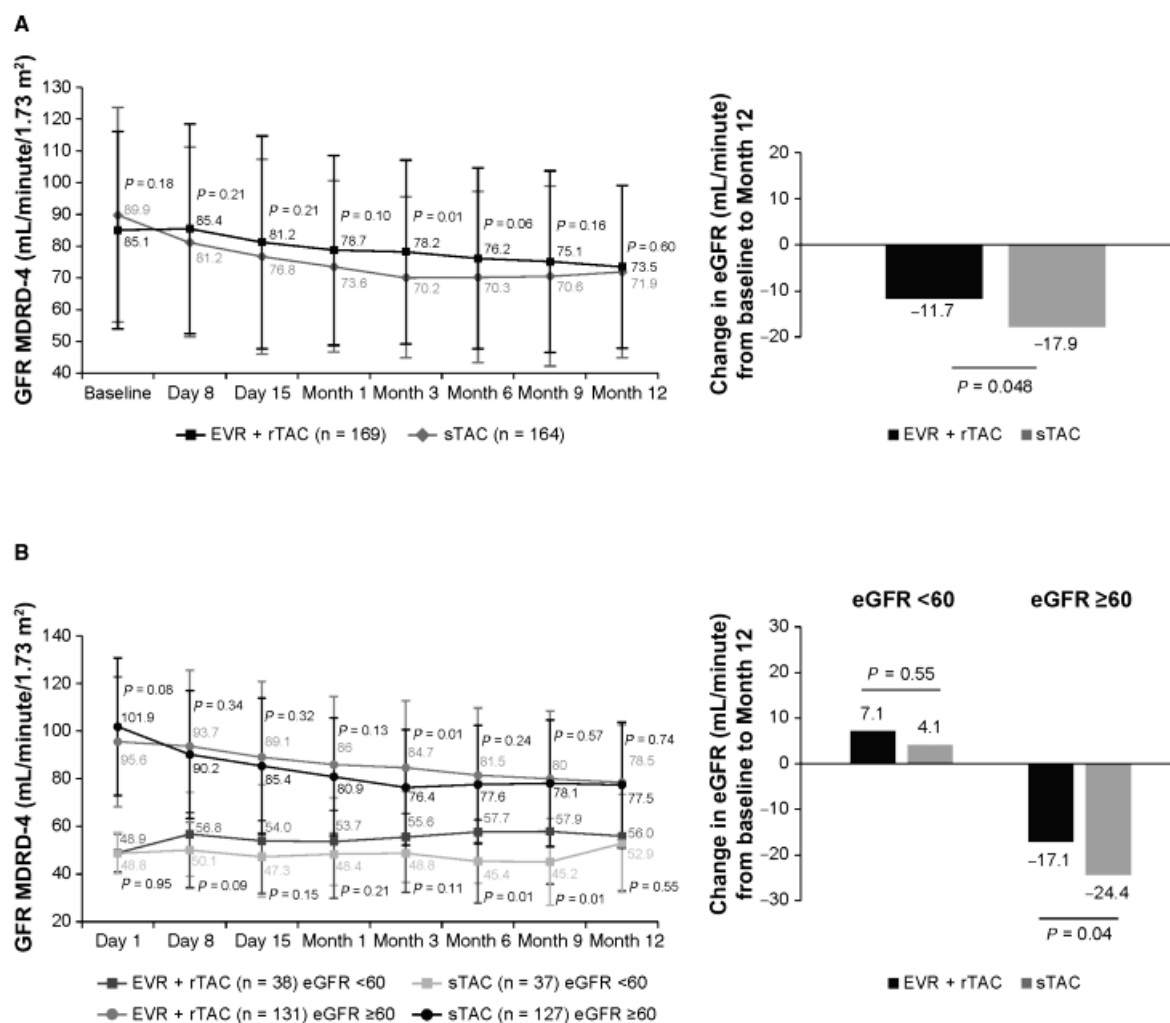


FIG. 2. Evolution of renal function (eGFR; MDRD-4) over month 12: (A) overall population and (B) subgroups with baseline eGFR <60 and ≥60 mL/minute/1.73 m².

Tabela 5. Wyniki drugorzędowych PK (Nashan 2022)

Efficacy Parameter	EVR + rTAC (n = 169)	sTAC (n = 164)	P Value [†]
Graft loss, death, or tBPAR	13 (7.7)	13 (7.9)	>0.99
Graft loss, death, or BPAR	15 (8.9)	15 (9.1)	>0.99
Graft loss, death, tBPAR, or loss to follow-up	14 (8.3)	23 (14.0)	0.12
BPAR	14 (8.3)	11 (6.7)	0.68
tBPAR	12 (7.1)	9 (5.5)	0.65
AR	16 (9.5)	11 (6.7)	0.42
Treated AR	13 (7.7)	9 (5.5)	0.51
Graft loss	0 (0.0)	3 (1.8)	0.12
Death	2 (1.2)	3 (1.8)	0.68
Death or graft loss	2 (1.2)	4 (2.4)	0.44

NOTE: Data are provided as n (%).

*Efficacy-related endpoints until 30 days after end of treatment.

[†]Fisher's exact test.

Tabela 6. Wyniki analizy bezpieczeństwa (Nashan 2022)

Safety Event	EVR + rTAC (n = 169)	sTAC (n = 164)	PValue*
Any treatment-emergent AEs	169 (100.0)	163 (99.4)	0.49
Any AE leading to study drug interruption/adjustment	63 (37.3)	32 (19.5)	<0.001
Any treatment-emergent SAE	111 (65.7)	101 (61.6)	0.49
Any fatal SAE	3 (1.8)	4 (2.4)	0.72
Any nonfatal SAE	110 (65.1)	101 (61.6)	0.57
Any nonfatal SAE leading to study drug discontinuation	18 (10.7)	16 (9.8)	0.86
Any nonfatal SAE leading to study drug interruption/adjustment	28 (16.6)	9 (5.5)	<0.01
Any treatment-emergent AEs, $\geq 15\%$ in any group			
Diarrhea	46 (27.2)	42 (25.6)	0.80
Leukopenia	45 (26.6)	12 (7.3)	<0.0001
Incisional hernia	44 (26.0)	14 (8.5)	<0.001
Headache	42 (28.4)	22 (13.4)	0.01
Peripheral edema	39 (23.1)	17 (10.4)	<0.01
Hypertension	28 (16.6)	24 (14.6)	0.65
Proteinuria	28 (16.6)	12 (7.3)	0.01
Hypercholesterolemia	30 (17.8)	9 (5.5)	<0.001
Infections, $>5\%$ in any group [†]	131 (77.5)	120 (73.2)	0.38
CMV infection	29 (17.2)	30 (18.3)	0.89
HCV	6 (3.6)	11 (6.7)	0.22
Pneumonia	15 (8.9)	9 (5.5)	0.29
Urinary tract infection	32 (18.9)	28 (17.1)	0.67
Viral upper respiratory tract infection	43 (25.4)	29 (17.7)	0.08

NOTE: Data are provided as n (%). Treatment-emergent AEs were defined as AEs starting at or later to randomization. AEs occurring at ≥ 30 days after study drug discontinuation were not considered treatment emergent. A patient with multiple occurrences of an AE was counted only once in the corresponding category.

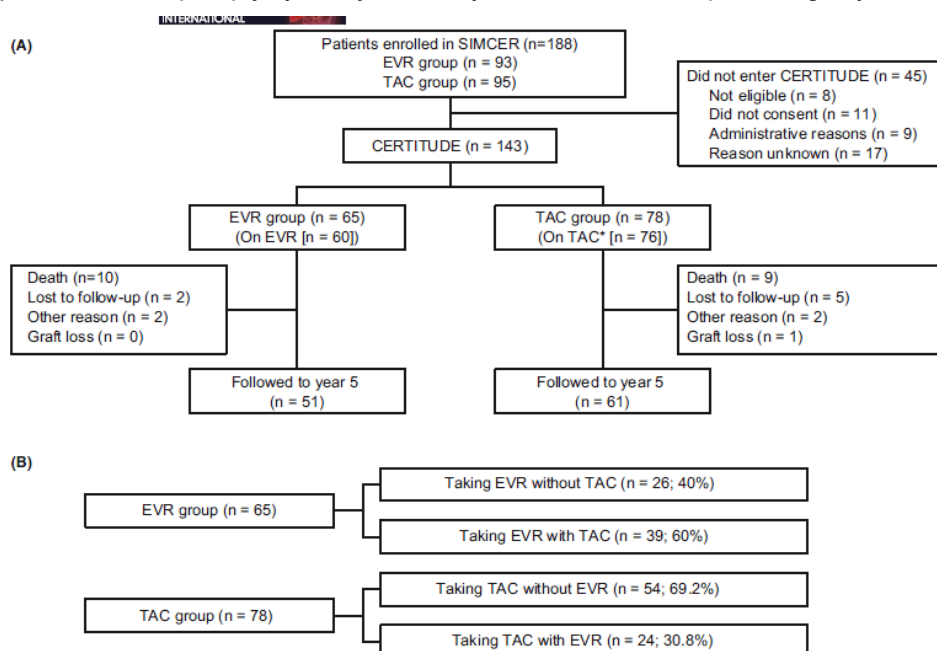
*Fisher's exact test done for comparing the EVR + rTAC group versus the sTAC group.

[†]Infection reported as treatment-emergent AEs.

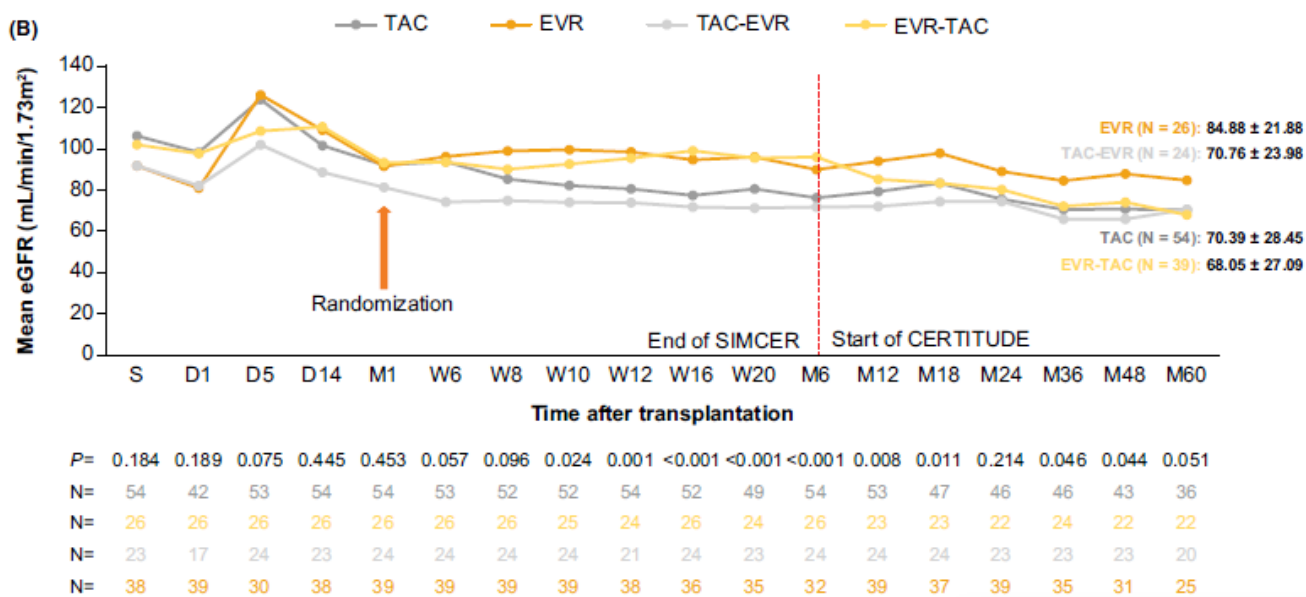
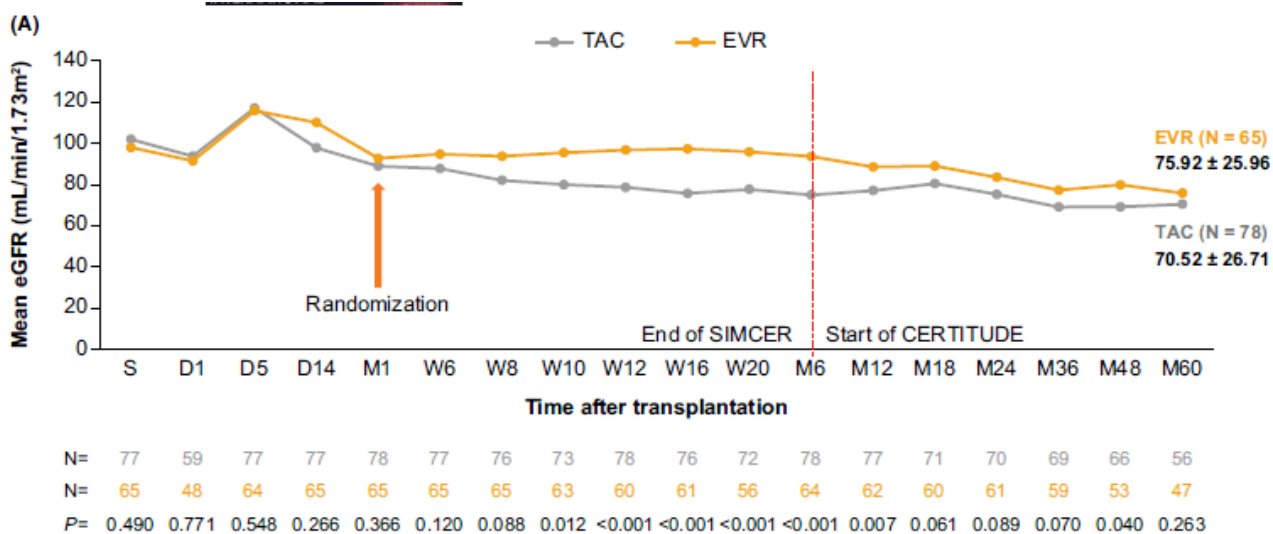
Wnioski autorów – badanie HEPHAISTOS wykazało, że wczesne rozpoczęcie immunosupresji ewerolimusem z redukcją dawki takrolimusu o ponad 35% jest możliwe i pozwala na utrzymanie przeżycia i skuteczności a także porównywalnego współczynnika odrzuceń przeszczepów bez znaczącego wpływu na ogólne bezpieczeństwo terapii.

Saliba 2022

Na schemacie przedstawiono przepływy chorych w horyzoncie badania do poszczególnych kohort.



Zgodnie z wynikami przedstawionymi w publikacji średni eGFR po 60 miesiącach od transplantacji istotnie zmniejszył się o -15,5 oraz -14,6 ml/min/1,73 m² odpowiednio dla ramienia TAC i EVE. Między ramionami nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w zakresie zmiany eGFR. Różnice istotne w zakresie spadku eGFR względem momentu randomizacji stwierdzono dla kohort otrzymujących TAC i EVE->TAC (średni spadek o -20,1 i -21,8 ml/min/1,73m²).



Po 5 latach więcej niepowodzeń terapii (rozumianych jako ostre odrzucenie rozpoznane w biopsji), utrata przeszczepu oraz zgon obserwowano w ramieniu EVE (30,8% vs 17,9%), jednakże różnica nie była statystycznie istotna (p=0,073). Ostre odrzucenie przeszczepu najczęściej stwierdzano w ciągu 12 mies. od transplantacji. W ramieniu EVE zdarzenia były głównie umiarkowanego natężenia (80%), natomiast w ramieniu TAC były one poważne (60%). Utratę przeszczepu w horyzoncie analizy stwierdzono u jednego pacjenta w ramieniu TAC. Stwierdzono 10 zgonów w ramieniu EVE, 9 w ramieniu TAC (brak istotnej statystycznie różnicy).

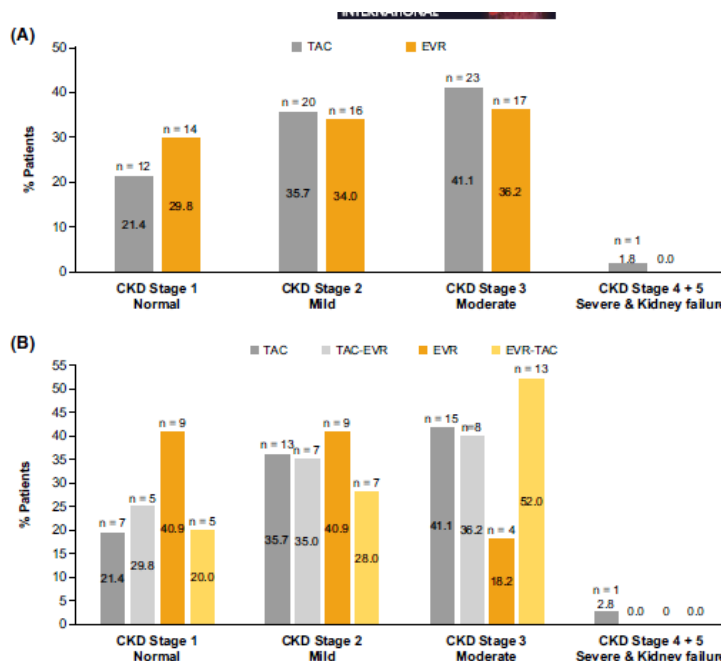
W ramieniu EVE częściej przerywano terapię z powodu AEs (32,3% vs 15,4%), stwierdzano nowotwory *de novo* (14 i 5 chorych, p=0,008) jednak w ramach analizy podgrup nie stwierdzono istotnych różnic (9, 5, 2 i 3 chorych odpowiednio w kohorcie EVE->TAC, EVE, TAC->EVE i TAC. Nawrót nowotworu wątrobowokomórkowego stwierdzono wyłącznie w ramieniu TAC (4 chorych). MACE stwierdzono u 9,2% chorych w ramieniu EVE i 14,1% osób w ramieniu TAC (p=0,37). Podczas obserwacji w ramieniu EVE częściej obserwowano stosowanie leków przeciwnadciśnieniowych, przeciwcukrzycowych oraz obniżających cholesterol.

(A)				
	TAC (N = 78)	EVR (N = 65)	p value	
Treatment failure ^a	14 (17.9%)	20 (30.8%)	.073	
≥1 BPAR treated, n (%) (RAI score >3 or indeterminate)	5 (6.4%)	10 (15.4%)	.081	
Severity assessed by RAI score (maximum) for treated BPAR				
Mild acute (RAI score, 4/5)	2 (40.0%)	8 (80.0%)	.077	
Moderate acute (RAI score, 6/7)	3 (60.0%)	1 (10.0%)		
Indeterminate	0 (0.0%)	1 (10.0%)		
Graft loss, n (%)	1 (1.3%)	0 (0.0%)	1.000	
Death	9 (11.5%)	10 (15.4%)	.500	

(B)						
	TAC (N = 54)	TAC-EVR (N = 24)	EVR (N = 26)	EVR-TAC (N = 39)	p value	
Treatment failure ^a	10 (18.5%)	4 (16.7%)	3 (11.5%)	17 (43.6%)	.007	
≥1 BPAR treated, n (%) (RAI score >3 or indeterminate)	4 (7.4%)	1 (4.2%)	0 (0.0%)	10 (25.6%)	.004	
Severity assessed by RAI score (maximum) for treated BPAR						
Mild acute (RAI score, 4/5)	1 (25.0%)	1 (100.0%)		8 (80.0%)	.073	
Moderate acute (RAI score, 6/7)	3 (75.0%)	0 (0.0%)		1 (10.0%)		
Indeterminate	0 (0.0%)	0 (0.0%)		1 (10.0%)		
Graft loss, n (%)	1 (1.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1.000	
Death	6 (11.1%)	3 (12.5%)	3 (11.5%)	7 (17.9%)	.807	

Abbreviations: BPAR, biopsy-proven acute rejection; EVR, everolimus; N, total number of patients; n, number of patients; RAI, rejection activity index; TAC, tacrolimus.

^aBPAR treated (RAI score >3), graft loss or death.



Rysunek 6. Wystąpienie przewlekłej choroby nerek w horyzoncie obserwacji (Saliba 2022)

Wnioski autorów – W 5-letnim horyzoncie obserwacji badania CERTITUDE u chorych z pierwotną transplantacją wątroby wskazuje się na skuteczność, bezpieczeństwo i tolerancję schematu zawierającego ewerolimus bez współstosowania inhibitorów kalcyneuryny w porównaniu z takrolimusem lub kombinacji TAC/EVE. Wydaje się, że schemat zawierający ewerolimus wpływa korzystnie na wyniki funkcjonowania nerek bez istotnego wpływu na zachowanie transplantu i bezpieczeństwo. Wyniki badania są spójne ze wcześniejszymi obserwacjami dla ewerolimusu.

Przeszczep sercaAsleh 2022

W tabeli przedstawiono charakterystykę populacji uwzględnionej w badaniu.

Variable	PTLD (N = 30)	No PTLD (N = 560)	Total (N = 590)
Age at transplant (years)			
Mean \pm SD	53.9 \pm 11.1	51.5 \pm 11.8	51.6 \pm 11.8
Median	56.5	54	54
Male gender (n, %)	25 (83.3%)	408 (72.9%)	433 (73.4%)
Multi-organ transplants † (n, %)	3 (10.0%)	60 (10.7%)	63 (10.7%)
EBV mismatch (N, n, %)	5 of 16 (31%)	13 of 403 (3.2%)	18 of 419 (4.3%)
Induction regimen			
OKT3	19 (86.4%)	191 (46.4%)	210 (48.5%)
ATG	3 (13.6%)	173 (42.1%)	176 (40.7)
Basiliximab	0 (0.0%)	8 (2.0%)	8 (1.8%)
Other	0 (0.0%)	8 (2.0%)	8 (1.8%)
No induction	0 (0.0%)	31 (7.5%)	31 (7.2%)
Missing induction	8	149	157

† 26 had heart transplants plus liver transplants; 33 had heart transplants plus kidney transplants; 4 had heart transplants and both liver and kidney transplants; the remaining 527 had heart transplants alone. ATG, antithymocyte globulin; EBV, Epstein-Barr virus; OKT3, muromonab-CD3; PTLD, post-transplant lymphoproliferative disorder.

W okresie obserwacji 3,4 lata od przeszczepienia serca konwersja terapii z inhibitora kalcineuryny na syrolimus nastąpiła u 3% 11%, 21%, 30% i 40% odpowiednio po 90, 180 dniach, roku, dwóch i 5 latach (łącznie konwersję przeprowadzono u 249 chorych).

W okresie obserwacji stwierdzono wystąpienie 30 zdarzeń PTLD, w tym u dwóch osób po konwersji na syrolimus. Zgodnie z analizą czynnikową hazard względny wystąpienia PTLD u chorych po przeszczepieniu serca wyniósł 0,19 (95%CI:0,04; 0,80). Wskazane hazard ryzyka był zbliżony również po uwzględnieniu innych współzależnych.

Wnioski autorów – konwersja pacjentów na syrolimus jako główne leczenie immunosupresyjne było związane z istotnym spadkiem ryzyka wystąpienia PTLD po przeszczepieniu serca niezależnie od innych czynników.

Bollano 2022

W tabeli przedstawiono charakterystykę populacji uwzględnionej w badaniu.

W okresie obserwacji mediana 11,0 lat od przeszczepienia serca 87,5% chorych nadal stosowało ewerolimus (EVE), 5 chorych konwertowano na takrolimus lub cyklosporynę (CNI) a 30% chorych stosowało kombinację ewerolimusu i CNI (większość EVE+CsA).

Po 11 latach średni eGFR=82,7 ml/min/1,73m² vs 61 ml/min/1,73 m² odpowiednio dla EVE i CNI. Średnia zmiana względem wartości przed przeszczepieniem wynosiła +10,6 vs -11,1 ml/min/1,73m². Przyrost eGFR był obserwowany głównie w pierwszym roku po przeszczepieniu serca – w ramieniu CNI nie obserwowano przyrostu eGFR.

W okresie badania stwierdzono numeryczne różnice w liczbie zgonów – 11 vs 17 odpowiednio EVE vs CNI (aHR = 0,61; p=0,20). Nie stwierdzono różnic w zakresie kompozytowego punktu końcowego (aHR=1,0)

Wnioski autorów – u pacjentów z pierwotnym przeszczepieniem serca wczesna terapia z zastosowaniem ewerolimusu i małych dawek CNI z przerwaniem CNI pozwala na poprawę wydolności nerek w horyzoncie 10-12 letnim. Niezależnie od numerycznie wyższej liczby odrzuceń stwierdzonych w biopsji w pierwszym roku po transplantacji – funkcjonowanie transplantu i przeżycie całkowite pozostało podobne do chorych otrzymujących inhibitory kalcineuryny.

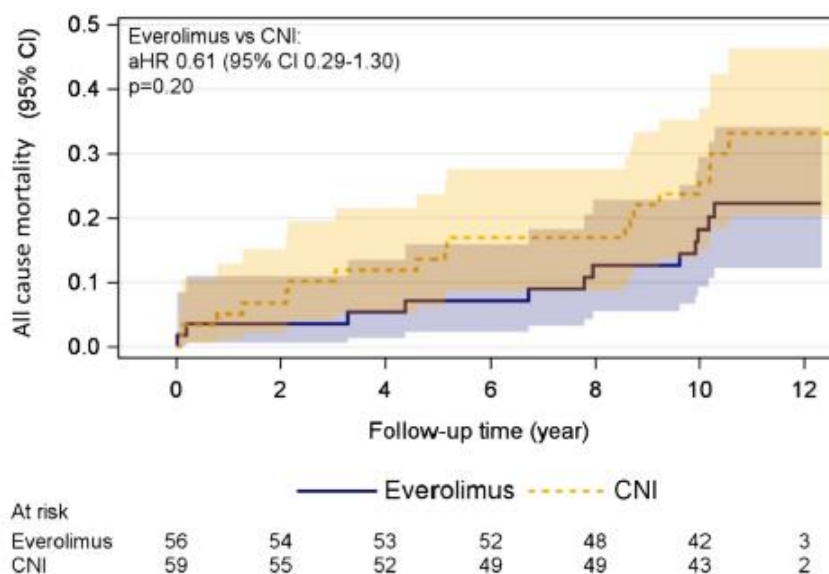
Table 1 Recipient and Donor Characteristics at the Time of Transplant and Immunosuppression at the 10–12-year Follow-Up (ITT Population)

Variable	Everolimus N = 40	CNI N = 38	p-value
<i>Recipient characteristics</i>			
Age (years)	49 ± 13 52 (18–69) n = 40	52 ± 12 55 (23–68) n = 38	0.27
Sex			0.31
Male	27 (67.5%)	30 (78.9%)	
Female	13 (32.5%)	8 (21.1%)	
Systolic blood pressure (mm Hg)	139 ± 17 140 (101–188) n = 40	136 ± 14 137 (105–160) n = 37	0.67
Diastolic blood pressure (mm Hg)	80 ± 12 80 (50–103) n = 40	82 ± 8 82 (64–96) n = 37	0.24
Body mass index (kg/m ²)	23.5 ± 3.2 21.6 (21.6–28.8) n = 38	27.0 ± 4.3 28.8 (21.6–36.0) n = 37	0.0004
Primary reason for transplantation			0.15
Cardiomyopathy	32 (80.0%)	27 (71.1%)	
Coronary artery disease	6 (15.0%)	11 (28.9%)	
Other	2 (5.0%)	0 (0.0%)	
Left ventricular assist device	10 (25.0%)	8 (21.1%)	0.79
Current diabetes	2 (5.0%)	10 (26.3%)	0.012
Current hypertension	5 (12.5%)	4 (10.5%)	1.00
<i>Donor characteristics</i>			
Donor age (years)	43 ± 13 44 (13–68) n = 39	46 ± 11 48 (22–66) n = 38	0.38
Donor sex			0.24
Male	24 (60.0%)	28 (73.7%)	
Female	16 (40.0%)	10 (26.3%)	
<i>Transplant characteristics</i>			
Cold ischemia time (minutes)	186 ± 73 206 (45–305) n = 32	193 ± 76 207 (35–343) n = 34	0.68
<i>Immunosuppression at 10–12-year follow-up</i>			
Everolimus trough concentration (ng/ml)			
Everolimus only	6.5 ± 1.3 (n = 23)	6.5 ± 1.4 (n = 5)	
Everolimus + CNI	4.3 ± 0.8 (n = 12)	5.0 ± 1.5 (n = 6)	
Cyclosporine trough concentration (ng/ml)			
Cyclosporine only	71 (n = 1)	98.7 ± 44.9 (n = 17)	
Cyclosporine + Everolimus	59.2 ± 14.4 (n = 10)	98.7 ± 44.9 (n = 6)	
Tacrolimus, trough concentration (ng/ml)			
Tacrolimus only	6.3 (n = 4)	5.8 ± 1.2 (n = 10)	
Tacrolimus + Everolimus	5.0 (n = 2)		
Mycophenolic acid	37 (92.5%)	36 (94.7%)	1.00
Steroids	21 (52.5%)	22 (57.9%)	0.66

CNI, calcineurin inhibitor; ITT, intention-to-treat.

Data are presented as mean ± standard deviation, median (range) and number of observations, or number (percentage).

For the comparison between 2 groups with respect to dichotomous variables Fisher's exact test was used, for non-ordered categorical variables Chi-square test, and for continuous variables Mann-Whitney U-test.



Profilaktyka GVHD

Bader 2024

W tabeli przedstawiono charakterystykę populacji uwzględnionej w badaniu.

W okresie obserwacji (01.2019-06.2022) stwierdzono wystąpienie ostrego GVHD (stopnia 2-4) u 1 z 12 chorych stosujących profilaktykę TAC vs 7 z 12 chorych bez profilaktyki (stwierdzono, że brak profilaktyki jest gorszy od schematu uwzględniającego takrolimus).

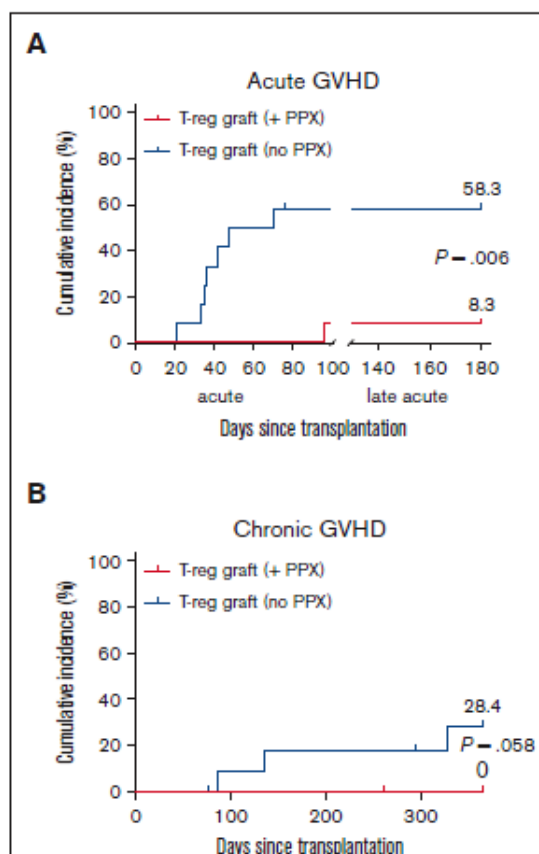
Wnioski autorów – Badanie wykazało, że stosowanie komórek T-regulowanych z profilaktyką GVHD z użyciem takrolimusu dało rezultaty lepsze niż brak profilaktyki i powinno być terapią preferowaną.

Patient characteristics		
Characteristics	With single-agent PPX	No PPX
Number of patients, (N)	12	12
Median age, y (range)	44 (26-59)	46 (28-63)
Sex, n (%)		
Male	9 (75)	9 (75)
Female	3 (25)	3 (25)
Karnofsky performance-status score, n (%)		
≥90%	7 (58)	3 (25)
<90%	5 (42)	9 (75)
HCT-specific comorbidity score, n (%)		
0 score	4 (33)	1 (8)
1 to 2	6 (50)	4 (33)
3 to 4	1 (8)	6 (50)
≥5	1 (8)	1 (8)
Conditioning regimen, n (%)		
BU/CY	8 (67)	7 (58)
TBI/Cy/VP16	3 (25)	5 (42)
BCNU/VP16/CY	1 (8)	–
Disease, n (%)		
AML	5 (42)	4 (33)
ALL	2 (17)	4 (33)
CML	1 (8)	–
NHL, lymphoma	1 (8)	–
MDS/MF	1 (8)	3 (25)
MPAL/PLL/PTCL	2 (17)	1 (8)
Disease status at transplant, n (%)		
CR, MRD negative	1 (8)	1 (8)
CR, MRD positive	4 (33)	3 (25)
CR, MRD unknown	5 (42)	3 (25)
Partial remission	1 (8)	–
Active disease	1 (8)	5 (42)
GVHD prophylaxis, n (%)		
Tacrolimus	9 (75)	–
Syrolimus	3 (25)	–
None	–	12 (100)
Donor type, n (%)		
Related, HLA matched	9 (75)	9 (75)
Unrelated, permissible mismatch	–	1 (8)
Unrelated, HLA matched	3 (25)	2 (17)
CMV infection status		
Donor, negative; recipient, negative, No. (%)	2 (17)	–
Donor, positive; recipient, negative, n (%)	3 (25)	1 (8)
Donor, negative; recipient, positive, n (%)	2 (17)	6 (50)
Donor, positive; recipient, positive, n (%)	5 (42)	5 (42)

Table 3. GVHD characteristics and patient response to steroid treatment

	Patient response to steroids	
	Plus single-agent PPX	No PPX
Number of patients, N	12	12
aGVHD		
Grade 1, n (%)	1 (8)	2 (17)
Grade 2-4, n (%)	1 (8)	7 (58)
D to diagnosis, median (range)	61 (24-97)	41 (13-86)
aGVHD treatment		
Systemic corticosteroids, n (%)	–	1 (11)
Systemic corticosteroids and other, n (%)	1 (50)	6 (67)
Other therapies, n (%)	1 (50)	1 (11)
Complete resolution of aGVHD, n (%)	2 (100)	9 (100)
cGVHD		
Mild, n (%)	1 (8)	2 (17)
Moderate to severe, n (%)	–	3 (25)
cGVHD treatment		
Systemic corticosteroids and CNL, n (%)	–	2 (40)
Systemic corticosteroids, CNL, and other, n (%)	–	3 (60)
Other therapies, n (%)	1 (100)	–
Complete resolution of cGVHD, n (%)	1 (100)	5 (100)

aGVHD, acute graft-versus-host disease; cGVHD, chronic GVHD



Hamilton 2023

W tabeli przedstawiono charakterystykę populacji uwzględnionej w badaniu

W publikacji przedstawiono wyniki badania porównawczego stosowania takrolimusu w skojarzeniu z metotreksatem (full-MTX) lub w skojarzeniu z mykofenolanem mofetylu i metotreksatem w niskich dawkach (mini-MTX) w prewencji choroby przeszczep przeciw gospodarzowi (GVHD) u pacjentów po transplantacji allo-HSCT z powodu nowotworu krwi (białaczki/chłoniaki/szpiczak mnogi). Takrolimus stosowano w dawkach pozwalających na osiągnięcie stężenia w osoczu wynoszącego 5-15 mg/mL

W okresie obserwacji o medianie 19,9 mies. (zakres 0,5-48 mies.) oceniono stan 96 chorych ze 101 włączonych. Zgodnie z przeprowadzoną oceną po 100 dniach od transplantacji występowanie ostrego GVHD stopnia 2-4 w obu ramionach było zbliżone (27% w full-MTX, 28% w mini-MTX, [HR=1,35, p=0,47]), równocześnie ostre GVHD stopnia 3-4 częściej obserwowano w ramieniu mini-MTX (13% vs 4% w ramieniu full-MTX [HR=3,90; p=0,07]). Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w występowaniu chronicznego GVHD ogółem między ramionami (36% w ramieniu mini-MTX vs 25% w ramieniu full-MTX, p=0,09) oraz w występowaniu chronicznego GVHD stopnia od pośredniego do ciężkiego (24% w ramieniu mini-MTX i 21% w ramieniu full-MTX [HR=1,12, p=0,78]).

W przypadku PK wszczęcie transplantu w ramieniu mini-MTX szybciej normalizowała się liczba neutrofilii (mediana 15 dni vs 17 dni, p<0,001) i płytek krwi (mediana 23 dni vs 28 dni, p=0,01), co było związane z krótszą hospitalizacją w ramieniu mini-MTX (27 dni vs 31 dni).

W zakresie wystąpienia ciężkiego (stopnia 3-4) zapalenia śluzówek jamy ustnej w ramieniu mini-MTX stwierdzono istotnie mniej zdarzeń (N=27, 57%) w porównaniu z full-MTX (N=40, 82%). Czas trwania zapalenia również był istotnie krótszy (11 dni vs 18 dni). Stwierdzono również istotnie mniejsze zapotrzebowanie na stosowanie ekwiwalentów morfiny w ramieniu mini-MTX (892 [IQR: 211-14 525] mg vs 3 230 [IQR: 191-14 173] mg), równocześnie wskazano na brak statystycznej różnicy (p=0,80).

Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w zakresie toksyczności i występowania infekcji między ramionami. W zakresie przeżycia wolnego od nawrotu po 2 latach hazard względny wynosił 1,04, skumulowaną częstość występowania zgonów bez nawrotu choroby rzadziej obserwowano w ramieniu mini-MTX (HR=0,39, p=0,06). Przeżycie całkowite po 2 latach w ramieniu mini-MTX było numerycznie wyższe (70% vs 52% [HR=1,78, p=0,08]). Wyniki przedstawiono dodatkowo w postaci graficznej.

Wnioski autorów – Badanie miało na celu weryfikację profilaktyki GVHD w celu minimalizacji toksyczności schematu MTX + inhibitory kalcyneuryny. Badanie wykazało, że oba schematy (TAC+MTX i TAC+mini-MTX+MMF) są bezpieczne i skuteczne w profilaktyce GVHD u chorych po allo-HSCT.

Variable	Tac/MTX (N = 49) N (%)	Tac/mini-MTX/MMF (N = 47) N (%)	P value
Age at transplant, y			
Median (range)	47 (5-59)	45 (2-62)	.47
Sex			
Male	21 (42.9)	30 (63.8)	.04
Female	28 (57.1)	17 (36.2)	
Race			
White	48 (98.0)	47 (100.0)	.32
Black	1 (2.0)	0 (0.0)	
HCT-CI			
Low	4 (8.2)	8 (17)	.30
Intermediate	19 (38.8)	20 (42.6)	
High	26 (53.1)	19 (40.4)	
Diagnosis			
AML	30 (61.2)	19 (40.4)	.14
ALL	6 (12.2)	8 (17.0)	
MDS	3 (6.1)	8 (17.0)	
CML	3 (6.1)	6 (12.8)	
MPN	2 (4.1)	4 (8.5)	
NHL	2 (4.1)	2 (4.3)	
Other (acute leukemia)	3 (6.1)	0 (0.0)	
Disease risk index			
Low	9 (18.4)	14 (29.8)	.46
Intermediate	27 (55.1)	22 (46.8)	
High	13 (26.5)	11 (23.4)	
Donor			
Matched unrelated	38 (77.6)	34 (72.3)	.56
Matched sibling	11 (22.4)	13 (27.7)	
Conditioning			
Bu/Cy	40 (81.6)	39 (83.0)	.54
TBI/VP	9 (18.4)	7 (14.9)	
Cy/TBI	0 (0.0)	1 (2.1)	
Graft source			
BM	44 (89.8)	39 (83.0)	.33
Peripheral blood	5 (10.2)	8 (17.0)	
Donor-recipient sex			
From F to M	5 (10.4)	8 (17.8)	.10
Baseline CMV status			
D ⁺ /R ⁺	13 (26.5)	6 (12.8)	.17
D ⁺ /R ⁻	4 (8.2)	5 (10.6)	
D ⁻ /R ⁺	24 (49.0)	21 (44.7)	
D ⁻ /R ⁻	8 (16.3)	15 (31.9)	
MTX doses			
2	1 (2.0)	0 (0.0)	< .001
3	13 (26.5)	47 (100.0)	
4	35 (71.4)	-	

AML, acute myeloid leukemia; ALL, acute lymphoblastic leukemia; Bu/Cy, busulfan and Cy; CML, chronic myeloid leukemia; CMV, cytomegalovirus; D, donor; F, female; HCT-CI, HCT comorbidity index; M, male; MDS, myelodysplastic syndrome; MPN, myeloproliferative neoplasm; NHL, non-Hodgkin lymphoma; R, recipient; TBI/VP, TBI with etoposide.

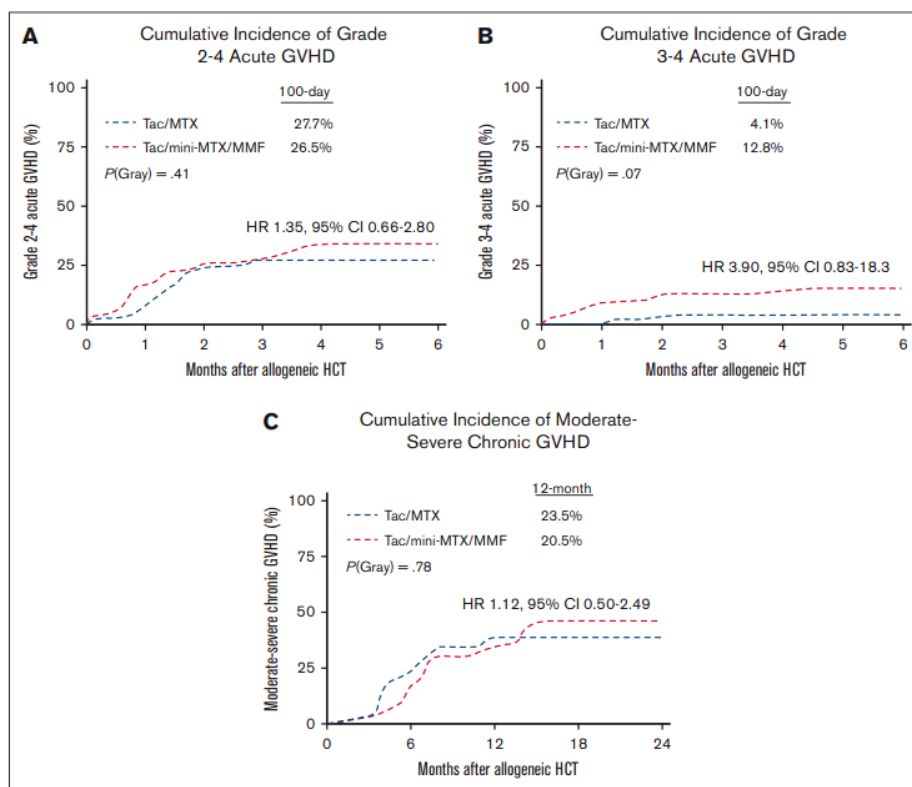


Figure 1. GVHD outcomes. (A) Cumulative incidence of grade 2 or 4 aGVHD. (B) Cumulative incidence of grade 3 or 4 aGVHD. (C) Cumulative incidence of moderate-to-severe cGVHD.

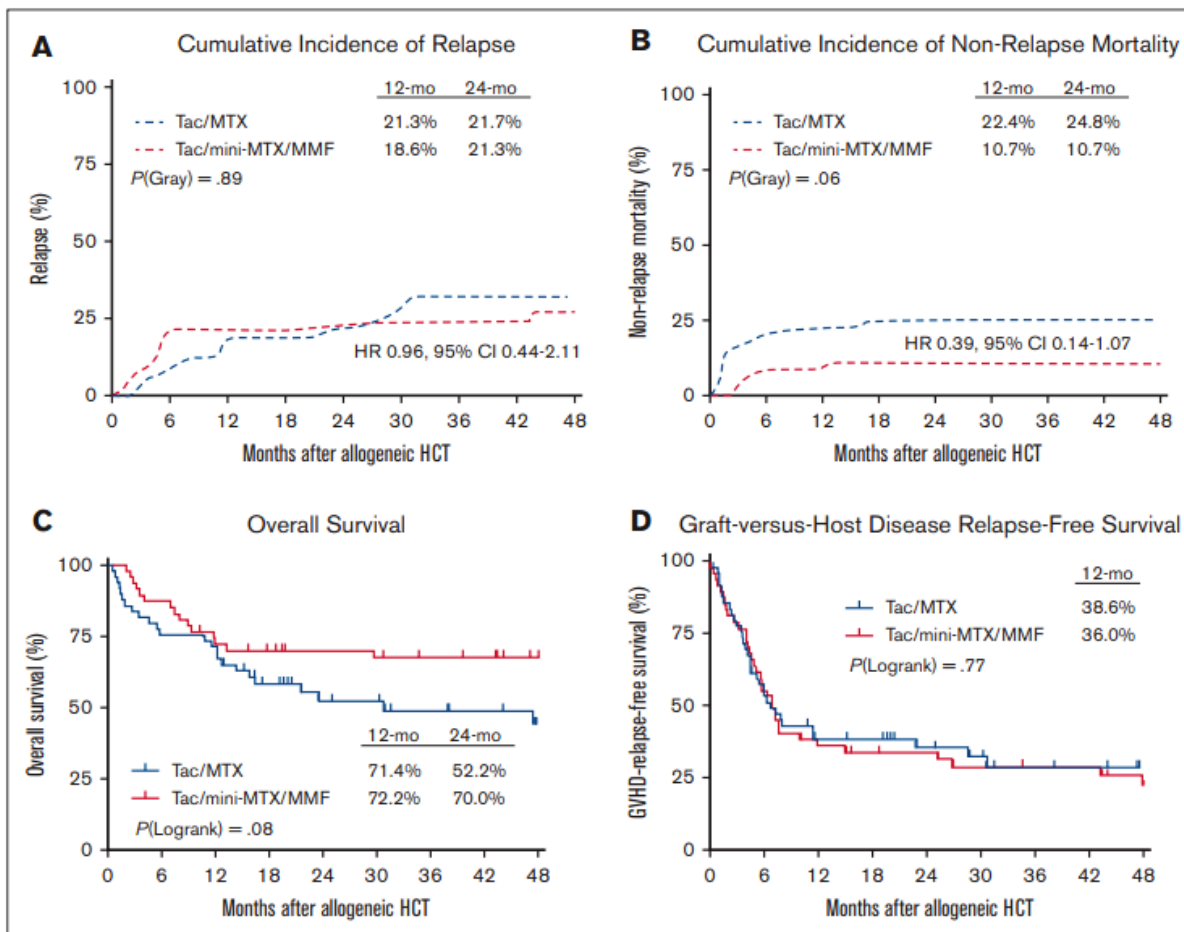


Figure 2. Relapse and survival outcomes. (A) Cumulative incidence of relapse. (B) Cumulative incidence of NRM. (C) OS. (D) GRFS.

Iqbal 2023

W tabeli przedstawiono charakterystykę populacji uwzględnionej w badaniu.

Do badania włączono 116 chorych z nowotworami krwi (w szczególności chłoniaki nie-Hodgkina, ostra białaczka szpikowa, zespoły mielodysplastyczne, mielofibryloza, ostra białaczka limfocytowa), którzy przeszli allogeniczny przeszczep komórek krwiotwórczych (allo-HSCT).

Mediana czasu do wszczepienia neutrofilii – 15 dni vs 17 dni ($p=0,4$) odpowiednio dla PTC+SYR vs TAC+MTX, mediana czasu do wszczepienia płytek krwi odpowiednio 17,5 dni vs 14 dni ($p=0,001$). Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabeli pod charakterystyką populacji i na wykresach Kaplana-Meiera.

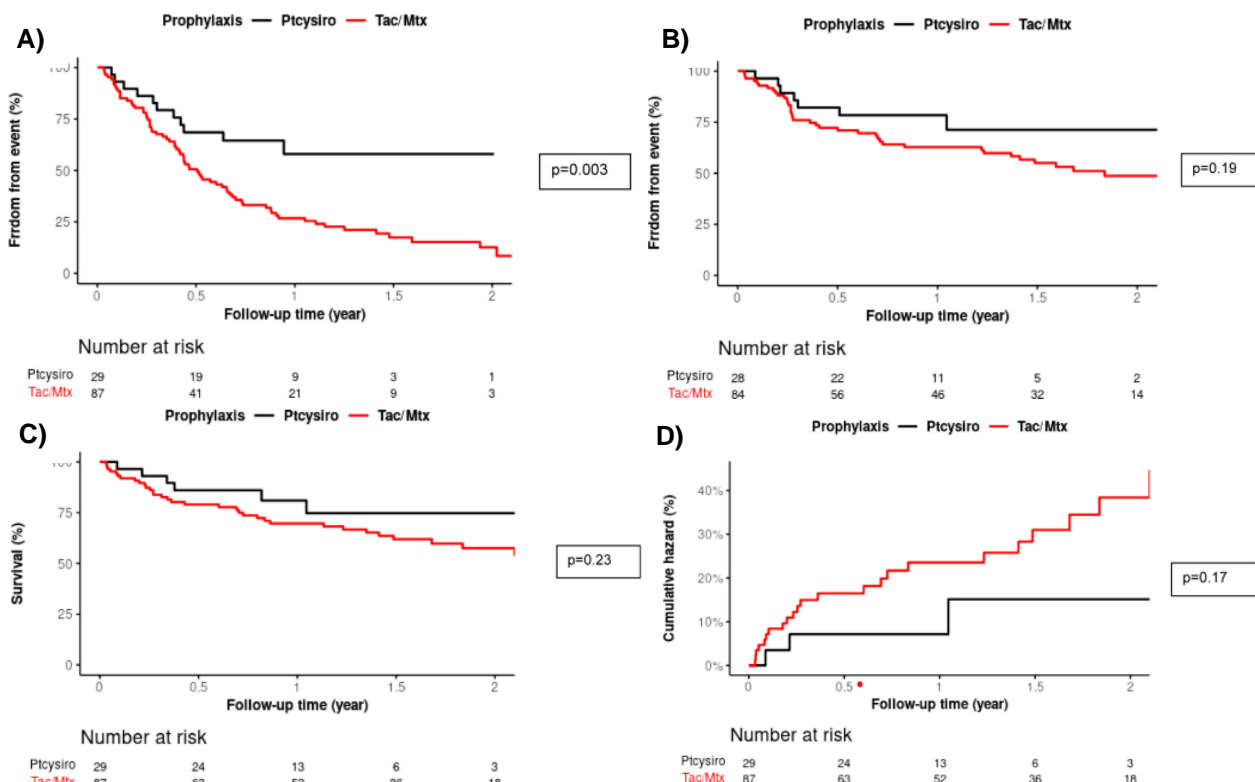
Wnioski autorów – wyniki badania wskazują, że kombinacja PTC+SYR może być z powodzeniem stosowana u chorych po alloHSCT, która równocześnie wiąże się z mniejszą częstością wystąpienia przewlekłego GVHD oraz pozwala na wcześniejsze przerwanie leczenia immunosupresyjnego w porównaniu ze schematem TAC+MTX.

Characteristic	PTCy-Siro (N = 29)	Tac-MTX (N = 87)	Total (N = 116)	P value
Age at transplantation, yr, median (range)	48.0 (24.0-69.0)	61.0 (20.0-73.0)	59.5 (20.0-73.0)	.004
Sex, n (%)				.68
Female	14 (48.3)	46 (52.9)	60 (51.7)	
Male	15 (51.7)	41 (47.1)	56 (48.3)	
Race, n (%)				.072
Not available	0	1	1	
Nonwhite	8 (27.6)	10 (11.6)	18 (15.7)	
White	21 (72.4)	76 (88.4)	97 (84.3)	
Primary diagnosis, n (%)				<.001
Acute lymphoblastic leukemia	2 (6.9)	12 (13.8)	14 (12.0)	
Acute myeloid leukemia	3 (10.3)	33 (37.9)	36 (31.0)	
Myelodysplastic syndrome	4 (13.8)	21 (24.1)	25 (21.6)	
Aplastic anemia	0 (0)	1 (1.1)	1 (0.9)	
Chronic myeloid leukemia	2 (6.9)	2 (2.3)	4 (3.4)	
Hodgkin lymphoma	2 (6.9)	1 (1.1)	3 (2.6)	
Leukoencephalopathy	3 (10.3)	0 (0)	3 (2.6)	
Myelofibrosis	1 (3.4)	12 (13.8)	13 (11.2)	
Non-Hodgkin lymphoma	11 (37.9)	5 (5.7)	16 (13.8)	
Sickle cell disease	1 (3.4)	0 (0)	1 (0.9)	
Karnofsky Performance Status (at time of transplantation)				.065
Not available, n	0	1	1	
Median (range)	90.0 (80.0-100.0)	90.0 (70.0-100.0)	90.0 (70.0-100.0)	
HCT-CI score				.15
Not available, n	0	3	3	
Median (range)	2.0 (0-5.0)	2.0 (0-8.0)	2.0 (0-8.0)	
Recipient CMV serostatus, n (%)				.50
Negative	11 (37.9)	27 (31.0)	38 (32.8)	
Positive	18 (62.1)	60 (69.0)	78 (67.2)	
Donor type, n (%)				.82
MRD	8 (27.6)	28 (32.2)	36 (31.0)	
MUD	21 (72.4)	59 (67.8)	80 (69.0)	
Regimen intensity, n (%)				.65
MAC	8 (27.6)	30 (34.5)	38 (32.8)	
RIC	21 (72.4)	57 (65.5)	78 (67.2)	
Regimen, n (%)				.002
Cy/TBI	0 (0)	3 (3.4)	3 (2.6)	
Flu/Bu	23 (79)	73 (83.9)	96 (82.7)	
Flu/Cy/ATG/TBI	0 (0)	1 (1.1)	1 (0.9)	
Flu/Cy/thiotepa/ATG/TBI	4 (13.8)	0 (0)	4 (3.4)	
Flu/Mel	1 (3.4)	10 (11.5)	11 (9.5)	
Flu/Cy/TBI 200	1 (3.4)	0 (0)	1 (0.9)	
TBI, n (%)				.12
No	24 (82.8)	82 (94.3)	106 (91.4)	
Yes	5 (17.2)	5 (5.7)	10 (8.6)	
Donor sex, n (%)				.16
Not available	0	1	1	
Female	12 (41.4)	22 (25.6)	34 (29.6)	
Male	17 (58.6)	64 (74.4)	81 (70.4)	
Donor CMV serostatus, n (%)				.27
Not available	0	1	1	
Negative	16 (55.2)	58 (67.4)	74 (64.3)	
Positive	13 (44.8)	28 (32.6)	41 (35.7)	
Stem cell source, n (%)				.034
BM	4 (13.8)	2 (2.3)	6 (5.2)	
PBSCs	25 (86.2)	85 (97.7)	110 (94.8)	
Total CD34 cell dose infused, $\times 10^6$ /kg, median (range)	6.2 (1.4-10.0)	5.9 (2.1-10.7)	5.9 (1.4-10.7)	

HCT-CI indicates Hematopoietic Cell Transplantation Comorbidity Index; TBI, total body irradiation; Flu, fludarabine; ATG, antithymocyte globulin; Bu, busulfan; Mel, melphalan.

Tabela 7. Krótkoterminowe wyniki dla schematów w badaniu (Iqbal 2023)

Outcome	PTCy-Siro (N = 29)	Tac-MTX (N = 87)	Total (N = 116)	P value
Length of stay in days, median (range)	N = 29; 26.0 (20.0-100.0)	N = 87; 26.0 (15.0-91.0)	N = 116; 26.0 (15.0-100.0)	0.83
Days to neutrophil engraftment, median (range)	N = 28; 15.0 (12.0-25.0)	N = 82; 17.0 (9.0-34.0)	N = 110; 16.0 (9.0-34.0)	.40
Days to platelet engraftment, median (range)	N = 28; 17.5 (12.0-74.0)	N = 77; 14.0 (11.0-38.0)	N = 105; 15.0 (11.0-74.0)	.001
Acute GVHD grade II-IV, (%)	N = 5 (17.2)	N = 30 (34.5)	35 = (30.2)	.10
Days to acute GVHD, median (range)	29.0 (26.0-43.0)	41.0 (19.0-239.0)	39.0 (19.0-239.0)	.18
Acute GVHD grade III-IV, (%)	N = 2 (6.9)	N = 10 (11.5)	N = 12 (10.3)	.73
Days to grade III-IV acute GVHD, median (range)	37.5 (26.0-49.0)	74.0 (26.0-231.0)	56.0 (26.0-231.0)	.23
Steroid-refractory acute GVHD, (%)	N = 2 (40.0)	N = 7 (23.3)	N = 9 (25.7)	.59
Clinical infection, (%)	N = 19 (65.5)	N = 40 (46.0)	N = 59 (50.9)	.087
CD3 chimerism level at day +100, %, median (range)	N = 25; 100.0 (90.0-100.0)	N = 65; 90.0 (40.0-100.0)	N = 90; 90.0 (40.0-100.0)	<.001
CD 33 chimerism level at day +100, %, median (range)	N = 25; 100.0 (90.0-100.0)	N = 65; 100.0 (50.0-100.0)	N = 90; 100.0 (50.0-100.0)	.64
Unsorted chimerism level at day +100, %, median (range)	N = 17; 100.0 (10.0-100.0)	N = 62; 95.0 (30.0-100.0)	N = 79; 95.0 (10.0-100.0)	.008
Days to immunosuppression withdrawal, median (range)	N = 22; 138.0 (37.0-312.0)	N = 43; 232.0 (66.0-1120.0)	N = 65; 188.0 (37.0-1120.0)	<.001



Rysunek 7. Wykresy Kaplana-Meiera dla PK: A) przeżycie wolne od nawrotu GVHD, B) przeżycie wolne od nawrotu, C) przeżycie całkowite, D) skumulowany hazard ryzyka zgonu bez nawrotu choroby (Iqbal 2023)

Richardson 2024

W tabeli przedstawiono charakterystykę populacji uwzględnionej w badaniu.

Do badania włączono 19 chorych, w tym 14 (74%) po wcześniejszym auto-HSCT. Mediana czasu do wszczepienia neutrofilii wynosiła 17 dnia a normalizacja płytek – 22 dni. Pełny chimeryzm stwierdzono u wszystkich badanych w czasie 30 i 100 dni od transplantacji.

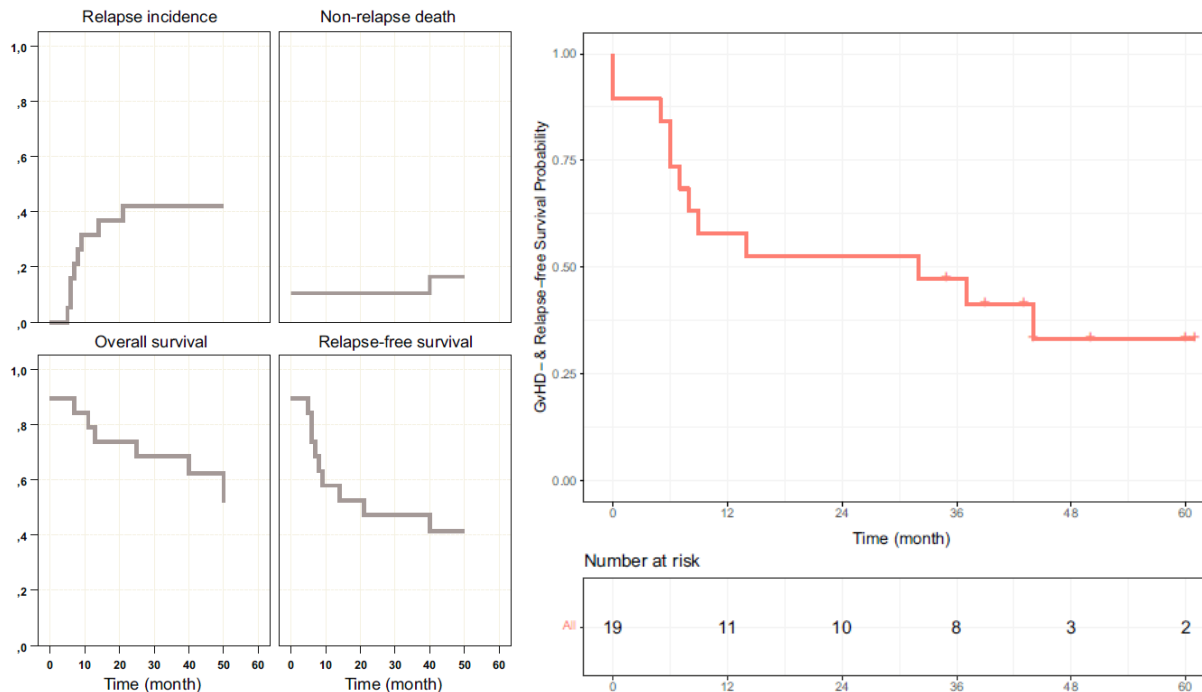
Dwóch chorych zmarło po 18 i 20 dniach od transplantacji. Toksyczność hematologiczną stopnia 4. stwierdzono u wszystkich pacjentów (neutropenia i anemia) oraz u 17 pacjentów (małopłytkowość). GVHD wystąpiło u 53% chorych, ostre GVHD stopnia 2. u 7 chorych, nie stwierdzono zdarzeń 3. i 4. stopnia. Mediana czasu do wystąpienia przewlekłego GVHD wyniosła 646 dni, mediana czasu do nawrotu – 8,6 mies. Przewlekłe GVHD wystąpiło u 5 pacjentów.

Dla mediany obserwacji 43 mies. skumulowana śmiertelność bez nawrotu po roku, dwóch latach i czterech

Age in years, median (range)	54 (24–67)
Diagnosis	Multiple myeloma 5 (26%) Hodgkin's lymphoma 2 (10.5%) CLL/Richter's transformation 4 (21%) Mantle cell lymphoma 6 (32%) T-cell lymphoma 2 (10.5%)
Prior lines of therapy, median (range)	5 (2–9)
Prior autograft	14 (74%)
Auto to allo-SCT, median days (range)	815 (77–3373)
Stem cell source	Peripheral blood 19 (100%)
CD34-dose, median, (range)	×10e/6 kg BW 6.1 (3.7–11.4)
Donor	Matched related donor 5 (26%) Matched unrelated donor 14 (74%)
CMV status	Donor negative Recipient positive 5 (26%)
Response prior to transplant	Complete response 3 (16%) Partial response 11 (58%) Stable disease 3 (16%) Progressive disease 2 (10%)
HCT-Cl, median (range)	3 (1–8)
CIBMTR Risk group	Intermediate 14 (74%) High 3 (16%) Low 2 (10%)
Conditioning regimen	FluBu2 19 (100%)

latach wynosiła odpowiednio 11%, 11% i 16% natomiast skumulowana liczba nawrotów wynosiła odpowiednio 32%, 32% i 42%. RFS po 4 latach = 41%, OS po 4 latach = 62%. Czas wolny od GVHD i nawrotu (GFRS) po 4 latach = 33%.

Wnioski autorów – ewerolimus + wcześniej podany cyklofosfamid jest bezpiecznym schematem i może być rozważany jako alternatywa dla schematów zawierających inhibitory kalcyneuryny jako profilaktyka GVHD u chorych po transplantacji komórek macierzystych pobranych z krwi obwodowej od zgodnych dawców. Wskazano na ograniczenia związane z małą grupą włączonych do badania i brak komparatora.



Wegener 2023

W tabeli przedstawiono charakterystykę populacji uwzględnionej w badaniu.

Zgodnie z przedstawionymi wynikami skumulowana częstość wystąpienia ostrego GVHD po 110 dniach od allo-HSCT wynosiła 17% w ramieniu TDG natomiast w ramieniu kontrolnym – 29% ($p=0,02$, oszacowany w analizie wieloczynnikowej $HR=0,51$ [95%CI: 0,30; 0,86]). Skumulowana częstość wystąpienia ostrego GVHD stopnia 3-4 wyniosła odpowiednio 3% i 5% ($p=0,40$). Częstość wystąpienia ostrego GVHD w skórze, drogach pokarmowych i wątrobie wyniosły odpowiednio 70%, 65% i 4% w ramieniu TDG i 84%, 35% i 3% w ramieniu kontrolnym. Nie stwierdzono istotnych różnic w częstości wystąpienia przewlekłego GVHD ($p=0,52$).

Dla mediany czasu obserwacji 2,4 lata dla ramienia TDG i 6,1 lat dla ramienia kontrolnego oszacowany OS po 2 latach wynosił 77% w ramieniu TDG i 69% w ramieniu kontrolnym ($p=0,04$). Oszacowany w analizie wieloczynnikowej $HR=0,65$ (95%CI:0,42; 0,99).

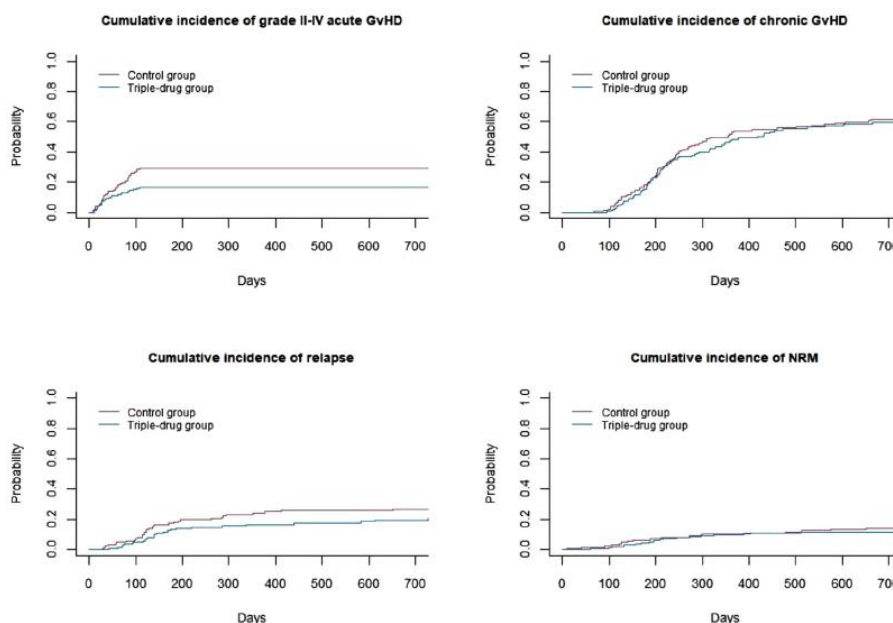
Skumulowana częstość nawrotu wynosiła 21% w ramieniu TDG i 27% w ramieniu kontrolnym ($p=0,18$).

Skumulowana częstość zgonów bez wystąpienia nawrotu wynosiła 12% w ramieniu TDG i 14% w ramieniu kontrolnym ($p=0,20$).

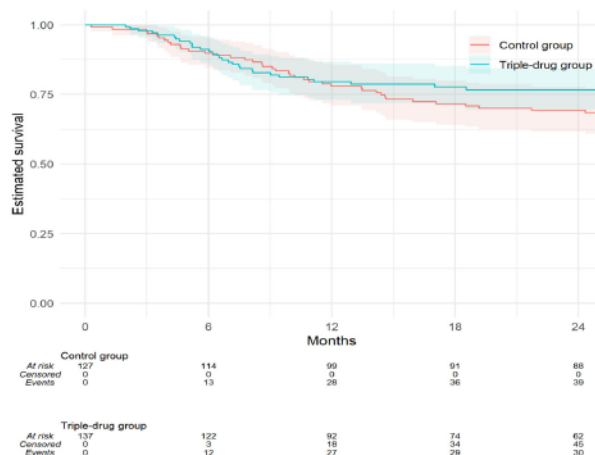
Skumulowana częstość wystąpienia CMV po roku wyniosła 11% w ramieniu TDG i 34% w ramieniu kontrolnym ($p<0,001$). Skumulowana częstość wystąpienia zakażenia grzybiczego po roku wyniosła 6% w ramieniu TDG i 17% w ramieniu kontrolnym ($p=0,004$).

Wnioski autorów – Po zmianie standardowej profilaktyki GVHD złożonej z takrolimusu i MMF na cyklosporynę, MMF i syrolimus stwierdzono redukcję częstości występowania ostrego GVHD stopnia 2-4 oraz poprawę przeżycia całkowitego po 2 latach. Przedstawione badanie obserwacyjne wspiera informacje pochodzące z rzeczywistej praktyki wskazujące na korzyści stosowania syrolimusu jako elementu profilaktyki GVHD u pacjentów po allo-HSCT z HLA-dopasowanym dawcą niespokrewnionym bez mieloablacji.

Characteristic	Triple-Drug Group (N = 137)	Control Group (N = 127)
Sex, n (%)		
Female	55 (40.1)	49 (38.6)
Male	82 (59.9)	78 (61.4)
Recipient age, yr, median (IQR)	66 (58-69)	63 (57-68)
Donor age, yr, median (IQR)	26 (22-30)	26 (23-33)
Female donor/male recipient, n (%)	12 (8.8)	12 (9.4)
CMV antibodies, recipient/donor, n (%)		
Negative/negative	36 (26.3)	32 (25.2)
Negative/positive	6 (4.4)	9 (7.1)
Positive/negative	50 (36.5)	49 (38.6)
Positive/positive	44 (32.1)	36 (28.3)
Unknown	1 (.7)	1 (.8)
Disease, n (%)		
Acute myeloid leukemia	45 (32.8)	46 (36.2)
Chronic lymphocytic leukemia	2 (1.5)	7 (5.5)
Chronic myeloid leukemia	0 (0)	1 (.8)
Hodgkin lymphoma	1 (.7)	1 (.8)
Myelodysplastic syndrome	32 (23.3)	28 (22.1)
Myelofibrosis	20 (14.6)	16 (12.6)
Non-Hodgkin lymphoma	12 (8.8)	13 (10.2)
Others	13 (9.5)	14 (11.0)
T cell lymphoma	12 (8.8)	1 (.8)
Karnofsky Performance Status, n (%)		
<80	16 (11.7)	25 (19.7)
90	44 (32.1)	38 (29.9)
100	76 (55.5)	64 (50.4)
Unknown	1 (.7)	0 (0)
Body mass index, median (range)	26.2 (23.6-29.4)	25.5 (22.9-28.3)



Rysunek 8. Skumulowana częstość wystąpienia ostrego GVHD, przewlekłego GVHD, nawrotu i zgonu bez nawrotu (Wegener 2023)



Rysunek 9. Przeżycie całkowite po allo-HSCT (Wegener 2023)

Profilaktyka przed cytomegalowirusem (CMV)

Kaminski 2022

W tabeli przedstawiono charakterystykę populacji uwzględnionej w badaniu.

Pierwszorzędowy PK osiągnięto u 48,3% chorych w ramieniu EVE+CsA oraz 80,5% w ramieniu MPA+CsA (OR=0,21; p<0,001). Stwierdzono istotne różnice na korzyść EVE+CsA w wykryciu DNA CMV oraz rozpoczęcia terapii z powodu CMV względem MPA. Nie stwierdzono istotnych różnic w zakresie liczby zgonów, utraty przeszczepu, przerwania leczenia przed 6. miesiącem od przeszczepu nerki.

Wnioski autorów – Jak długo ewerolimus jest tolerowany a stężenie optymalne, tak ewerolimus skojarzony z inhibitorem kalcyneuryny [w badaniu cyklosporyna – przyp. analityka] zapobiega wirerii CMV wymagającej stosowania terapii (wal)gancyklowirem.

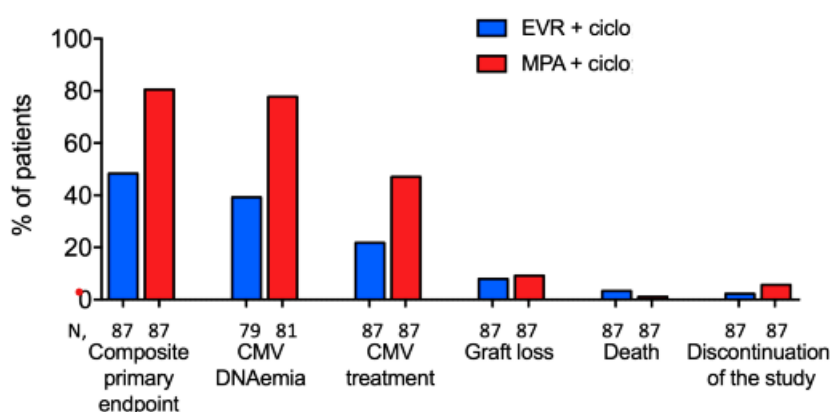
	EVR (n = 87)	MPA (n = 87)
Recipients		
Age (years), mean (SD)	63.0 (14.1)	61.5 (14.7)
Male, n (%)	58 (66.7)	62 (71.3)
Donors		
Age (years), mean (SD)	59.3 (15.2)	56.9 (18.2)
Male, n (%)	51 (58.6)	46 (52.9)
Living donor, n (%)	9 ^a (10.7)	3 ^b (3.6)
Expanded criteria deceased donor, n (%)	51 (58.6)	47 (54.0)
Cold ischemia time (hours), mean (SD)	12.3 ^a (6.2)	13.4 ^b (5.9)
HLA-sensitized recipients, n (%)	8 ^c (9.3)	10 (11.5)
HLA A mismatches, n (0/1/2)	7/39/41	13/41/33
HLA B mismatches, n (0/1/2)	3/32/52	6/29/52
HLA DRB1 mismatches, n (0/1/2)	21/43/23	25/36/26
HLA DQB1 mismatches, n (0/1/2)	21/50/16	29/38/20
CMV seropositive donors, n (%)	47 (54.0)	48 (55.2)

Abbreviations: CMV, cytomegalovirus; EVR, everolimus; HLA, human leukocyte antigen; MPA, mycophenolic acid; SD, standard deviation.

^an = 84.

^bn = 83.

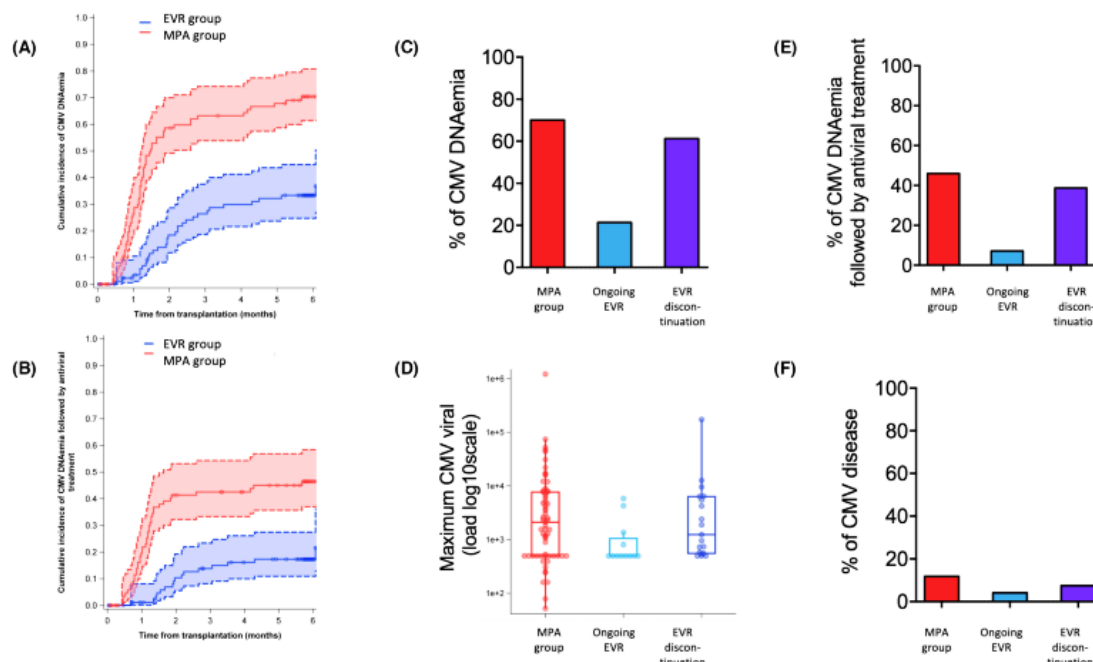
^cn = 86



Rysunek 10. Pierwszorzędowy punkt końcowy w badaniu Kaminski 2022

Tabela 8. Częstość występowania zdarzeń (Kaminski 2022)

Cumulative incidence (95% CI)	EVR (n = 87)	MPA (n = 87)	Log-rank
12-month borderline rejection	8.8 (4.0-18.5)	13.6 (7.3-24.6)	0.39
12-month acute T cell-mediated rejection	13.8 (7.7-24.2)	17.9 (10.6-29.4)	0.57
12-month active antibody-mediated rejection	3.3 (0.8-12.5)	2 (0.3-13.1)	0.63
12-month graft loss	9.4 (4.8-17.9)	10.8 (5.8-19.8)	0.99
12-month death	6.3 (2.7-14.6)	1.2 (0.2-8.1)	0.11
12-month CMV disease or syndrome	5.0 (1.9-12.8)	11.2 (6.0-20.5)	0.14



Rysunek 11. Pozostałe wykresy obrazujące wyniki zaprezentowane w badaniu Kaminski 2022

Przeszczepienie rogówki

Shimazaki 2024

W tabelach przedstawiono charakterystykę populacji uwzględnionej w badaniu.

Zgodnie z przedstawionymi wynikami u jednego pacjenta w ramieniu stosującym sztuczne łzy (AT) stwierdzono odrzucenie przeszczepionej rogówki. Czas przetrwania transplantu po 13 i 26 tygodniach wynosił 100%, 91,7% w 39 tyg. i 73,3% w 52 tyg. w ramieniu TAC. Dla ramienia AT w odpowiednich punktach czasu obserwacji współczynniki wyniosły – 100% w 13 tyg. oraz 91,7% w kolejnych punktach pomiaru. Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic również w punktach końcowych dot. BSCVA i ECD – wyniki przedstawiono na wykresach. Nie stwierdzono także istotnych statystycznie różnic w bezpieczeństwie między oboma terapiami.

Wnioski autorów – w badaniu wykazano dobrą tolerancję takrolimusu w postaci kropeł do oczu u chorych poddawanych keratoplastyce. W badaniu nie udało się wykazać skuteczności w zapobieganiu immunologicznemu odrzuceniu transplantu – konieczne jest przeprowadzenie dużych badań klinicznych, które mogłyby określić różnice w skuteczności interwencji u chorych wysokiego ryzyka z przeszczepem rogówki.

Tabela 9. Charakterystyka populacji włączonej do badania (Shimazaki 2024)

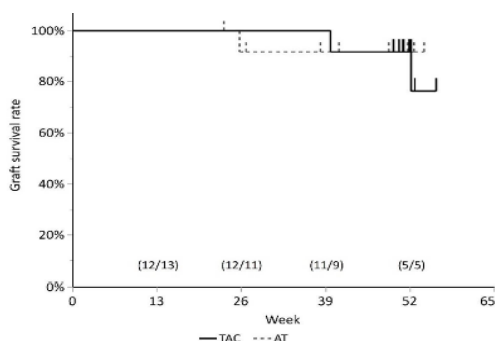
	Tacrolimus group (N=12)	Artificial tear group (N=13)
Age, years		
Mean (SD)	61.4 (17.7)	65.6 (11.6)
Median	67	67
Sex, N (%)		
Male	11 (91.7)	8 (61.5)
Female	1 (8.3)	5 (38.5)
Surgery eye, N (%)		
Right	5 (41.7)	6 (46.2)
Left	7 (58.3)	7 (53.9)
BSCVA, logMAR		
Mean (SD)	1.73 (0.72)	1.88 (0.82)
IOP, mmHg		
Mean (SD)	16.4 (4.6)	18.6 (7.2)

BSCVA: best spectacle-corrective visual acuity, logMAR: logarithm of the minimum angle of resolution, IOP: intraocular pressure, SD: standard deviation

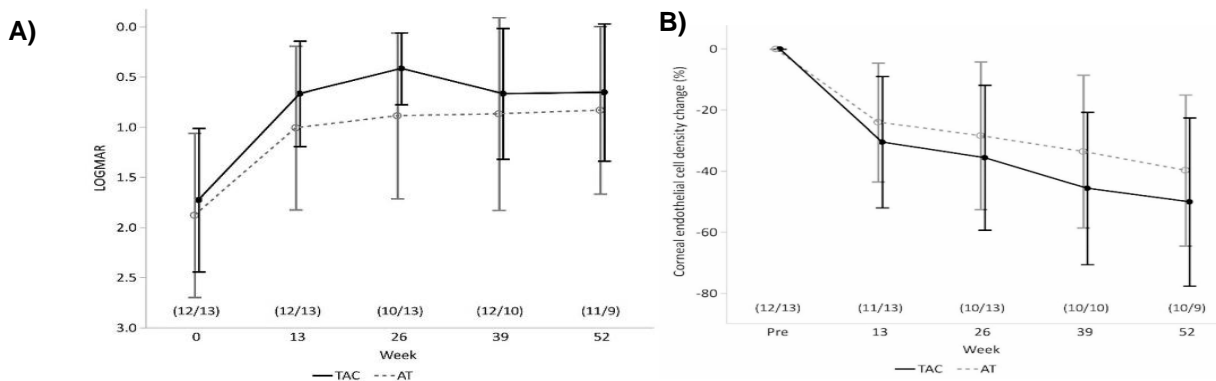
Tabela 10. Powody włączenia do transplantacji (Shimazaki 2024)

	Cause of corneal opacity	Tacrolimus group (N=12)	Artificial tear group (N=13)
Regraft, N (%)	Decompensation	9 (75.0)	7 (53.8)
	Decompensation following infectious keratitis	6	3
	Decompensation following rejection	1	0
	Decompensation following wound dehiscence	0	2
	Recurrence of lattice dystrophy	0	1
	Stromal scar	1	1
	NV (> 1/2), N (%)	0	2 (15.4)
Regraft + NV (> 1/2), N (%)	Acanthamoeba infection	0	1
	Traumatic scar	0	1
	Calcium deposits	3 (25.0)	4 (30.8)
	Stromal scar	1	0
	Decompensation	1	3
	Decompensation following infectious keratitis	1	0
	Stromal scar	0	1

NV (> 1/2): deep stromal neovascularization > 2 quadrants



Rysunek 12. Wykres Kaplana-Meiera czasu przetrwania transplantu rógówki (Shimazaki 2024)



Rysunek 13. Wynik A) BSCVA, B) ECD w horyzoncie analizy (Shimazaki 2024)

Przeszczep nerki

Tanaka 2023

W tabeli obok przedstawiono charakterystykę populacji uwzględnionej w badaniu.

Zgodnie z przedstawionymi wynikami nie stwierdzono istotnych różnic między ramionami EVE+ICsA i sCsA w statusie immunologicznym w horyzoncie obserwacji, częstości występowania zdarzeń niepożądanych (poza podwyższonymi poziomami cholesterolu całkowitego i trójglicerydów w ramieniu EVE), występowania cytomegalowirusa, ostrego odrzucenia przeszczepu. Wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 11. Charakterystyka populacji włączonej do badania (Tanaka 2023)

	Control (n = 22)	EVR (n = 21)	P value
Recipient age, y (mean ± SD)	47.8 ± 14.5	45.3 ± 8.9	.504
Recipient sex, n (male/female)	14/8	13/8	1
Original disease, n (%)			
Glomerular disease	6 (27.3)	6 (28.6)	
Polycystic disease	1 (4.5)	0 (0)	
Diabetes mellitus	6 (27.3)	5 (22.7)	
Nephrosclerosis	1 (4.5)	0 (0)	
IgA nephropathy	3 (13.6)	6 (28.6)	
Others	3 (13.6)	1 (4.5)	
Unknown	2 (9.1)	3 (13.6)	
Donor age, y (mean ± SD)	55.5 ± 10.1	53.5 ± 11.7	.555
Donor sex, n (male/female)	9/13	13/8	.227
Living donor/deceased donor	19/3	19/2	1
Related/unrelated	11/11	12/9	.763
Total HLA MM (mean ± SD)	4.1 ± 1.3	2.5 ± 2.5	.160
HLA-A MM (mean ± SD)	1.2 ± 0.7	1.0 ± 0.8	.413
HLA-B MM (mean ± SD)	1.5 ± 0.5	1.2 ± 0.7	.168
HLA-DR MM (mean ± SD)	1.4 ± 0.6	1.1 ± 0.7	.194
ABO compatible/incompatible	14/8	16/5	.51
Preemptive case, n (%)	10 (45.4)	7 (33.3)	.573
Duration of dialysis, y (mean ± SD)	3.7 ± 7.7	3.6 ± 6.1	.948
CMV serology, n (%)			
Donor + /Recipient +	18 (81.8)	12 (57.1)	
Donor + /Recipient -	1 (4.5)	4 (19.0)	
Donor - /Recipient +	1 (4.5)	4 (19.0)	
Donor - /Recipient -	0 (0)	2 (9.5)	
Unknown	2 (9.1)	1 (4.8)	

CMV, cytomegalovirus; EVR, everolimus.

Table 2. Comparison of Adverse Events

	Control (n = 22)	EVR (n = 21)	P Value
Proteinuria, n (%)	1 (4.5)	2 (9.5)	1
Urine protein/creatinine ratio (g/gCr)			
1 y	0.27 ± 0.12	0.26 ± 0.15	.891
2 y	0.25 ± 0.18	0.24 ± 0.16	.771
3 y	0.31 ± 0.27	0.20 ± 0.10	.074
Urinary tract infections, n (%)	4 (18.2)	3 (14.2)	1
Stomatitis and mouth ulcer, n (%)	0 (0)	0 (0)	1
Major cardiovascular events, n (%)	2 (9.1)	2 (9.5)	1
Malignancy, n (%)	1 (4.5)	0 (0)	1
Hyperlipidemia, n (%)	7 (31.8)	9 (42.9)	.573
Total cholesterol (mg/dL)			
1 y	188.7 ± 20.7	204.9 ± 27.9	.036
2 y	189.9 ± 29.0	207.0 ± 29.9	.064
3 y	189.3 ± 25.2	220.7 ± 37.5	.002
Triglyceride (mg/dL)			
1 y	131.9 ± 66.1	156.0 ± 108.2	.382
2 y	145.8 ± 84.2	171.8 ± 137.4	.456
3 y	118.4 ± 65.4	185.8 ± 126.6	.033
CMV viremia, n (%)	10 (45.5)	4 (19.0)	.104
D+/R+, n (%)	9/18 (50.0)	2/12 (16.7)	
Donor + /Recipient +	1/1 (100)	0/2 (0)	
Donor + /Recipient -	0/1 (0)	0/2 (0)	
Donor - /Recipient +	0/2 (0)	0/2 (0)	
Donor - /Recipient -	0/2 (0)	0/1 (0)	
Acute rejection, n (%)	3 (13.6)	1 (4.8)	.807
dnDSA, n (%)	1 (4.5)	2 (9.5)	.807
Graft loss, n (%)	0 (0)	0 (0)	1

CMV, cytomegalovirus; dnDSA, de novo donor-specific anti-HLA antibody; EVR, everolimus.

Wnioski autorów – ewerolimus zastosowany od trzeciego miesiąca po transplantacji nerki może być zastosowany w celu redukcji dawki cyklosporyny bez istotnego wpływu na funkcjonowanie przeszczepionego narządu. Przewiduje się, że stosowanie EVE zmniejsza toksyczność związaną z inhibitorami kalcyneuryny i wpływa pozytywnie na prognozowane przeżycie u chorych po transplantacji nerki.

4. Źródła

Badania	
Aberg 2024	Aberg F, Sallinen V, Tuominen S, Adam R, Karam V, et al. Cyclosporine vs. tacrolimus after liver transplantation for primary sclerosing cholangitis - a propensity score-matched intention-to-treat analysis. <i>Journal of Hepatology</i> . 2024;80(1):99-108
Asleh 2022	Asleh R, Vucicevic D, Petterson TM, Kremers WK, Pereira NL. Sirolimus-Based Immunosuppression Is Associated with Decreased Incidence of Post-Transplant Lymphoproliferative Disorder after Heart Transplantation: A Double-Center Study. <i>Journal of Clinical Medicine</i> . 2022;11(2):322
Bader 2024	Bader CS, Pavlova A, Lowsky R, Muffly LS, Shiraz P, et al. Single-center randomized trial of T-reg graft alone vs T-reg graft plus tacrolimus for the prevention of acute GVHD. <i>Blood advances</i> . 2024;8(5):1105-15
Bollano 2024	Bollano E, Andreassen AK, Eiskjaer H, Gustafsson F, Radegran G, et al. Long-term follow-up of the randomized, prospective Scandinavian heart transplant everolimus de novo study with early calcineurin inhibitors avoidance (SCHEDULE) trial. <i>Journal of Heart and Lung Transplantation</i> . 2024;43(12):1948-59
Cholongitas 2023	Cholongitas E, Burra P, Vourli G, Papatheodoridis GV. Safety and efficacy of everolimus initiation from the first month after liver transplantation: A systematic review and meta-analysis. <i>Clinical Transplantation</i> . 2023;37(5):e14957
Gómez-Bravo 2022	Gómez-Bravo M, Prieto Castillo M, Navasa M, Sánchez-Antolín G, Lladó L, et al. Effects of everolimus plus minimized tacrolimus on kidney function in liver transplantation: REDUCE, a prospective, randomized controlled study. <i>The Sanish Journal of Gastroenterology</i> . 2022;114(6):335-42
Hamilton 2023	Hamilton BK, Rybicki LA, Li H, Lucas T, Corrigan D, Tacrolimus/methotrexate vs tacrolimus/reduced-dose methotrexate/mycophenolate for graft-versus-host disease prevention. <i>Blood Advances</i> . 2023;7(16):4505-13
Iqbal 2023	Iqbal M, Nieto FAM, Brannick KM, Li Z, Murthy H, et al. A Calcineurin Inhibitor Free Graft Versus Host Disease Prophylaxis for Patients Undergoing Matched Related and Matched Unrelated Donor Allogeneic Hematopoietic Cell Transplant. <i>Transplantation and Cellular Therapy</i> . 2023;29(5):327e1-9
Kaminski 2022	Kaminski H, Kamar N, Thauat O, Bouvier N, Caillard S, et al. Incidence of cytomegalovirus infection in seropositive kidney transplant recipients treated with everolimus: A randomized, open-label, multicenter phase 4 trial. <i>American Journal of Transplantation</i> . 2022;22(5):1430-41
Nashan 2022	Nashan B, Schemmer P, Braun F, Schlitt HJ, Pascher A, Early Everolimus-Facilitated Reduced Tacrolimus in Liver Transplantation: Results From the Randomized HEPHAISTOS Trial. <i>Liver Transplantation</i> . 2022;28(6):998-1010
Richardson 2024	Richardson T, Scheid C, Herling M, Frenzel LP, Herling C, et al. Post-transplant-cyclophosphamide and short-term Everolimus as graft-versus-host-prophylaxis in patients with relapsed/refractory lymphoma and myeloma-Final results of the phase II OCTET-EVER trial. <i>European Journal of Haematology</i> . 2024;113(2):163-171
Saliba 2022	Saliba F, Duvoux C, Dharancy S, Dumortier J, Calmus Y, Gugenheim J, et al. Five-year outcomes in liver transplant patients receiving everolimus with or without a calcineurin inhibitor: Results from the CERTITUDE study. <i>Liver International</i> . 2022;42(11):2513-23
Shimazaki 2024	Shimazaki J, Tomida D, Yagi Y, Yaguchi Y, Satake Y, Yamaguchi T. Topical tacrolimus for high-risk corneal transplantation: a randomized, clinical trial. <i>BMC Ophthalmology</i> . 2024;24(1):251
Tanaka 2023	Tanaka A, Ide K, Tanaka Y, Sasaki Y, Doskali M, Tahara H, Ohira M, Ohdan H. Evaluation of T-Cell Immune Status of Reduced-Dose Cyclosporine and Everolimus Combination Therapy in Kidney Transplant Patients. <i>Transplantation Proceedings</i> . 2023;55(4):797-802
Wegener 2023	Wegener A, Andersen NS, Friis LS, Petersen SL, Schjødt I, Triple-Drug Graft-versus-Host Disease Prophylaxis after HLA-Matched Unrelated Donor Nonmyeloablative Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation. <i>Transplantation and Cellular Therapy</i> . 2023;29(9):575.e1-e6
Wytyczne kliniczne	
PTT 2022	Polskie Towarzystwo Transplantacyjne. Zalecenia dotyczące leczenia immunosupresyjnego po przeszczepieniu narządów unaczynionych. pod redakcją Durlik M, Danielewicz R. Warszawa, grudzień 2021 ISBN 978-83-921809-3-7
BTS 2023	Griffin S, Asgari E, Sharif A, Hancock A, Jones A, et al., UK Guideline for the management of the patient with a failing kidney transplant. British Transplantation Society. 2023 June 16 https://bts.org.uk/uk-guideline-for-the-management-of-the-patient-with-a-failing-kidney-transplant/#MANAGEMENTOFIMMUNOSUPPRESSIONINFAILINGALLOGRAFTS [dostęp: 6.12.2024 r.]

5. Załączniki

Załącznik 1. Wykaz leków zawierających substancję czynną ze środków publicznych w ramach ocenianego wskazania – obwieszczenie MZ z dnia 18 grudnia 2024 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 stycznia 2025 r. (dostęp: 27.12.2024 r.)

Nazwa, postać i dawka	Opak.	GTIN	Termin wejścia w życie decyzji	Okres obowiązuje decyzji	CZN	UCZ	CHB	CD	WLF	Zakres wskazań objętych refundacją (kolumna N)	Zakres wskazań pozarejestrowanych objętych refundacją (kolumna O)	PO	WDS	
134.0, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - leki immunosupresyjne - kwas mykofenolowy i jego pochodne														
Marelim, tabl. dojel., 180 mg	120 szt.	05909991227272	2022-05-01 - dla kolumny N, 2023-09-01 - dla kolumny O	3 lata - dla kolumny N, 3 lata - dla kolumny O	91,00	98,28	104,18	117,65	94,94	Stan po przeszczepie narządu unaczynionego bądź szpiku	stan po przeszczepie kończyny, rogówki, tkanek lub komórek	ryczałt	25,91	
Marelim, tabl. dojel., 360 mg	120 szt.	05909991227319			191,00	206,28	218,66	236,13	189,89			ryczałt	49,44	
CellCept, proszek do sporządzania zawiesiny doustnej, 1 g/5 ml	110 g (175 ml)	05909990980918	2025-01-01 - dla kolumny N, <1>2022-03-01/<2><4>2025-01-01/<3>2023-01-01 - dla kolumny O	3 lata - dla kolumny N, <1><2><3>3 lata/<4>2 lata - dla kolumny O	193,74	209,24	221,79	235,93	110,77		Stan po przeszczepie narządu unaczynionego bądź szpiku	<1>steroidozależny zespół nerczycowy; cyklosporynozależny zespół nerczycowy; nefropatia toczniowa; zapalenie naczyń; toczeń rumieniowaty układowy; twardzina układowa; stan po przeszczepie kończyny, rogówki, tkanek lub komórek; neuropatia zapalna; miopatia zapalna; <2>steroidooporny zespół nerczycowy; nefropatia IgA; <3>choroby autoimmunizacyjne u pacjentów z niedoborami odporności; cytopenie w przebiegu autoimmunizacyjnego zespołu limfoproliferacyjnego; <4>miastenia	ryczałt	128,36
CellCept, kaps. twarde, 250 mg	100 szt.	05909990707614	2025-01-01 - dla kolumny N, <1>2022-03-01/<2><4>2025-01-01/<3>2023-01-01 - dla kolumny O	3 lata - dla kolumny N, <1><2><3>3 lata/<4>2 lata - dla kolumny O	99,60	107,57	114,03	126,18	79,12				ryczałt	50,26
CellCept, tabl., 500 mg	50 szt.	05909990707515	2025-01-01 - dla kolumny N, <1>2022-03-01/<2><4>2025-01-01/<3>2023-01-01 - dla kolumny O	3 lata - dla kolumny N, <1><2><3>3 lata/<4>2 lata - dla kolumny O	99,60	107,57	114,03	126,18	79,12				ryczałt	50,26
Mycofit, kaps. twarde, 250 mg	100 szt.	05909990754472	2024-07-01 - dla kolumny N, <1>2022-03-01/<2><4>2024-07-01/<3>2023-01-01 - dla kolumny O	3 lata - dla kolumny N, <1><2><3>3 lata/<4>2 lata - dla kolumny O	58,50	63,18	66,97	79,12	79,12				ryczałt	3,20
Mycofit, tabl. powł., 500 mg	50 szt.	05909990750993	2024-07-01 - dla kolumny N, <1>2022-03-01/<2><4>2024-07-01/<3>2023-01-01 - dla kolumny O	3 lata - dla kolumny N, <1><2><3>3 lata/<4>2 lata	58,50	63,18	66,97	79,12	79,12				ryczałt	3,20

				- dla kolumny O									
Mycophenolate mofetil Sandoz 250 mg kapsułki twarde, kaps. twarde, 250 mg	100 szt.	05909990074563	2022-05-01 - dla kolumny N, <1><2><3>2022-05-01/<4>2024-04-01 - dla kolumny O	3 lata - dla kolumny N, <1><2><3>3 lata/<4>1 rok 3 miesiące - dla kolumny O	58,00	62,64	66,40	78,55	78,55			ryczałt	3,20
Mycophenolate mofetil Sandoz 500 mg tabletki powlekane, tabl. powl., 500 mg	50 szt. (blister)	05909990715268	2022-05-01 - dla kolumny N, <1>2022-03-01/<2><4>2024-04-01/<3>2023-01-01 - dla kolumny O	3 lata - dla kolumny N, <1><3>3 lata/<2><4>1 rok 3 miesiące - dla kolumny O	65,00	70,20	74,41	86,56	79,12			ryczałt	10,64
Myfenax, kaps. twarde, 250 mg	100 szt.	05909990638185	2025-01-01 - dla kolumny N, <1>2022-03-01/<2><4>2025-01-01/<3>2023-01-01 - dla kolumny O	3 lata - dla kolumny N, <1><2><3>3 lata/<4>2 lata - dla kolumny O	61,50	66,42	70,41	82,56	79,12			ryczałt	6,64
Myfenax, tabl. powl., 500 mg	50 szt.	05909990638208	2025-01-01 - dla kolumny N, <1>2022-03-01/<2><4>2025-01-01/<3>2023-01-01 - dla kolumny O	3 lata - dla kolumny N, <1><2><3>3 lata/<4>2 lata - dla kolumny O	61,50	66,42	70,41	82,56	79,12			ryczałt	6,64
135.1. Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - leki immunosupresyjne - sirolimus													
Rapamune, tabl. draż., 1 mg	30 szt.	05909990985210	2025-01-01 - dla kolumny N, <1>2022-07-01/<2><5>2025-01-01/<3>2023-01-01/<4>2022-09-01/<6>2023-09-01 - dla kolumny O	3 lata - dla kolumny N, 3 lata - dla kolumny O	418,06	451,50	478,59	504,80	497,09	Stan po przeszczepie narządu unaczynionego bądź szpiku	<1>stan po przeszczepie kończyny, rogówki, tkanek lub komórek; <2>stwardnienie guzowate; limfangioleiomiomatoza; nowotwór z epithelioidalnych komórek przynaczyniowych; <3>cytopenie w przebiegu autoimmunizacyjnego zespołu limfoproliferacyjnego - oporne na stosowanie steroidów lub przy zbyt nasilonych objawach niepożądanych przewlekłej steroidoterapii w wysokich dawkach; <4>zespół gumniastych zmian barwnikowych;	ryczałt	10,91
Rapamune, roztwór doustny, 1 mg/ml	60 ml	05909990893645	2025-01-01 - dla kolumny N, <1>2022-07-01/<2><5>2025-01-01/<3>2023-01-01/<4>2022-09-01/<6>2023-09-01 - dla kolumny O	3 lata - dla kolumny N, 3 lata - dla kolumny O	836,12	903,01	957,19	994,18	994,18	Stan po przeszczepie narządu unaczynionego bądź szpiku		ryczałt	3,20

												<5>angiomatoza; <6>Zespół Klippela-Trénaunaya		
135.2, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - leki immunosupresyjne - ewerolimus														
Certican tabletki, tabl., 0.25 mg	60 szt.	05909990211654	2025-01-01 - dla kolumny N, 2022-07-01 - dla kolumny O	3 lata - dla kolumny N, 3 lata - dla kolumny O	359,65	388,42	411,73	436,08	425,18	Stan po przeszczepie narządu unaczynionego bądź szpiku	stan po przeszczepie kończyny, rogówki, tkanek lub komórek	ryczałt	14,10	
Certican tabletki, tabl., 0.5 mg	60 szt.	05909990211357	2022-05-01 - dla kolumny N, 2022-07-01 - dla kolumny O	3 lata - dla kolumny N, 3 lata - dla kolumny O	751,00	811,08	859,74	894,03	850,37			ryczałt	46,86	
Certican tabletki, tabl., 0.75 mg	60 szt.	05909990211845	2025-01-01 - dla kolumny N, 2022-07-01 - dla kolumny O	3 lata - dla kolumny N, 3 lata - dla kolumny O	1077,08	1163,25	1233,04	1275,55	1275,55			ryczałt	3,20	
139.0, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - leki immunosupresyjne - inhibitory kalcyneuryny - takrolimus														
Advagraf, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 0.5 mg	30 szt.	05909990051052	2025-01-01 - dla kolumny N, <1>2022-07-01/<2>2022-09-01/<3>2023-03-01/<4>2025-01-01 - dla kolumny O	3 lata - dla kolumny N, <1><2><3>3 lata/<4>2 lata - dla kolumny O	41,55	44,87	47,56	58,01	56,86	Stan po przeszczepie narządu unaczynionego bądź szpiku	<1>stan po przeszczepie kończyny, rogówki, tkanek lub komórek; <2>miastenia; <3>zespół nerczycowy sterydooporny/zespół nerczycowy sterydooporny/zespół nerczycowy nawracający - w przypadku nietolerancji cyklosporyny lub oporności na cyklosporynę, nefropatia toczniowa/toczniove zapalenie nerek - w przypadku nietolerancji, przeciwwskazań lub oporności na inne metody leczenia; <4>zespół Henoch-Schoenleina (zapalenie naczyń spowodowane IgA, IgA-vasculitis) w przypadku nietolerancji, przeciwwskazań lub oporności na inne metody leczenia	ryczałt	4,35	
Advagraf, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 1 mg	30 szt.	05909990051076	2025-01-01 - dla kolumny N, <1>2022-07-01/<2>2022-09-01/<3>2023-03-01/<4>2025-01-01 - dla kolumny O	3 lata - dla kolumny N, <1><2><3>3 lata/<4>2 lata - dla kolumny O	87,55	94,55	100,22	114,67	113,72			ryczałt	4,15	
Advagraf, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 3 mg	30 szt.	05909990699957	2025-01-01 - dla kolumny N, <1>2022-07-01/<2>2022-09-01/<3>2023-03-01/<4>2025-01-01 - dla kolumny O	3 lata - dla kolumny N, <1><2><3>3 lata/<4>2 lata - dla kolumny O	281,13	303,62	321,84	343,13	341,15			ryczałt	5,18	
Advagraf, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 5 mg	30 szt.	05909990051137	2025-01-01 - dla kolumny N, <1>2022-07-01/<2>2022-09-01/<3>2023-03-01/<4>2025-01-01 - dla kolumny O	3 lata - dla kolumny N, <1><2><3>3 lata/<4>2 lata - dla kolumny O	472,32	510,11	540,71	567,50	567,50			ryczałt	3,20	
Cidimus, kaps. twarde, 0.5 mg	30 szt.	05909990783489	2023-05-01 - dla kolumny N, <1><2><3>2023-05-01/<4>2024-04-01 - dla kolumny O	3 lata - dla kolumny N, <1><2><3>3 lata/<4>2 lata	31,16	33,65	35,67	46,12	46,12			ryczałt	3,20	

				- dla kolumny O									
Cidimus, kaps. twarde, 1 mg	30 szt.	05909990783571	2023-05-01 - dla kolumny N, <1><2><3>2023-05-01/<4>2024-04-01 - dla kolumny O	3 lata - dla kolumny N, <1><2><3>3 lata/<4>2 lata - dla kolumny O	62,32	67,31	71,34	85,79	85,79			ryczałt	3,20
Cidimus, kaps. twarde, 5 mg	30 szt.	05909990783533	2023-05-01 - dla kolumny N, <1><2><3>2023-05-01/<4>2024-04-01 - dla kolumny O	3 lata - dla kolumny N, <1><2><3>3 lata/<4>2 lata - dla kolumny O	311,62	336,55	356,75	383,54	383,54			ryczałt	3,20
Dailiport, kaps. o przedl. uwalnianiu twarde, 0.5 mg	30 szt.	07613421037024	2023-11-01 - dla kolumny N, <1><2>2023-11-01/<3>2023-03-01/<4>2024-04-01 - dla kolumny O	3 lata - dla kolumny N, <1><2><3>3 lata/<4>2 lata - dla kolumny O	34,50	37,26	39,50	49,95	49,95			ryczałt	3,20
Dailiport, kaps. o przedl. uwalnianiu twarde, 1 mg	30 szt.	07613421037000	2023-11-01 - dla kolumny N, <1><2>2023-11-01/<3>2023-03-01/<4>2024-04-01 - dla kolumny O	3 lata - dla kolumny N, <1><2><3>3 lata/<4>2 lata - dla kolumny O	69,00	74,52	78,99	93,44	93,44			ryczałt	3,20
Dailiport, kaps. o przedl. uwalnianiu twarde, 2 mg	30 szt.	07613421037048	2023-11-01 - dla kolumny N, <1><2>2023-11-01/<3>2023-03-01/<4>2024-04-01 - dla kolumny O	3 lata - dla kolumny N, <1><2><3>3 lata/<4>2 lata - dla kolumny O	138,00	149,04	157,98	176,52	176,52			ryczałt	3,20
Dailiport, kaps. o przedl. uwalnianiu twarde, 3 mg	30 szt.	07613421037031	2023-11-01 - dla kolumny N, <1><2>2023-11-01/<3>2023-03-01/<4>2024-04-01 - dla kolumny O	3 lata - dla kolumny N, <1><2><3>3 lata/<4>2 lata - dla kolumny O	207,00	223,56	236,97	258,26	258,26			ryczałt	3,20
Dailiport, kaps. o przedl. uwalnianiu twarde, 5 mg	30 szt.	07613421037017	2023-11-01 - dla kolumny N, <1><2>2023-11-01/<3>2023-03-01/<4>2024-04-01 - dla kolumny O	3 lata - dla kolumny N, <1><2><3>3 lata/<4>2 lata - dla kolumny O	345,00	372,60	394,96	421,75	421,75			ryczałt	3,20
Envarsus, tabl. o przedl. uwalnianiu, 0.75 mg	30 szt.	05909991192709	2025-01-01 - dla kolumny N, <1>2022-07-01/<2>2022-09-01/<3>2023-03-01/<4>2025-01-01 - dla kolumny O	3 lata - dla kolumny N, <1><2><3>3 lata/<4>2 lata	93,50	100,98	107,04	121,84	121,84			ryczałt	3,20

				- dla kolumny O									
Envarsus, tabl. o przedl. uwalnianiu, 1 mg	30 szt.	05909991192730	2025-01-01 - dla kolumny N, <1>2022-07-01/<2>2022-09-01/<3>2023-03-01/<4>2025-01-01 - dla kolumny O	3 lata - dla kolumny N, <1><2><3>3 lata/<4>2 lata - dla kolumny O	127,13	137,30	145,54	162,13	162,13			ryczałt	3,20
Envarsus, tabl. o przedl. uwalnianiu, 1 mg	90 szt.	05909991192754	2025-01-01 - dla kolumny N, <1>2022-07-01/<2>2022-09-01/<3>2023-03-01/<4>2025-01-01 - dla kolumny O	3 lata - dla kolumny N, <1><2><3>3 lata/<4>2 lata - dla kolumny O	402,00	434,16	460,21	485,03	485,03			ryczałt	3,20
Envarsus, tabl. o przedl. uwalnianiu, 4 mg	30 szt.	05909991192761	2025-01-01 - dla kolumny N, <1>2022-07-01/<2>2022-09-01/<3>2023-03-01/<4>2025-01-01 - dla kolumny O	3 lata - dla kolumny N, <1><2><3>3 lata/<4>2 lata - dla kolumny O	529,00	571,32	605,60	634,35	634,35			ryczałt	3,66
Prograf, kaps. twarde, 0,5 mg	30 szt.	05909991148713	2025-01-01 - dla kolumny N, <1>2022-07-01/<2>2022-09-01/<3>2023-03-01/<4>2025-01-01 - dla kolumny O	3 lata - dla kolumny N, <1><2><3>3 lata/<4>2 lata - dla kolumny O	41,55	44,87	47,56	58,01	56,86			ryczałt	4,35
Prograf, kaps. twarde, 1 mg	30 szt.	05909990447213	2025-01-01 - dla kolumny N, <1>2022-07-01/<2>2022-09-01/<3>2023-03-01/<4>2025-01-01 - dla kolumny O	3 lata - dla kolumny N, <1><2><3>3 lata/<4>2 lata - dla kolumny O	87,55	94,55	100,22	114,67	113,72			ryczałt	4,15
Prograf, kaps. twarde, 5 mg	30 szt.	05909990447312	2025-01-01 - dla kolumny N, <1>2022-07-01/<2>2022-09-01/<3>2023-03-01/<4>2025-01-01 - dla kolumny O	3 lata - dla kolumny N, <1><2><3>3 lata/<4>2 lata - dla kolumny O	472,32	510,11	540,71	567,50	567,50			ryczałt	3,20
140.0, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - leki immunosupresyjne - azatiopryna													
Azathioprine VIS, tabl., 50 mg	30 szt.	05909990232826	2025-01-01 - dla kolumny N, <1>2022-03-01/<2>2022-05-01/<3>2022-07-01 - dla kolumny O	3 lata - dla kolumny N, 3 lata - dla kolumny O	12,60	13,61	14,43	19,31	16,71	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	<1>nieswoiste zapalenie jelit inne niż o podłożu autoimmunizacyjnym - u dzieci do 18 roku życia; nefropatia IgA inna niż o podłożu autoimmunizacyjnym - u dzieci do 18 roku życia;	ryczałt	5,22

											zapalenie naczyń inne niż o podłożu autoimmunizacyjnym - u dzieci do 18 roku życia; <2>choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL; <3>stan po przeszczepie kończyny, rogówki, tkanek lub komórek		
Azathioprine VIS, tabl., 50 mg	30 szt.	05909990232826	2025-01-01	3 lata	12,60	13,61	14,43	19,31	16,71	Nowotwory złośliwe		bezpłatny do limitu	2,34
Azathioprine VIS, tabl., 50 mg	50 szt.	05909990232819	2025-01-01 - dla kolumny N, <1>2022-03-01/<2>2022-05-01/<3>2022-07-01 - dla kolumny O	3 lata - dla kolumny N, 3 lata - dla kolumny O	20,40	22,03	23,35	30,23	27,85	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	<1>nieswoiste zapalenie jelit inne niż o podłożu autoimmunizacyjnym - u dzieci do 18 roku życia; nefropatia IgA inna niż o podłożu autoimmunizacyjnym - u dzieci do 18 roku życia; zapalenie naczyń inne niż o podłożu autoimmunizacyjnym - u dzieci do 18 roku życia; <2>choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL; <3>stan po przeszczepie kończyny, rogówki, tkanek lub komórek	ryczałt	5,02
Azathioprine VIS, tabl., 50 mg	50 szt.	05909990232819	2025-01-01	3 lata	20,40	22,03	23,35	30,23	27,85	Nowotwory złośliwe		bezpłatny do limitu	2,14
Imuran, tabl. powł., 50 mg	100 szt.	05909990277810	2025-01-01 - dla kolumny N, <1>2022-03-01/<2>2022-05-01/<3>2022-07-01 - dla kolumny O	3 lata - dla kolumny N, 3 lata - dla kolumny O	39,90	43,09	45,67	55,69	55,69	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	<1>nieswoiste zapalenie jelit inne niż o podłożu autoimmunizacyjnym - u dzieci do 18 roku życia; nefropatia IgA inna niż o podłożu autoimmunizacyjnym - u dzieci do 18 roku życia; zapalenie naczyń inne niż o podłożu autoimmunizacyjnym - u dzieci do 18 roku życia; <2>choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL; <3>stan po przeszczepie	ryczałt	3,56

											kończyny, rogówki, tkanek lub komórek		
Imuran, tabl. powł., 50 mg	100 szt.	05909990277810	2025-01-01	3 lata	39,90	43,09	45,67	55,69	55,69	Nowotwory złośliwe		bezpłatny do limitu	0,00
CD - Cena detaliczna, CHB - Cena hurtowa brutto, CZN - Cena zbytu netto, PO - Poziom odpłatności, UCZ - Urzędowa cena zbytu, WDS - Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy, WLF - Wysokość limitu finansowania													

Załącznik 2. Strategie wyszukiwania

Tabela 12. Strategia wyszukiwania badań w bazie Pubmed, data wyszukiwania: 05.12.2024

#	Kwerenda	Liczba publikacji
1	cell transplantation[MeSH Terms]	121 196
2	Tissue Transplantation[MeSH Terms]	207 569
3	Corneal Transplantation[MeSH Terms]	17 766
4	Hand Transplantation[MeSH Terms]	471
5	Vascularized Composite Allotransplantation[MeSH Terms]	1 478
6	arm[tiab] or limb[tiab] or extremity[tiab]	387 808
7	transplantation[tiab] OR transplant*[tiab] or graft*[tiab]	861 988
8	#6 and #7	19 452
9	cornea*[tiab]	116 014
10	#7 and #9	15 783
11	Keratoplasty*[tiab]	14 159
12	#10 or #11	23 600
13	tissue*[tiab]	2 324 822
14	#7 and #13	120 303
15	cell*[tiab]	6 483 139
16	#7 and #15	290 590
17	#1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #8 or #12 or #14 or #16	558 801
18	Azathioprine[MeSH Terms]	15 533
19	Azathioprine[tiab] or Imurel[tiab] or Imuran[tiab] or Immuran[tiab] or Azathioprine Sodium[tiab] or Azathioprine Sulfate[tiab]	17 959
20	#18 or #19	25 530
21	Mycophenolic Acid[MeSH Terms]	9 306
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]	14 757
23	#21 or #22	16 656
24	Everolimus[MeSH Terms]	5 880
25	Everolimus[tiab] or SDZ RAD[tiab] or RAD 001[tiab] or RAD001[tiab] or Certican[tiab] or Afinitor[tiab]	8 703
26	#24 or #25	9 536
27	Sirolimus[MeSH Terms]	24 088
28	Sirolimus[tiab] or Rapamycin[tiab] or Rapamune[tiab] or i 2190A[tiab] or AY 22989[tiab]	47 537
29	#27 or #28	54 562
30	Tacrolimus[MeSH Terms]	18 412
31	Tacrolimus[tiab] or Prograf*[tiab] or FR 900506[tiab] or Anhydrous Tacrolimus[tiab] or FK 506[tiab]	22 139
32	#30 or #31	27 568
33	#20 or #23 or #26 or #29 or #32	113 159
34	#17 and #33	15 524
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]))	1 955 919
36	#34 and #35	1 530
37	#34 and #35, from 2022/2/28 - 3000/12/12	123

Tabela 13. Strategia wyszukiwania badań w bazie Embase (via Ovid), data wyszukiwania: 06.12.2024

#	Kwerenda	Liczba publikacji
1	exp cell transplantation/	231 669
2	exp tissue transplantation/	631 007
3	exp cornea transplantation/	13 069
4	exp hand transplantation/	401
5	exp vascularized composite allotransplantation/	1 855
6	(arm or limb or extremity).ti,ab,kw.	565 942
7	(transplantation or transplant* or graft*).ti,ab,kw.	1 226 884
8	6 and 7	32 216
9	cornea*.ti,ab,kw.	137 263
10	7 and 9	18 448
11	keratoplasty*.ti,ab,kw.	15 705
12	10 or 11	27 052

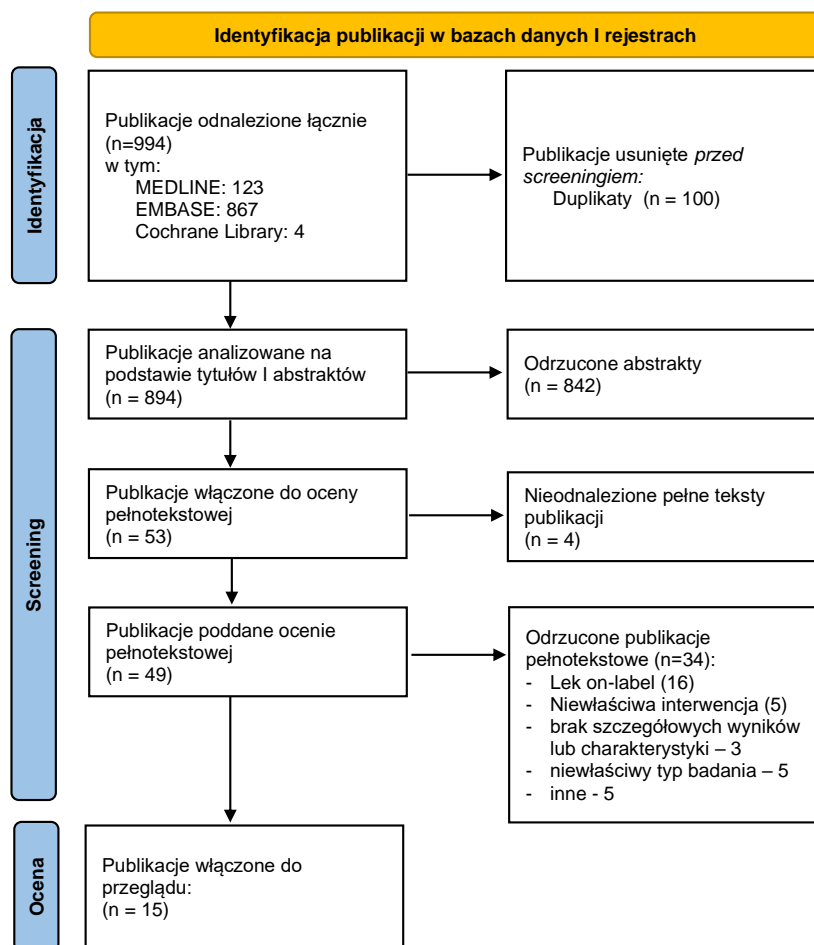
13	tissue*.ti,ab,kw.	2 955 610
14	7 and 13	164 669
15	cell*.ti,ab,kw.	8 055 765
16	7 and 15	463 813
17	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 8 or 10 or 12 or 14 or 16	944 311
18	exp azathioprine/	114 552
19	(Azathioprine or Imurel or Imuran or Immuran or Azathioprine Sodium or Azathioprine Sulfate).ti,ab,kw.	33 071
20	18 or 19	117 618
21	exp mycophenolic acid/	27 472
22	(Mycophenolic Acid or Mycophenolate Mofetil or Cellcept or Mycophenolate Sodium or Myfortic or RS 61443 or RS61443).ti,ab,kw.	29 782
23	21 or 22	50 300
24	exp everolimus/	38 822
25	(Everolimus or SDZ RAD or "RAD 001" or RAD001 or Certican or Afinitor).ti,ab,kw.	19 455
26	24 or 25	40 056
27	exp rapamycin/	12 137
28	(Sirolimus or Rapamycin or Rapamune or i 2190A or AY 22989).ti,ab,kw.	66 636
29	27 or 28	72 388
30	exp tacrolimus/	107 048
31	(Tacrolimus or Prograf* or FR 900506 or Anhydrous Tacrolimus or FK 506).ti,ab,kw.	45 645
32	30 or 31	109 701
33	20 or 23 or 26 or 29 or 32	314 987
34	17 and 33	47 774
35	(Randomized Controlled Trial or Controlled Clinical Trial or Pragmatic Clinical Trial or Equivalence Trial or Clinical Trial).mp. [mp=title, abstract, heading word, drug trade name, original title, device manufacturer, drug manufacturer, device trade name, keyword heading word, floating subheading word, floating subheading word, candidate term word]	2 417 373
36	Randomized Controlled Trial/	857 181
37	exp Randomized Controlled Trials as Topic/	286 347
38	exp randomized controlled trial/	859 517
39	Controlled Clinical Trial/	474 564
40	exp Controlled Clinical Trials as Topic/	295 875
41	exp controlled clinical trial/	1 055 548
42	Randomization/	100 412
43	Random Allocation/	95 176
44	Double-Blind Method/	201 678
45	Double Blind Procedure/	226 606
46	Double-Blind Studies/	177 116
47	Single-Blind Method/	55 205
48	Single Blind Procedure/	57 270
49	Single-Blind Studies/	57 270
50	Placebos/	364 262
51	Placebo/	421 071
52	Control Groups/	110 848
53	Control Group/	110 848
54	(random* or sham or placebo*).ti,ab,hw,kf,kw.	2 769 907
55	((singl* or doubl*) adj (blind* or dumm* or mask*)).ti,ab,hw,kf,kw.	386 505
56	((tripl* or trebl*) adj (blind* or dumm* or mask*)).ti,ab,hw,kf,kw.	2 575
57	(control* adj3 (study or studies or trial* or group*)).ti,ab,hw,kf,kw.	1 874 480
58	(Nonrandom* or non random* or non-random* or quasi-random* or quasirandom*).ti,ab,hw,kf,kw.	76 751
59	allocated.ti,ab,hw,kf,kw.	119 453
60	((open label or open-label) adj5 (study or studies or trial*)).ti,ab,hw,kf,kw.	96 676
61	((equivalence or superiority or non-inferiority or noninferiority) adj3 (study or studies or trial*)).ti,ab,hw,kf,kw.	21 187
62	(pragmatic study or pragmatic studies).ti,ab,hw,kf,kw.	1 072
63	((pragmatic or practical) adj3 trial*).ti,ab,hw,kf,kw.	10 188
64	((quasiexperimental or quasi-experimental) adj3 (study or studies or trial*)).ti,ab,hw,kf,kw.	22 864
65	(phase adj3 (III or "3") adj3 (study or studies or trial*)).ti,ab,hw,kf,kw.	142 759
66	or/35-65	4 824 256
67	34 and 66	10 524

68	limit 67 to yr="2022 -Current"	1 258
69	limit 68 to (article-in-press status or embase status or in-process status)	867

Tabela 14. Strategia wyszukiwania badań w bazie Cochrane Library, data wyszukiwania: 05.12.2024

#	Kwerenda	Liczba publikacji
#1	MeSH descriptor: [Cell Transplantation] explode all trees	3 787
#2	MeSH descriptor: [Tissue Transplantation] explode all trees	5 972
#3	MeSH descriptor: [Corneal Transplantation] explode all trees	423
#4	MeSH descriptor: [Hand Transplantation] explode all trees	0
#5	MeSH descriptor: [Vascularized Composite Allotransplantation] explode all trees	7
#6	(arm or limb or extremity):ti,ab,kw	169 056
#7	(transplantation OR transplant* or graft*):ti,ab,kw	70 216
#8	#6 and #7	7 200
#9	cornea*:ti,ab,kw	11 139
#10	#7 and #9	1 057
#11	Keratoplasty*:ti,ab,kw	777
#12	#10 or #11	1 405
#13	tissue*:ti,ab,kw	142 430
#14	#7 and #13	12 478
#15	cell*:ti,ab,kw	187 492
#16	#7 and #15	20 956
#17	#1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #8 or #12 or #14 or #16	35 953
#18	MeSH descriptor: [Azathioprine] explode all trees	1 460
#19	(Azathioprine or Imurel or Imuran or Immuran or Azathioprine Sodium or Azathioprine Sulfate):ti,ab,kw	3 659
#20	#18 or #19	3 659
#21	MeSH descriptor: [Mycophenolic Acid] explode all trees	1 766
#22	(Mycophenolic Acid or Mycophenolate Mofetil or Cellcept or Mycophenolate Sodium or Myfortic or RS 61443 or RS61443):ti,ab,kw	4 624
#23	#21 or #22	4 624
#24	MeSH descriptor: [Everolimus] explode all trees	1 913
#25	(Everolimus or SDZ RAD or RAD 001 or RAD001 or Certican or Afinitor):ti,ab,kw	4 768
#26	#24 or #25	4 768
#27	MeSH descriptor: [Sirolimus] explode all trees	3 525
#28	(Sirolimus or Rapamycin or Rapamune or i 2190A or AY 22989):ti,ab,kw	5 184
#29	#27 or #28	5 756
#30	MeSH descriptor: [Tacrolimus] explode all trees	2 530
#31	(Tacrolimus or Prograf* or FR 900506 or Anhydrous Tacrolimus or FK 506):ti,ab,kw	6 029
#32	#30 or #31	6 029
#33	#20 or #23 or #26 or #29 or #32	17 814
#34	#17 and #33	3 417
#35	#17 and #33 with Cochrane Library publication date Between Feb 2022 and Dec 2024, in Cochrane Reviews	4

Załącznik 3. Diagram selekcji badań PRISMA



Opracowanie własne na podstawie: Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ* 2021;372:n71. doi: 10.1136/bmj.n71

Załącznik 4. Lista badań wykluczonych wraz z powodem wykluczenia

Pierwszy autor	Opis bibliograficzny	Powód odrzucenia
Al-Jamaei 2024	Al-Jamaei AAH, Epstein JB, de Visscher JGAM, Spielberg RT, Nakamura R, Raber-Durlacher JE. Comparing the risk of severe oral mucositis associated with methotrexate as graft-versus host-disease prophylaxis to other immunosuppressive prophylactic agents in hematopoietic cell transplantation: a systematic review and meta-analysis.	Niewłaściwa interwencja
Almond 2023	Almond CS, Sleeper LA, Rossano JW, Bock MJ, Pahl E, et al. The teammate trial: Study design and rationale tacrolimus and everolimus against tacrolimus and MMF in pediatric heart transplantation using the major adverse transplant event (MATE) score. <i>American Heart Journal</i> . 2023;260:100-12	Niewłaściwy typ badania
Ayuk 2024	Ayuk F, Wagner-Drouet EM, Wolff D, von Huenerbein N, von Pein UM, et al. Treatment of newly diagnosed moderate or severe chronic graft-versus-host disease with prednisone and everolimus (PredEver first): a prospective multicenter phase IIA study. <i>Bone Marrow Transplantation</i> . 2024;59(8):1092-6	Niewłaściwy typ badania
Bernardes 2024	Bernardes L, Gil J, Costa E, Tavares C, Rosa A, et al. Topical tacrolimus in high-risk corneal transplants. <i>European Journal of Ophthalmology</i> . 2024;34(1):140-5	Brak dostępu do publikacji
Bolaños-Meade 2023	Bolaños-Meade J, Hamadani M, Wu J, Al Malki MM, Martens MJ, et al. Post-Transplantation Cyclophosphamide-Based Graft-versus-Host Disease Prophylaxis. <i>The New England Journal of Medicine</i> . 2023;388(25):2338-48	Niewłaściwa interwencja
Borovkova 2024	Borovkova AS, Paina OV, Semenova EV, Bykova TA, Osipova AA, et al. Post-transplant cyclophosphamide after matched donor hematopoietic stem cell transplantation in children with acute leukemia. <i>Clinical Transplantation</i> . 2024;38(1):e15181	Niewłaściwy typ badania
Datrino 2024	Datrino LN, Boccuzzi ML, Silva RM, Castilho PHBT, Riva WJ, et al. Safety and Efficacy of Mycophenolate Mofetil Associated With Tacrolimus for Kidney-pancreas and Kidney Transplantation: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Studies. <i>Transplantation proceedings</i> . 2024;56(5):1066-76	Zarejestrowany w tym wskazaniu

De Martin 2022	De Martin E, Londoño MC, Emamaullee J, Lerut J, Potts J, et al. The optimal immunosuppression management to prevent early rejection after liver transplantation: A systematic review of the literature and expert panel recommendations. <i>Clinical Transplantation</i> . 2022;36(10):e14614	Zarejestrowane w tym wskazaniu
Fázio 2023	Fázio MR, Cristelli MP, Tomimori J, Koga CE, Ogawa MM, et al. Use of sirolimus as an adjuvant therapy for kidney transplant recipients with high-risk cutaneous squamous cell carcinomas: a prospective non-randomized controlled study. <i>Journal Brasileiro de Nefrologia</i> . 2023;45(4):480-7	Zarejestrowany w tym wskazaniu
Gowrishankar 2024	Gowrishankar S, Smith ME, Creber N, Muzaffar J, Borsetto D, et al. Immunosuppression in stem cell clinical trials of neural and retinal cell types: A systematic review. <i>PLoS ONE</i> . 2024;19(7):e0304073	Brak szczegółowych informacji o immunosupresji.
Ha 2023	Ha YP, Divard G, Mitra N, Putt ME, Pallet N, et al. Outcomes in kidney transplant recipients treated with immediate-release tacrolimus capsules versus extended-release tacrolimus capsules: A cohort study. <i>Clinical Transplantation</i> . 2023;37(1):e14840	Zarejestrowany w tym wskazaniu
Haas 2023	Haas L, Cruz-Pamplona M. Topical treatment of oral chronic graft-versus-host- disease in hematopoietic stem cell transplant recipients: A systematic review. <i>Journal of Clinical and Experimental Dentistry</i> . 2023;15(5):e420-7	Brak szczegółowych danych o ocenianych lekach
Helmick 2024	Helmick RA, Eymard CM, Naik S, Eason JD, Nezakatgoo N, Nair S, Vanatta JM. A report of a prospective randomized trial of extended-release tacrolimus versus immediate release tacrolimus after liver transplantation with anti-thymocyte induction in a steroid free protocol. <i>Clinical Transplantation</i> . 2024;38(1):e15172	Zarejestrowane w tym wskazaniu
Holtzman 2024	Holtzman NG, Curtis LM, Salit RB, Shaffer BC, Pirst F, Ostojic A, et al. High-dose alemtuzumab and cyclosporine vs tacrolimus, methotrexate, and sirolimus for chronic graft-versus-host disease prevention.	Niewłaściwa interwencja (alemtuzumab – nier refundowany)
Hsiung 2024	Hsiung C.-Y., Chen H.-Y., Wang S.-H., Huang C.-Y. Unveiling the Incidence and Graft Survival Rate in Kidney Transplant Recipients With De Novo Thrombotic Microangiopathy: A Systematic Review and Meta-Analysis. <i>Transplant International</i> . 2024;37(0):12168	Niewłaściwe punkty końcowe
Huang 2024	Huang HJ, Schechtman K, Askar M, Bernadt C, Mitter B, et al. A Pilot Randomized Controlled Trial of De Novo Belatacept-based Immunosuppression After Lung Transplantation. <i>Transplantation</i> . 2024;108(3):777-86	Niewłaściwa interwencja
Mani 2022	Mani LY, Cotting J, Vogt B, Eisenberger U, Vermathen P. Influence of Immunosuppressive Regimen on Diffusivity and Oxygenation of Kidney Transplants- Analysis of Functional MRI Data from the Randomized ZEUS Trial. <i>Journal of Clinical Medicine</i> . 2022;11(12):3284	Niewłaściwa populacja
Mollaei-Kandelous 2022	Mollaei-Kandelous Y, Ahmadpoor P, Nafar M, Khatami MR, Farashi Bonab S, et al. Frequency of CD39+, LAG3+, and CTLA4+ Regulatory T Cells in Two Different Immunosuppressive Protocols in Renal Allograft Recipients (Sirolimus vs Mycophenolate mofetil): A Cohort Report. <i>Iranian Journal of Immunology</i> . 2022;19(3):219-31	Zarejestrowany w tym wskazaniu
Mulder 2023	Mulder MB, van Hoek B, van den Berg AP, Polak WG, Alwayn IPJ, et al. Three-year results of renal function in liver transplant recipients on low-dose sirolimus and tacrolimus: a multicenter, randomized, controlled trial. <i>Liver Transplantation</i> . 2023;29(2):184-95	Zarejestrowane w tym wskazaniu
Mulder 2024	Mulder MB, Busschbach JV, van Hoek B, van den Berg AP, Polak WG, et al. Health-related Quality of Life and Fatigue in Liver Transplant Recipients Receiving Tacrolimus Versus Sirolimus-based Immunosuppression: Results From a Randomized Trial. <i>Transplantation</i> . 2024;107(12):2545-53	Zarejestrowany w tym wskazaniu
Nair 2022	Nair A, Coromina Hernandez L, Shah S, Zervos X, Zimmerman M, et al. Induction Therapy With Antithymocyte Globulin and Delayed Calcineurin Inhibitor Initiation for Renal Protection in Liver Transplantation: A Multicenter Randomized Controlled Phase II-B Trial. <i>Transplantation</i> . 2022;106(5):997-1003	Zarejestrowany w tym wskazaniu
Nakamae 2022	Nakamae H, Nakane T, Okamura H, Koh H, Nakashima Y, et al. A phase II study of post-transplant cyclophosphamide combined with tacrolimus for GVHD prophylaxis after HLA-matched related/unrelated allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. 2022;115(1):77-86	Brak dostępu do publikacji
Niederwieser 2024	Niederwieser D, Hasenclever D, Berdel WE, Biemond BJ, Al.-Ali H, et al. Hematopoietic cell transplantation for older acute myeloid leukemia patients in first complete remission: results of a randomized phase III study. <i>Haematologica</i> . 2024.285879	Brak informacji o ocenianych technologiach
Parajuli 2023	Parajuli S, Muth B, Bloom M, Ptak L, Aufhauser D, et al. A Randomized Controlled Trial of Envarsus Versus Immediate Release Tacrolimus in Kidney Transplant Recipients With Delayed Graft Function. <i>Transplantation Proceedings</i> . 2023;55(7):1568-74	Niewłaściwa interwencja
Park 2023	Park JI, Song GW, Ryu JH, Choi ST, Choi NG, et al. A Multicenter, Randomized, Open-Label Study to Compare the Efficacy and Safety of Tacrolimus and Corticosteroids in	Zarejestrowany w tym wskazaniu

	Combination With or Without Mycophenolate Mofetil in Liver Transplantation Recipients Infected With Hepatitis B Virus. <i>Transplantation Proceedings</i> . 2023;55(2):387-95	
Pernin 2023	Pernin V, Glyda M, Viklický O, Löhmus A, Wennberg L, et al. Long-term Prolonged-release Tacrolimus-based Immunosuppression in De Novo Kidney Transplant Recipients: 5-Y Prospective Follow-up of Patients in the ADVANCE Study. <i>Transplantation Direct</i> . 2023;9(3):e1432	Zarejestrowany w tym wskazaniu
Sapisochin 2022	Sapisochin G, Lee WC, Joo DJ, Joh JW, Hata K, et al. Long-Term Effects of Everolimus-Facilitated Tacrolimus Reduction in Living-Donor Liver Transplant Recipients with Hepatocellular Carcinoma. <i>Annals of Transplantation</i> . 2022;27:e937988	Zarejestrowane w tym wskazaniu
Stringer 2023	D, Gardner L, Shaw O, Clarke B, Briggs D, Optimized immunosuppression to prevent graft failure in renal transplant recipients with HLA antibodies (OuTSMART): a randomised controlled trial. <i>EClinicalMedicine</i> . 2023;56:101819	Zarejestrowany w tym wskazaniu
Stumpf 2023	Stumpf J, Budde K, Witzke O, Sommerer C, Vogel T, Schenker P, et al. Fixed low dose versus concentration-controlled initial tacrolimus dosing with reduced target levels in the course after kidney transplantation: results from a prospective randomized controlled non-inferiority trial (Slow & Low study). <i>EClinicalMedicine</i> 2023;67:102381	Zarejestrowany w tym wskazaniu
Su 2022	Su RY., Ling SB., Shan QN., Wei XY, Wang R, et al. Efficacy and safety of sirolimus early conversion protocol in liver transplant patients with hepatocellular carcinoma: A single-arm, multicenter, prospective study. <i>Hepatobiliary and Pancreatic Diseases International</i> . 2022;21(2):106-12	Niewłaściwy typ badania
Uchiyama 2022	Uchiyama K, Saito Y, Takekuma Y, Sugita J, Teshima T, Sugawara M. Pharmacokinetics of mycophenolic acid after haplo-hematopoietic stem cell transplantation in Japanese recipients. <i>Journal of Oncology Pharmacy Practice</i> . 2022;28(1):31-8	Brak dostępu do publikacji
Venkatakrishnan 2024	Venkatakrishnan G, Kathirvel M, Sivasankara Pillai Thankamony Amma B, Muraleedharan AK, Mathew JS, et al. Randomized controlled trial of sustained release tacrolimus vs twice daily tacrolimus in adult living donor liver transplantation. <i>HPB (Oxford)</i> . 2024;26(2):171-8	Zarejestrowany w tym wskazaniu
Viklicky 2024	Viklicky O., Zahradka I., Bold G., Bestard O., Hrubá P., Tacrolimus After rATG and Infliximab Induction Immunosuppression - RIMINI Trial. <i>Transplantation</i> . 2024;108(1):242-51	Zarejestrowany w tym wskazaniu
Wagle Shukla 2023	Wagle Shukla A, Lunny C, Mahboob O, Khalid U, Joyce M, et al. Tremor Induced by Cyclosporine, Tacrolimus, Sirolimus, or Everolimus: A Review of the Literature. <i>Drugs in R&D</i> . 2023;23(4):301-329	Niewłaściwy typ badania
Yan 2022	Yan X, Huang S, Yang Y, Lu Z, Li F, Jiang L, Jiang Y, Liu J. Sirolimus or Everolimus Improves Survival After Liver Transplantation for Hepatocellular Carcinoma: A Systematic Review and Meta-Analysis. 2022;28(6):1063-77	Brak dostępu do pełnego tekstu