



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

Mykofenolan mofetylu
we wskazaniach:
innych niż określone w ChPL

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

Aneks do raportu nr: OT.4321.18.2018

Data ukończenia: 14 grudnia 2018 r.

Spis treści

1. Przedmiot i historia zlecenia	3
2. Rekomendacje kliniczne	4
3. Wskazanie dowodów naukowych	10
3.1.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych	10
3.1.2. Opis badań włączonych do analizy	10
3.2. Omówienie wyników badań oraz ograniczenia analizy klinicznej	18
4. Źródła	19
5. Załączniki	21
5.1. Wykaz leków zawierających ocenianą substancję czynną finansowanych ze środków publicznych w ramach ocenianego wskazania	21
5.2. Strategie wyszukiwania publikacji	21

1. Przedmiot i historia zlecenia

W związku z art. 40 pkt. 4 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2017 r., poz. 1844 z późn. zm.) niniejsze opracowanie stanowi aneks do raportu nr AOTMiT-OT-434-56/2015, na podstawie którego została wydana Opinia Rady Przejrzystości nr 31/2016 w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leków zawierających substancję czynną mykofenolan mofetylu we wskazaniach innych niż ujęte w charakterystyce produktu leczniczego, tj.: steroidozależny zespół nerczycowy, steroidooporny zespół nerczycowy, cyklosporynozależny zespół nerczycowy, nefropatia toczniowa, zapalenie naczyń, nefropatia IgA, toczeń rumieniowaty układowy, twardzina układowa, stan po przeszczepie kończyny, rogówki, tkanek lub komórek, neuropatia zapalna oraz miopatia zapalna.

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

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

2. Rekomendacje kliniczne

Przeprowadzono niesystematyczne wyszukiwanie aktualnych rekomendacji postępowania klinicznego dotyczących zastosowania mykofenolanu mofetylu w leczeniu: steroidozależnego zespołu nerczycowego; steroidoopornego zespołu nerczycowego cyklosporynozależnego zespołu nerczycowego; nefropatii toczniowej; zapalenia naczyń; nefropatii IgA; tocznia rumieniowatego układowego; twardziny układowej; stanu po przeszczepie kończyny, rogówki, tkanek lub komórek; neuropatii zapalnej oraz miopatii zapalnej - w bazach bibliograficznych i serwisach internetowych najważniejszych instytucji i towarzystw naukowych. W przypadku wszystkich baz danych przeszukiwanych zastosowano datę odjęcia: 07.01.2016 r. (data wyszukiwania wytycznych w ramach raportu AOTMiT-OT-434-56/2015).

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

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

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania aktualizacyjnego zidentyfikowano 8 nowych wytycznych praktyki klinicznej (opublikowanych po 07.01.2016 r.). Jedna rekomendacja dotyczyła tocznia rumieniowatego układowego (BSR2017), jedna – twardziny układowej (EULAR2016), trzy miopatii zapalnej (EULAR2016, CARRA2017, AHA2016) oraz trzy zakresu zapalenia naczyń (EULAR/ERA-EDTA2016, AHA/ACC2016, ESC2017).

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 1. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Wskazanie	Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendacja		
Toczeń rumieniowaty układowy	BSR 2017 (Wielka Brytania)	Rekomendowane leczenie tocznia rumieniowatego układowego (pozanerkowy) wraz ze stopniem rekomendacji		
		Leczenie (rekomendowana dawka)	Główne zastosowania (chyba, że istnieją przeciwwskazania)	Poziom dowodu/Stopień rekomendacji
		Leki antymalaryczne: HCQ (46.5 mg/kg/dziennie)	Łagodny toczeń, zapobieganie uszkodzeniom, zmniejszenie dawki steroidów	1++ / A
		MTX (425 mg/tygodniowo)	Łagodny i umiarkowany toczeń, zmniejszenie dawki steroidów	1+ / A

Wskazanie	Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendacja		
		NLPZ	Kontrola objawów jedynie w łagodnym pozanerkowym toczniu	3 / D
		Filtry przeciwsłoneczne (wysoki SPF UVA i UVB)	Zapobieganie wysypce spowodowanej promieniowaniem UV i inne przejawy	2++ / B
		Małe dawki doustnego prednizonu (47.5 mg)	Łagodny toczeń	4 / D
		Wyższe dawki doustnego prednizonu (40.5 mg/kg/dziennie)	Umiarkowany toczeń	4 / D
		Domięśniowy triamcynolon	Umiarkowany toczeń	2+ / C
		Domięśniowy metyloprednizolon (80-120 mg)	Umiarkowany toczeń	4 / D
		Dożylny metyloprednizolon (100-250 mg)	Umiarkowany toczeń	2+ / C-D
		Dożylny metyloprednizolon (500mg-1g) x 1-3 pulses	Umiarkowany i ciężki toczeń	2+ / C
		Azatiopryna (jeśli TPMT normalne: 2-3 mg/kg/doba)	Umiarkowany toczeń, zmniejszenie dawki steroidów	2+ / C
		MMF (2-3 g/dziennie)	Umiarkowany/ciężki toczeń, zmniejszenie dawki steroidów	2++ / B
		Kwas mykofenolowy/ Mykofenolan sodu (1.44-2.16 g/dziennie)	Dla pacjentów z nietolerancją MMF	3 / D
		Cyklosporyna (42.5 mg/kg/dziennie)	Umiarkowany/ciężki toczeń włącznie z cytopenią, zmniejszeniem dawki steroidów	2+ / C
		Takrolimus (1-3 mg/dziennie; ocenić poziom leków)	Umiarkowany/ciężki toczeń, zmniejszenie dawki steroidów	3 / D
		LEF (20 mg/dziennie)	Umiarkowany toczeń bez podostrej wysypki	3 / D
		CYC	Ciężki toczeń, włączając NPSLE, zmniejszenie dawki steroidów	2++ / B
		Rytuksymab (1000mg x 2)	Oporny ciężki i umiarkowany toczeń, zmniejszenie dawki steroidów	2+ / C
		Belimumab (10 mg/kg/4 tygodnie)	Oporny umiarkowany/ciężki toczeń	1+ / B
		IVIG	Oporny ciężki toczeń (włączając Katastroficzny zespół antyfosfolipidowy)	2- / D
		Plazmafereza	Zakrzepowa plamica małopłytkowa (TTP), oporny ciężki SLE	2++ / B dla TTP 3 / D pozostałe

HCQ – Hydroksychlorochina; MTX – metotreksat; NLPZ – niesteroidowe leki przeciwzapalne; TPMT - Thiopurine methyltransferase; MMF – mykofenolan mofetylu; LEF – leflunomid; CYC – Cyklofosamid; IVIG - Immunoglobulina ludzka normalna; NPSLE - Neuropsychiatric lupus

Wskazanie	Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendacja
Twardzina układowa	EULAR 2016a (Europa)	<p>Rekomendacje EULAR 2016 dotyczące leczenia twardziny układowej (SSc) są aktualizacją rekomendacji EULAR z 2009 roku. Rekomendacje podzielono w zależności od lokalizacji choroby.</p> <p><u>SSc-RP - Objaw Raynauda u pacjentów z twardziną układową</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Z badań wynika, iż nifedypina i PDE-5 inhibitor redukuje częstość i ciężkość ataków SSc-RP. Jednak należy rozważyć zastosowanie nifedypiny doustnie w pierwszej linii leczenia, a PDE-5 ogólnie jest zalecane w tej terapii; Siła rekomendacji: A Dożylny iloprost także ma działanie zmniejszające częstość i ciężkość ataków SSc-RP i zaleca się stosowanie go w przypadku ciężkiej postaci choroby. Eksperci zaznaczają, iż dożylny iloprost powinien być stosowany po terapii doustnej; Siła rekomendacji: A Niewielkie badanie wykazało, że fluoksetyna może wspomóc terapię SSc-RP i można rozważyć jej zastosowanie; Siła rekomendacji: C <p><u>Owrzodzenia opuszków palców u pacjentów z SSc</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Dożylny iloprost oraz inhibitor PDE-5 są efektywne w gojeniu owrzodzeń opuszków palców u pacjentów z SSc i należy rozważyć ich zastosowanie w terapii. Dodatkowo inhibitor PDE-5 może zapobiegać powstawaniu nowych owrzodzeń; Siła rekomendacji: A Na podstawie badań RCT potwierdzono efektywność bosentanu w zakresie redukcji nowych owrzodzeń, szczególnie u pacjentów z wieloma owrzodzeniami opuszków palców mimo stosowania ww. terapii; Siła rekomendacji: A <p><u>SSc-PAH (pulmonary arterial hypertension - tętnicze nadciśnienie płucne)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> W leczeniu twardziny układowej związanej z tętniczym nadciśnieniem płucnym powinno się wziąć pod uwagę takie substancje jak: antagoniści receptorów endotelinowych – ERA (ambrisentan, bosentan i macitentan), inhibitor PDE-5 (sildenafil, tadalafil) i riociguat; Siła rekomendacji: B Dożylny epoprostenol także jest zalecany w leczeniu pacjentów ciężkim SSc-PAH ze względu na np. możliwość poprawy wydolności wysiłkowej; Siła rekomendacji: A Inne analogi prostacykliny (iloprost, trepostinil) także są rekomendowane w terapii pacjentów SSc-PAH; Siła rekomendacji: B <p><u>Choroby skóry i płuc</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Metotreksat poprawia ocenę skóry i w tym zakresie jest rekomendowany. Natomiast nie odnotowano pozytywnych efektów w zakresie innych narządów; Siła rekomendacji: A Ze względu na wyniki wysokiej jakości badań RCT a pomimo znanej toksyczności cyklofosfamid powinien być rozpatrzony w terapii twardziny układowej związanej z śródmiąższową chorobą płuc, szczególnie z progresującą; Siła rekomendacji: A W badaniach przeszczep szpiku kostnego wykazał poprawę stanu chorobowego skóry i stabilizację funkcji płuc u pacjentów z twardziną układową. Przeszczep szpiku kostnego powinien zostać brany pod uwagę w przypadku wybranych pacjentów z gwałtownie postępującą chorobą z ryzykiem niewydolności któregoś organu. Eksperci zaznaczają, iż tacy pacjenci muszą być wybierani z ostrożnością; Siła rekomendacji: A <p><u>Twardzinowy przełom nerkowy (SRC - scleroderma renal crisis)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Eksperci zalecają natychmiastowe zastosowanie inhibitorów ACE w leczeniu pacjentów z twardzinowym przełomem nerkowym; Siła rekomendacji: C Kilka badań retrospektywnych sugeruje, iż stosowanie glikokortykosteroidów wiąże się z wyższym ryzykiem wystąpienia twardzinowego przełomu nerkowego. Pacjenci stosujący takie leczenie powinni na bieżąco monitorować ciśnienie krwi oraz funkcje nerek; Siła rekomendacji: C

Wskazanie	Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendacja
		<p><u>Choroba żołądkowo-jelitowa związana z twardziną układową</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Mimo braku wystarczających dowodów na efektywność, eksperci zalecają zastosowanie inhibitorów pompy protonowej w leczeniu choroby refluksowej przełyku związanej z SSc oraz w zapobieganiu owrzodzeniom i zwężeniom przełyku; Siła rekomendacji: B Eksperci rekomendują zastosowanie prokinetyków w leczeniu objawowych zaburzeń ruchliwości związanych z SSc (dysfagia, wczesne uczucie sytości); Siła rekomendacji: C Eksperci rekomendują użycie przerywanych lub rotujących antybiotykoterapii w leczeniu objawowego przerostu bakterii jelita cienkiego u pacjentów z SSc; Siła rekomendacji: D <p>W rekomendacji mykofenolan mofetylu pojawia się w przypadku leczenia objawów skórnych i płucnych, jednak nie był on rekomendowany przez ekspertów.</p>
<p>Miopatia zapalna</p>	<p>EULAR 2016b (Europa)</p>	<p>Rekomendacje dotyczą młodzieńczego zapalenia skórno-mięśniowego.</p> <ul style="list-style-type: none"> Ochrona przeciwsłoneczna, w tym rutynowe stosowanie kremów z filtrem na obszarach narażonych na działania promieni słonecznych; Poziom dowodów: 4; Siła rekomendacji: D W trakcie terapii niezwykle ważne jest, aby pacjent był pod opieką multidyscyplinarnego zespołu, w tym fizjoterapeuta czy wyspecjalizowana pielęgniarka; Poziom dowodów: 4; Siła rekomendacji: D Terapia powinna zawierać bezpieczny i odpowiedni program zajęć fizycznych z opieką fizjoterapeuty; Poziom dowodów: 4; Siła rekomendacji: D Eksperci zalecają stosowanie schematu indukcji u pacjentów z początkową fazą choroby w oparciu o dużą dawkę kortykosteroidów (doustnie lub dożylnie) w połączeniu z metotreksatem; Poziom dowodów: 1B; Siła rekomendacji: A Duże dawki kortykosteroidów powinny być podawane systematycznie doustnie lub dożylnie u pacjentów z umiarkowaną lub ciężką chorobą. Poziom dowodów: 2A; Siła rekomendacji: B Duże dawki kortykosteroidów powinny być podawane dożylnie jeśli jest problem z absorpcją. Poziom dowodów: 3; Siła rekomendacji: C Dodanie metotreksatu i cyklosporyny A prowadzi do lepszej kontroli choroby niż stosowanie samego prednizolonu, ze względu na profil bezpieczeństwa zalecana jest kombinacja metotreksatu z prednizolonem. Poziom dowodów: 1B; Siła rekomendacji: A Terapia metotreksatem powinna się rozpocząć od dawki 15-20 mg/m²/tygodniowo (max. 40 mg/tygodniowo) podaniem podskórnym na początku choroby. Poziom dowodów: 4; Siła rekomendacji: D Jeśli nowo zdiagnozowany pacjent ma niewystarczającą odpowiedź na leczenie, wzmocnienie leczenia należałoby rozważyć w ciągu pierwszych 12 tygodni po konsultacji z ekspertem. Poziom dowodów: 4; Siła rekomendacji: D Dożylna immunoglobulina może być dodatkiem do leczenia w przypadku opornej formy choroby, a szczególnie gdy widoczne są na skórze cechy choroby. Poziom dowodów: 2B-4; Siła rekomendacji: C Mykofenolan mofetylu może być użyteczną terapią w przypadku zajęcia mięśni i skóry (w tym kalcynoza). Poziom dowodów: 3; Siła rekomendacji: C Obecność choroby skórnej odzwierciedla trwającą chorobę ogólnoustrojową, dlatego należy zwiększyć terapię immunosupresyjną. Miejscowy takrolimus lub miejscowe sterydy mogą pomóc w chorobie skórnej, a szczególnie w zaczerwienieniu lub swędzeniu; Poziom dowodów: 4; Siła rekomendacji: D U pacjentów, którzy nie tolerują metotreksatu należy zmienić terapię na inny DMARD (leki modyfikujące przebieg choroby), w tym cyklosporynę A lub mykofenolan mofetylu; Poziom dowodów: 3; Siła rekomendacji: C U pacjentów z ciężką formą choroby, należy wziąć pod uwagę terapię cyklofosfamidem dożylnie. Poziom dowodów: 3; Siła rekomendacji: C

Wskazanie	Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendacja
	<p align="center">AHA/ACC 2016 (USA)</p>	<p>Wytyczne dotyczą leczenia pacjentów z chorobą tętnic obwodowych kończyny dolnej (PAD – peripheral artery disease). W terapii rekomendowane są leki przeciwplatekcyjne z aspiryną lub kłopidogrelem. Wszyscy pacjenci powinni być leczeni statynami. Leki hipotensyjne są zalecane u pacjentów z nadciśnieniem. Leków przeciwzakrzepowych nie należy stosować w celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia zdarzeń niedokrwiniowych (sercowo-naczyniowych) u pacjentów z chorobą tętnic obwodowych. Efektywną terapią w zakresie poprawy chodu u pacjentów utykających jest cilostazol. Pacjenci z chorobą tętnic obwodowych powinni mieć coroczne szczepienia przeciwko grypie. Eksperti nie rekomendują terapii immunosupresyjnej, w tym także stosowania mykofenolanu mofetylu.</p>
	<p align="center">ESC 2017 (Europa)</p>	<p>Wytyczne dotyczą diagnostyki i leczenia chorób tętnic obwodowych. Rekomenduje się zaprzestanie palenia u wszystkich pacjentów, a także wprowadzenie zdrowej diety i aktywności fizycznej. Eksperti zalecają także u wszystkich pacjentów statyny. Leki przeciwplatekcyjne powinny być stosowane u pacjentów z objawową chorobą tętnic obwodowych. U pacjentów z nadciśnieniem należy regularnie monitorować ciśnienie krwi. Inhibitory konwertazy angiotensyny, (ACEI) i antagoniści receptora angiotensyny powinni zostać rozpatrzeni jako pierwsza linia terapii u pacjentów z chorobą tętnic obwodowych i nadciśnieniem. Eksperti nie rekomendują terapii immunosupresyjnej, w tym także stosowania mykofenolanu mofetylu.</p>

Zidentyfikowane w ramach niniejszego wyszukiwania rekomendacje kliniczne odnosiły się jedynie do toczenia rumieniowatego układowego, twardziny układowej, miopatii zapalnej oraz zapalenia naczyń. Do pozostałych schorzeń rekomendacji po 07.01.2016 r. nie odnaleziono. Trzy (CARRA2017, AHA/ACC2016, ESC2017) z odnalezionych rekomendacji nie odnoszą się do stosowania mykofenolanu mofetylu w wybranych schorzeniach.

W poprzednim raporcie (AOTMiT-OT-434-56/2015) zostały odnalezione rekomendacje dotyczące steroidoopornego zespołu nerczycowego, steroidozależnego zespołu nerczycowego, toczenia rumieniowatego układowego, nefropatii toczniowej, nefropatii IgA, twardziny układowej, stanu po przeszczepie, zapalenia naczyń, neuropatii zapalnej i miopatii zapalnej. Wszystkie rekomendacje z poprzedniego opracowania, które odnosiły się do stosowania mykofenolanu mofetylu były pozytywne w zakresie terapii tą substancją.

3. Wskazanie dowodów naukowych

3.1.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych

Aktualizacja danych przedstawionych w raporcie AOTMiT-OT-434-56/2015

Przeszukanie aktualizacyjne przeprowadzono w bazie Medline (dostęp przez PubMed) 26 listopada 2018 r., w bazie Embase (via Ovid) 30 listopada 2018 r. oraz w bazie Cochrane w dniu 3 grudnia 2018 r. Na potrzeby niniejszego opracowania wykorzystano ze strategii wyszukiwania zaprojektowanej przez analityków Agencji. Posługiwano się słowami kluczowymi ograniczającymi wyniki wyszukiwania względem populacji, interwencji oraz rodzajów badań, łącząc kwerendy odpowiednimi operatorami logicznymi Boole'a. Wyników wyszukiwania nie ograniczono natomiast względem komparatorów. Wykorzystana strategia wyszukiwania znajduje się w załączniku 5.2. *Strategie wyszukiwania publikacji.*

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

Do przeglądu systematycznego włączono dostępne badania o najwyższej wiarygodności, opublikowane po 2015 roku. W pierwszej kolejności do analizy włączano opracowania wtórne (przeglądy systematyczne z/bez metaanalizy). W przypadku braku badań o najwyższej wiarygodności do analizy klinicznej włączono również badania RCT.

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

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

3.1.2. Opis badań włączonych do analizy

Do analizy klinicznej włączono 18 przeglądów systematycznych, oceniających zastosowanie MMF w leczeniu tocznia rumieniowatego układowego, nefropatii toczniowej, stanie po przeszczepach, nefropatii IgA, toczniowwgo zapalenia nerek oraz zapalenia naczyń.

Ponadto włączono 1 badanie pierwotne – badanie RCT z podwójnie ślepą próbą (Tashkin 2016 – badanie SLS II), porównujące zastosowanie MMF vs CYC doustnie w leczeniu śródmiąższowego zapalenia płuc związanego z twardziną układową. Dodatkowo, uwzględniono dwie analizy post-hoc badania SLS II (Volkman 2017 i 2018).

Dodatkowo przedstawiono protokół 1 badania RCT (Horinouchi 2018) dotyczącego skuteczności i bezpieczeństwa MMF w steroidozależnym zespole nerczycowym.

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

Badania wtórne

Tabela 3. Metodyka i wyniki przeglądu systematycznego włączonego do analizy

Przegląd systematyczny	Metodyka	Wyniki i wnioski
Nefropatia IgA		
<p>Zheng 2018</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> National Natural Science Foundation of China, autorzy zadeklarowali brak konfliktu interesów</p>	<p>Cel: Ocena skuteczności i bezpieczeństwa MMF w leczeniu IgAN.</p> <p>Synteza wyników: jakościowa i ilościowa</p> <p>Wyszukiwanie: Medline, Embase, CCRCT (do października 2017)</p>	<p>Wyniki: Do przeglądu włączono łącznie 8 badań RCT (9 publikacji, 150 pacjentów). Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic między schematami leczenia z i bez MMF w zakresie remisji nerkowej i ESRD u pacjentów z IgAN (siedem badań; RR, 1,250 95%CI: 0,993-1,574; p=0,057 i cztery badania; RR, 0,728, 95%CI, 0,164-3,236; p=0,676). W celu dalszej analizy efektu MMF w zakresie remisji nerkowej przeprowadzono analizę w podgrupie wykazując, że MMF był znacząco bardziej skuteczny w porównaniu z placebo (trzy badania, RR, 2,152; 95%CI, 1,198-3,867; p=0,010), chociaż schematy leczenia immunosupresyjnego z zastosowaniem MMF nie różniły się istotnie statystycznie w porównaniu do tych schematów bez MMF (cztery badania; RR, 1,140; 95%CI, 0,955-1,361; p=0,0146) wskazując, że MMF był lepszy od placebo i miał podobną skuteczność w porównaniu z innymi lekami immunosupresyjnymi w zakresie remisji nerkowej. Dodatkowo, analiza podgrupy w zakresie ESRD wykazała brak znaczących różnic między MMF i placebo oraz między lekami immunosupresyjnymi z i bez MMF (3 badania, RR, 0,957; 95%CI, 0,160-5,726; P=0,962; i jedno badanie; RR, 0,205; 95%CI, 0,010-4,200; P=0,0303). Co więcej, nie było istotnych statystycznie różnic pomiędzy schematami leczenia z i bez MMF w odniesieniu do ryzyka zdarzeń niepożądanych.</p> <p>Wnioski: Niniejsza metaanaliza wykazała, że MMF był bardziej skuteczny w porównaniu z placebo, może mieć zbliżoną skuteczność względem innych leków immunosupresyjnych w zakresie indukcji remisji nerkowej u pacjentów z IgAN oraz może nie zwiększać ryzyka zdarzeń niepożądanych. Długofalowy wpływ leczenia z zastosowaniem MMF na rokowanie pacjentów z IgAN wymaga weryfikacji i dalszych badań.</p>
<p>Yang 2018</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> National Natural Science Foundation of China, autorzy zadeklarowali brak konfliktu interesów</p>	<p>Cel: Porównanie skuteczności względnej i bezpieczeństwa różnych interwencji stosowanych w leczeniu IgAN z białkomoczem powyżej 1g/d poprzez wykorzystanie metaanalizy sieciowej.</p> <p>Synteza wyników: jakościowa i ilościowa</p> <p>Wyszukiwanie: Medline, Embase, CCRCT, Chinese Biomedical Database (do sierpnia 2017)</p>	<p>Wyniki: Do przeglądu włączono 21 RCT (1822 pacjentów) porównujących łącznie 7 interwencji. W ranga najbardziej skutecznych terapii indukujących kliniczną remisję znalazły się inhibitory układu renina-angiotensyna (RASi) plus urokinaza, steroidy plus zabieg wycięcia migdałków oraz RASi plus steroid z wartością SUCRA wynoszącą odpowiednio 0,912, 0,710 oraz 0,583. <u>W celu zapobiegania ESRD lub dwukrotnego podwyższenia poziomu kreatyniny w surowicy, RASi plus steroid (SUCRA 0,012) był najbardziej skutecznym, następnie RASi (SUCRA 0,282) i steroid (SUCRA 0,494), zaś MMF był interwencją najmniej skuteczną (SUCRA 0,644).</u> Nie wykazano istotnej statystycznie różnicy między interwencjami w zakresie występowania poważnych zdarzeń niepożądanych.</p> <p>Wnioski: Niniejsza meta-analiza sieciowa po raz pierwszy wykazała, że RASi plus steroid jest prawdopodobnie najlepszą opcją terapeutyczną, nie tylko w redukcji białkomoczu, ale również w utrzymaniu długookresowej ochrony nerek.</p>
<p>Du 2017</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Chinese Society of Nephrology, Jilin University, autorzy zadeklarowali brak konfliktu interesów</p>	<p>Cel: Ponowna ocena potencjału terapeutycznego MMF w IgAN.</p> <p>Synteza wyników: jakościowa i ilościowa</p> <p>Wyszukiwanie: Medline, Embase, the Cochrane Library, CNKI</p>	<p>Wyniki: Do przeglądu włączono 8 artykułów. Wśród 8 RCT, 5 i 3 były odpowiednio wysokiej i niskiej jakości. Wyniki zbiorcze z 8 włączonych badań sugerowały, że pacjenci z IgAN w grupie MMF mieli większy wskaźnik remisji niż grupa kontrolna. W porównaniu z placebo lub monoterapii kortykosteroidami, monoterapia MMF wykazywała wyższy wskaźnik remisji i zdarzeń niepożądanych, zarówno w analizie głównej i analizie podgrup ze stratyfikacją względem rasy. W porównaniu z kortykosteroidami plus inna terapia immunosupresyjna, kortykosteroid plus terapia MMF miały wyższy wskaźnik remisji oraz niższy wskaźnik dwukrotnego podwyższenia poziomu kreatyniny w surowicy, wskaźnik progresji do ESKD i wskaźnik skutków ubocznych. Analiza w podgrupach względem schematu terapii potwierdziła otrzymane wyniki dla porównania kortykosteroid plus MMF i kortykosteroid plus terapia cyklofosfamidem.</p> <p>Wnioski: MMF ma potencjał w leczeniu IgAN, w szczególności dla populacji azjatyckiej. Aktualnie dostępne dowody wskazują, że monoterapia MMF ma większą skuteczność przy gorszym profilu bezpieczeństwa w porównaniu z placebo lub monoterapią kortykosteroidami w leczeniu populacji azjatyckiej z IgAN. Jednocześnie MMF w skojarzeniu z kortykosteroidem ma większą skuteczność i lepszy profil bezpieczeństwa w porównaniu z terapią kortykosteroid plus cyklofosfamid.</p>

<p>Liu 2016</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Jiang Xi Natural Science Foundation Program, NNSFIRGC</p>	<p>Cel: Przeprowadzenie meta-analizy w zakresie bezpieczeństwa i skuteczności różnych terapii immunosupresyjnych w leczeniu IgAN.</p> <p>Synteza wyników: jakościowa i ilościowa</p> <p>Wyszukiwanie: Medline, Excerpta Medica, the Cochrane Library, CNKI, Wanfang, Weipu, CBLD, Qinghuetongfang (do września 2013)</p>	<p>Wyniki: Do przeglądu włączono 29 RCT obejmujące 1466 pacjentów. W porównaniu z lekami steroidowymi, leki immunosupresyjne, w tym AZA [odpowiedź całkowita/częściowa; RR, 3,43 95%CI 1,92-6,12; p<0,0001], MMF [odpowiedź całkowita/częściowa; RR, 2,64; P=0,006] i leflunomid [odpowiedź całkowita/częściowa; RR, 2,64 95%CI, 1,80-3,86; P<0,00001] przyczyniły się do zwiększonej i pełnej remisji białkomoczu. Cyklofosfamid powodował większą redukcję wydalania białka z moczem niż steroidy (SMD, 0,91; 95% CI, 0,41-1,41; P=0,0004)). W porównaniu z cyklofosfamidem, leflunomid wykazywał większą skuteczność (odpowiedź całkowita/częściowa; RR, 2,01; 95%CI, 1,08-3,75; P=0,03) i lepszy profil bezpieczeństwa.</p> <p>Wnioski: Niniejsza meta-analiza obejmująca pacjentów z IgAN sugeruje, że <u>AZA, MMF, leflunomid i cyklofosfamid są skuteczne w redukcji poziomu białkomoczu, przy akceptowalnych efektach ubocznych.</u> Z uwagi na powyższe, leki immunosupresyjne mogą być uznawane za dobrze rokujące środki terapeutyczne w leczeniu IgAN i powinny być dalej oceniane w wysokiej jakości badaniach klinicznych z dużą próbą pacjentów.</p>
Toczniove zapalenie nerek (LN) / toczeń rumieniowaty układu (SLE)		
<p>Tang 2018</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> brak, autorzy zadeklarowali brak konfliktu interesów</p>	<p>Cel: Błoniaste toczniowe zapalenie kłębuszków nerkowych (MLN) jest związane ze schorzeniami takimi jak choroba zakrzepowazatorowa, obrzęki obwodowe i hiperlipidemia. Leczenie jest jednak nadal nieskuteczne.</p> <p>Synteza wyników: jakościowa i ilościowa</p> <p>Wyszukiwanie: Medline, Embase, Cochrane (do listopada 2017)</p>	<p>Wyniki: Do przeglądu włączono 8 badań (206 pacjentów) obejmujących w sumie 6 leków immunosupresyjnych w ramach terapii indukcyjnej MLN. Wyniki metaanalizy sieciowej wykazały, że zarówno MMF, jak i inhibitory kalcyneury, są skuteczne w indukcji całkowitej remisji oraz całkowitej remisji i częściowej remisji, w porównaniu z samymi kortykosteroidami, przy czym MMF i inhibitory kalcyneury są również związane z wyższymi współczynnikami infekcji w odniesieniu do kortykosteroidów.</p> <p>Wnioski: Metaanaliza sieciowa wykazała, że zarówno <u>MMF, jak i inhibitory kalcyneury są bardziej skuteczne niż kortykosteroidy w terapii indukcyjnej u pacjentów z MLN.</u> Z drugiej strony, zidentyfikowano ograniczenia związane z heterogenicznością wewnętrzną i zewnętrzną włączonych badań.</p>
<p>Tunncliffe 2018</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> brak danych</p>	<p>Cel: Ocena dowodów i ewaluacja korzyści i ryzyka różnych terapii immunosupresyjnych u pacjentów z toczniowym zapaleniem nerek potwierdzonym biopsją.</p> <p>Synteza wyników: jakościowa i ilościowa</p> <p>Wyszukiwanie: Central, Medline, Embase, Cochrane, materiały konferencyjne, ICTRP, ClinicalTrials.gov (do 2 marca 2018)</p>	<p>Wyniki: Zidentyfikowano 26 nowych badań, łącznie 74 badania obejmujące 5175 pacjentów. Dwadzieścia dziewięć badań włączyło dzieci poniżej 18 r.ż. z toczniowym zapaleniem nerek, przy czym tylko dwa badania oceniały wyłącznie leczenie toczniowego zapalenia nerek u pacjentów poniżej 18 r.ż.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Terapia indukcyjna W porównaniu z dożylnym cyklofosfamidem, MMF może w większym stopniu przyczynić się do całkowitej remisji choroby (RR 1,17, 95% CI: 0,97 – 1,42); niski poziom pewności dowodów), przy czym rozrzut efektów nie wyklucza możliwości braku lub małej różnicy. W porównaniu z dożylnym cyklofosfamidem, MMF jest prawdopodobnie związane z mniejszym ryzykiem łysienia (RR 0,29, 95% CI: 0,19 – 0,46; średni poziom pewności dowodów), zwiększonym ryzykiem biegunki (RR 2,42, 95% CI: 1,64 – 3,58, średni poziom pewności dowodów) oraz niewie kim wpływem lub brakiem wpływu na główne infekcje (RR 1,02, 95%CI: 0,67-1,54, niski poziom pewności dowodów). Nie ma pewności, czy MMF zmniejsza ryzyko niewydolności jajników w porównaniu z dożylnym cyklofosfamidem, ponieważ poziom pewności dowodów był bardzo niski. MMF w połączeniu z takrolimusem może zwiększać całkowitą remisję choroby (RR 2,38, 95%CI: 1,07-5,30, niski poziom pewności dowodów) w porównaniu z dożylnym cyklofosfamidem, przy czym wpływ na łysienie, biegunki. Niewydolność jajników i główne infekcje pozostaje niepewny. • Terapia podtrzymująca Terapię podtrzymującą oceniano w 9 badaniach (767 pacjentów). W terapii podtrzymującej ryzyko nawrotu choroby jest prawdopodobnie większe u pacjentów stosujących azatioprynę niż MMF (RR 1,75, 95%CI: 1,20-2,55; średni poziom dowodów naukowych). <p>Wnioski: W niniejszym przeglądzie systematycznym badania oceniające leczenie proliferacyjnego toczniowego zapalenia nerek nie były zaprojektowane w celu oceny zgonów (niezależnych od przyczyny) lub ESKD. <u>MMF może zwiększać prawdopodobieństwo całkowitej remisji choroby w porównaniu z dożylnym cyklofosfamidem, przy akceptowalnym profilu bezpieczeństwa,</u> aczkolwiek pewność dowodów była niska i istnieje prawdopodobieństwo braku różnic. <u>Kalcyneuryna w skojarzeniu z niższymi dawkami MMF może zwiększać indukcję remisji choroby w porównaniu z dożylnym cyklofosfamidem,</u> ale porównawczy profil bezpieczeństwa tych terapii jest niepewny. <u>Azatiopryna może zwiększać prawdopodobieństwo nawrotu choroby w terapii podtrzymującej w porównaniu z MMF.</u></p>

<p>Chen 2017</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> China Scholarship Council; autorzy zadeklarowali brak innych konfliktów interesu.</p>	<p>Cel: Systematyczny przegląd terapii toczniowego zapalenia nerek poprzez przegląd innych przeglądów systematycznych i metaanaliz.</p> <p>Synteza wyników: jakościowa</p> <p>Wyszukiwanie: Medline, Embase, Cochrane (do 13 lipca 2016 r.)</p>	<p>Wyniki: Do przeglądu włączono 24 badania, z czego 3 oceniono jako niskiej jakości, 11 – umiarkowanej, a 10 – dobrej. W przypadku terapii indukcyjnej LN, w porównaniu z cyklofosfamidem MMF charakteryzował się wyższym współczynnikiem odpowiedzi i mniejszą liczbą zdarzeń niepożądanych związanych z leukopenią, łysieniem i niewydolnością nerek. Z drugiej strony, nie zaobserwowano różnic w zakresie skuteczności i zdarzeń niepożądanych między MMF a takrolimusem. W terapii podtrzymującej LN, współczynnik nawrotów i leukopenii były niższe w grupie MMF niż w grupie azatiopryny, ale nie było różnic w zakresie współczynnika ESKD i zgonów między badanymi ramionami. W przypadku terapii indukcyjnej, zarówno takrolimus i MMF są bardziej skuteczne i bezpiecznie niż cyklofosfamid, podczas gdy nie było różnic w skuteczności lub bezpieczeństwie między porównywanymi terapiami. W przypadku terapii podtrzymującej, MMF wydawał się mieć mniejszą liczbę zdarzeń niepożądanych i niższy współczynnik nawrotów w porównaniu z azatiopryną.</p> <p>Wnioski: Zarówno takrolimus jak i MMF są bardziej skuteczne i bezpieczne niż cyklofosfamid w terapii indukcyjnej, chociaż brak jest różnic w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa między takrolimusem i MMF. MMF ma mniejszy współczynnik nawrotów i leukopenii w porównaniu z azatiopryną w terapii podtrzymującej.</p>
<p>Palmer 2017</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> brak; autorzy ujawnili powiązania finansowe w artykule</p>	<p>Cel: Dożylny cyklofosfamid stanowi pierwszą linią terapii w indukcji remisji choroby u pacjentów z LN. Skuteczność porównawcza i toksyczność nowszych leków, takich jak MMF i inhibitory kalcyneuryny są niepewne.</p> <p>Synteza wyników: jakościowa i ilościowa</p> <p>Wyszukiwanie: Central Medline, Embase, CENTRAL (do 20 lipca 2016)</p>	<p>Wyniki: Do przeglądu włączono 53 badania obejmujące 4222 uczestników. Terapia indukcyjna i podtrzymująca była podawana przez odpowiednio 12 i 25 miesięcy. Nie było dowodów na różnice między terapiami w zakresie zgonów ogółem, dwukrotnego zwiększenia poziomu kreatyniny w surowicy czy ESKD. W porównaniu z dożylnym cyklofosfamidem, najskuteczniejszymi terapiami w indukcji remisji w badaniach o umiarkowanej i wysokiej jakości były interwencje skojarzone MMF i inhibitorów kalcyneuryny, inhibitory kalcyneuryny i MMF (wartości OR wynosiły odpowiednio: 2,69 [95%CI: 1,74-4,16]; 1,86 [95%CI: 1,05-3,30]; 1,54 [95%CI: 1,04-2,30]). W porównaniu z dożylnym cyklofosfamidem, pacjenci stosujący MMF mieli istotnie statystycznie mniejsze prawdopodobieństwo łysienia (OR: 0,21; 95%CI: 0,12-0,36), i pacjenci stosujący MMF w skojarzeniu z inhibitorem kalcyneuryny mieli mniejsze prawdopodobieństwo niewydolności jajników (OR, 0,25; 95% CI, 0,07-0,93). Schematy leczenia miały ogólnie podobne wartości szans dla głównych infekcji. MMF był najskuteczniejszą strategią w celu podtrzymania remisji.</p> <p>Wnioski: Dowody na terapię indukcyjną LN są nieprzekonywujące w oparciu o efekty leczenia w zakresie zgonów ogółem, dwukrotnego zwiększenia poziomu kreatyniny w surowicy i ESKD. <u>MMF, inhibitory kalcyneuryny lub ich terapie skojarzone były w większości przypadków bardziej skutecznie w indukcji remisji w porównaniu z cyklofosfamidem podawanym dożylnie, przy podobnej lub mniejszej toksyczności leczenia. MMF był najbardziej skuteczną terapią podtrzymującą.</u></p>
<p>Zhang 2016</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> brak danych, autorzy zadeklarowali brak konfliktu interesów</p>	<p>Cel: Ocena skuteczności i bezpieczeństwa inhibitorów kalcyneuryny, cyklosporyny i takrolimusu w terapii indukcyjnej i podtrzymującej LN</p> <p>Synteza wyników: jakościowa i ilościowa</p> <p>Wyszukiwanie: Medline, Embase, CENTRAL, The Cochrane Library (do lutego 2015)</p>	<p>Publikacja włączona do przeglądu Chen 2017.</p>
<p>Singh 2016</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Patient Centered Outcomes Research Institute; autorzy ujawnili powiązania finansowe w artykule</p>	<p>Cel: Przeprowadzenie przeglądu systematycznego i metaanalizy sieciowej w celu porównania ryzyka poważnych infekcji u pacjentów z LN stosujących leki immunosupresyjne i glikokortykoidami.</p> <p>Synteza wyników: jakościowa i ilościowa</p> <p>Wyszukiwanie: Medline, SCOPUS, Cochrane Systematic Review, ACR (do maja 2016)</p>	<p>Wyniki: Włączono 32 RCT (2611 pacjentów), w tym 26 badań dwuramiennych, 5 badań trzyramiennych i 1 badanie czteroramienne. Wykazano, że takrolimus był powiązany z znacząco niższym ryzykiem poważnych infekcji w porównaniu z glikokortykoidami, cyklofosfamidem, MMF i azatiopryną z OR (95%CI) wynoszącymi odpowiednio 0,33 (0,12-0,88), 0,37 (0,15-0,87), 0,340 (0,18-0,81). Odwrotnie, niskie dawki CYC, wysokie dawki CYC i wysokie dawki glikokortykoidów były związane z większą szansą poważnych infekcji w porównaniu z takrolimusem (OR: 4,84 – 12,83). Wykazano również, że MMF podany przed AZA (MMF-AZA) był związany ze znacząco mniejszym ryzykiem poważnych infekcji w porównaniu z niskimi dawkami CYC, wysokimi dawkami CYC, CYC-AZA lub wysokimi dawkami glikokortykoidów z OR (95%CI) wynoszącymi odpowiednio 0,09 (0,01-0,76), 0,07 (0,01-0,54), 0,14 (0,002-0,71) i 0,03 (0,00-0,56).</p> <p>Wnioski: Takrolimus i MMF-AZA były związane z niższym ryzykiem poważnych infekcji w porównaniu z innymi lekami immunosupresyjnymi lub glikokortykoidami w leczeniu LN. W połączeniu z danymi porównawczymi na temat skuteczności, te dane mogą pomóc pacjentom w świadomym wyborze opcji terapeutycznej dla LN.</p>

<p>Singh 2016a</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Patient Centered Outcomes Research Institute; autorzy ujawnili powiązania finansowe w artykule</p>	<p>Cel: Ocena porównawcza korzyści i ryzyka stosowania leków immunosupresyjnych i kortykosteroidów w leczeniu LN.</p> <p>Synteza wyników: jakościowa i ilościowa</p> <p>Wyszukiwanie: Medline, SCOPUS (do lutego 2014)</p>	<p>Wyniki: Łącznie 65 badań spełniało kryteria włączenia i wyłączenia; dane były analizowane w kierunku remisji/odpowiedzi nerkowej (37 badań, 2697 pacjentów), nawrotów/zaostżeń ze strony nerek (13 badań, 1108 pacjentów), brak miesiączki/niewydolność jajników (8 badań; 839 pacjentów) i cytopenii (16 badań; 2257 pacjentów). <u>Niska dawka CYC i wysoka dawka CYC w porównaniu z MMF i AZA wykazywały mniejsze prawdopodobieństwo w uzyskaniu remisji/odpowiedzi nerkowej.</u> Niska dawka CYC, wysoka dawka CYC i plazmafereza w porównaniu z cyklosporyną również wykazywały mniejsze prawdopodobieństwo w uzyskaniu remisji/odpowiedzi nerkowej. <u>MMF i CYC były związane z mniejszą szansą nawrotów/zaostżeń ze strony nerek w porównaniu z kortykosteroidem.</u> <u>MMF natomiast zmniejszał współczynnik nawrotów/zaostżeń ze strony nerek w porównaniu z AZA.</u> <u>CYC w porównaniu z MMF i kortykosteroidem wykazywał większe prawdopodobieństwo związku z brakiem miesiączki/niewydolnością jajników.</u> <u>W porównaniu z MMF, CYC, AZA, niska dawka CYC i wysoka dawka CYC były związane z większym ryzykiem cytopenii.</u></p> <p>Wnioski: W niniejszym przeglądzie systematycznym i metaanalizie sieciowej zidentyfikowaliśmy istotne różnice między lekami immunosupresyjnymi stosowanymi w terapii LN. Pacjenci i lekarze mogą korzystać z tych informacji w celu wyrażenia świadomej zgody w podejściu skoncentrowanym na pacjenta. Ograniczenia przeglądu takie jak heterogeniczność badań i niewielka próba z błędem typu II powinny być brane pod uwagę w interpretacji tych wyników.</p>
<p>Singh 2016b</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Patient Centered Outcomes Research Institute; autorzy ujawnili powiązania finansowe w artykule</p>	<p>Cel: Porównanie korzyści i ryzyka terapii indukcyjnej i podtrzymującej w LN</p> <p>Synteza wyników: jakościowa i ilościowa</p> <p>Wyszukiwanie: Medline, Embase, SCOPUS, the Cochrane Review (do lutego 2014)</p>	<p>Wyniki: Łącznie 65 RCT spełniało kryteria włączenia i wyłączenia do przeglądu. Znacząco niższe ryzyko ESRD (17 badań) odnotowano przy zastosowaniu CYC (OR 0,49, 95%CI 0,25-0,92) lub CYC + AZA (OR 0,18, 95% CI 0,05-0,57) w porównaniu ze standardową dawką cyklosporyny, oraz z wysoką dawką CYC (OR 0,16, 95% CI 0,03-0,61) lub CYC + AZA (OR 0,10, 95% CI 0,03-0,34) w porównaniu z wysokimi dawkami cyklosporyny. <u>Wysokie dawki cyklosporyny były związane z wyższym ryzykiem ESRD w porównaniu z CYC (OR 3,59, 95% CI 1,30-9,86), AZA (OR 2,93, 95% CI 1,08-8,10), lub MMF (OR 7,05, 95% CI 1,66-31,91).</u> <u>W porównaniu z cyklosporyną, znacząco wyższy odsetek pacjentów miało odpowiedź nerkową (14 badań) podczas leczenia CYC (OR 1,98, 95% CI 1,13-3,52), MMF (OR 2,42, 95%CI 1,27-4,74), lub takrolimusem (OR, 4,20, 95%CI 1,29-13,68).</u> Nie odnotowano różnic w zakresie ryzyka nowotworów (15 badań). Ryzyka wystąpienia pólpaśca były następujące: OR (95% CI) MMF vs cyklosporyna 4,38 (1,02-23,87), CYC vs cyklosporyna 6,64 (1,97-25,71), takrolimus vs cyklosporyna 9,11 (1,13-70,99), CYC+AZA vs cyklosporyna 8,46 (1,99-43,61).</p> <p>Wnioski: Korzyści dla nerek i ryzyko wystąpienia pólpaśca były wyższe podczas stosowania leków immunosupresyjnych w porównaniu z cyklosporyną. Dane na temat względnych i bezwzględnych różnic są aktualnie dostępne i mogą być zaimplementowane do konsultacji między lekarzem i pacjentem w zakresie farmakoterapii SLE.</p>
Zespół nerczycowy		
<p>Shaojun 2017</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> brak danych, autorzy zadeklarowali brak konfliktu interesów</p>	<p>Cel: Ocena skuteczności i bezpieczeństwa dostępnych leków immunosupresyjnych u pacjentów pediatrycznych z steroidoopornym zespołem nerczycowym.</p> <p>Synteza wyników: jakościowa i ilościowa</p> <p>Wyszukiwanie: MEDLINE, the Cochrane Central Register of Controlled Trials, EMBASE (do stycznia 2017)</p>	<p>Wyniki: Włączono 18 badań RCT (790 pacjentów). Wykazano, że takrolimus (86,4%) jest skuteczniejszy w zakresie remisji całkowitej (CR) w porównaniu do cyklofosfamidu (dożylny 44,8% i doustny 24,2%), mykofenolanu mofetylu 59,8%, leflunomidu 31,5%, chlorambucylu 28,6%, azatiopryny 28,6% i placebo/braku leczenia 24,5%. Takrolimus (91,5%) wykazał się także większą skutecznością w zakresie całkowitej liczby pacjentów w remisji (TR) w stosunku do cyklofosfamidu (dożylnie 28,1% i doustnie 19,6%) oraz placebo/braku leczenia 29,2%. Natomiast cyklosporyna odnotowała lepszą skuteczność w zakresie CR (88,7%) i TR (87,8%) w porównaniu do cyklofosfamidu (dożylny 44,8%-CR, 28,1%-TR i doustny 24,2%-CR, 19,6%-TR) i placebo/braku leczenia 29,2%. Cyklosporyna wykazała wyższość także nad MMF, chlorambucylu i azatiopryny w zakresie CR. MMF w zakresie TR było skuteczniejsze w porównaniu do cyklofosfamidu (dożylny i doustny). Wyniki są przedstawione w formie skumulowanych prawdopodobieństw.</p> <p>Wnioski: Takrolimus i cyklosporyna są preferowanymi lekami pierwszego rzutu dla steroidoopornego zespołu nerczycowego u dzieci. <u>Mykofenolan mofetylu jest opcją akceptowalną w terapii.</u> Niezbędne są dalsze badania oceniające korzyści i szkody takrolimusu vs cyklosporyna. Konieczne są także dodatkowe informacje na temat bezpieczeństwa i skuteczności MMF.</p>

<p>Hodson 2016</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> brak danych</p>	<p>Cel: Ocena korzyści i szkód różnych interwencji stosowanych u dzieci z idiopatycznym zespołem nerczycowym (steroidoopornym – przyp. analityków), które nie osiągają remisji po 4 lub więcej tygodniach terapii korykosteroidami.</p> <p>Synteza wyników: jakościowa i ilościowa</p> <p>Wyszukiwanie: Cochrane Kidney and Transplant's Specialised Register (do 2.03.2016 r.)</p>	<p>Wyniki: Włączono 19 badań RCT (773 pacjentów). Inhibitory kalcyneuryny wykazały znaczne zwiększenie liczby całkowitej i częściowej remisji w porównaniu do cyklofosfamidu (2 badania, 156 dzieci: RR 1.98, 95% CI [1.25-3.13]. <u>Nie wykazano statystycznie istotnych różnic w zakresie liczby całkowitej remisji</u> w porównaniu takrolimus vs cyklosporyna (1 badanie, 41 dzieci: RR 0.86, 95% CI [0.44 - 1.66], <u>cyklosporyna vs mykofenolan mofetylu + deksametazon</u> (1 badanie, 138 dzieci: RR 2.14, 95%CI [0.87 - 5.24], <u>cyklofosfamid + prednizon vs prednizon</u> (2 badania, 91 dzieci: RR 1.06, 95% CI [0.61 - 1.87], <u>dożylny vs doustny cyklofosfamid</u> (1 badanie, 11 dzieci: RR 3.13, 95% CI [0.81 - 12.06], <u>dożylny cyklofosfamid vs doustny cyklofosfamid + dożylny deksametazon</u> (1 badanie, 49 dzieci: RR 1.13, 95% CI [0.65 - 1.96] oraz <u>azatiopryna + prednizon vs prednizon</u> (1 badanie, 31 dzieci: RR 0.94, 95%CI [0.15 to 5.84]).</p> <p>Wnioski: Inhibitory kalcyneuryny zwiększają prawdopodobieństwo całkowitej lub częściowej remisji w porównaniu z cyklofosfamidem lub placebo/brakiem leczenia. W przypadku innych ocenianych schematów wyniki nie są pewne ze względu na niewielką liczbę dowodów. Dalsze badania, w tym kierunku są konieczne szczególnie z lepiej zdefiniowaną grupą pacjentów.</p>
Stan po przeszczepie kończyny, rogówki, tkanek lub komórek		
<p>Rodriguez-Perlvarez 2017</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> 14 badań było finansowanych przez firmy farmaceutyczne, 2 badania przez partie polityczne, 10 badań – brak danych, brak informacji o konflikcie interesów autorów</p>	<p>Cel: Ocena porównawcza korzyści i szkód związanych ze schematami immunosupresyjnymi podtrzymującymi u dorosłych pacjentów po przeszczepieniu wątroby.</p> <p>Synteza wyników: jakościowa i ilościowa</p> <p>Wyszukiwanie: CENTRAL, MEDLINE, Embase, Science Citation Index Expanded, World Health Organization International Clinical Trials Registry Platform, i rejestry badań (do październik 2016)</p>	<p>Wyniki: Do przeglądu włączono 26 badań (3842 pacjentów). Na podstawie badań zaobserwowano brak różnic w śmiertelności (21 badań, 3492 pacjentów) oraz utraty przeszczepu pomiędzy różnymi schematami podtrzymującymi immunosupresji. Na podstawie 1 badania z 222 pacjentami takrolimus + sirolimus wykazał zwiększenie śmiertelności (HR 2.76, 95% CI [1.30 - 6.69]) i utraty przeszczepu (HR 2.34, 95% CI [1.28 - 4.61]) w porównaniu do takrolimusu. Na podstawie metaanalizy można wywnioskować, iż nie ma dowodów na różnice pomiędzy schematami immunosupresyjnymi w odsetku osób z poważnymi zdarzeniami niepożądanymi, zdarzeniami niepożądanymi, zaburzeniach czynności nerek, przewlekłej chorobie nerek i odrzuceniach przeszczepu wymagających leczenia. Natomiast liczba zdarzeń niepożądanych cyklosporyny była niższa w porównaniu do innych terapii, a ryzyko ponownego przeszczepu była wyższe u pacjentów leczonych cyklosporyną niż takrolimusem (HR 3.08, 95% CI [1.13 - 9.90]).</p> <p>Wnioski: <u>W metaanalizie nie odnaleziono różnic między poszczególnymi schematami immunosupresyjnymi (w tym MMF – przyp. analityka), jednak wnioski te są na podstawie dowodów bardzo niskiej jakości.</u> Przyszłe badania randomizowane powinny mieć lepiej zdefiniowaną populację.</p>
<p>Rashidi 2016</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> brak danych, autorzy zadeklarowali brak konfliktu interesów</p>	<p>Cel: Ocena porównawcza terapii steroidami vs steroidami w połączeniu z dodatkową substancją w pierwszej linii terapii choroby przeszczep przeciw gospodarzowi (GVHD).</p> <p>Synteza wyników: jakościowa i ilościowa</p> <p>Wyszukiwanie: Medline, Embase (do 24.11.2015)</p>	<p>Wyniki: Włączono 7 badań (895 pacjentów) porównujących steroidy vs steroidy + dodatkowa substancja. Do dodatkowych substancji należały: wyższa dawka steroidów, globulina antytymocytarną (ATG), infl ksymbab, interleukina 2, immunotoksyna CD-5 i <u>mykofenolan mofetylu</u>. Całkowite przeżycie po 100 dniach było znacząco gorsze w grupie eksperymentalnej (RR: 0.83, 95% CI [0.74–0.94], p = 0.004, dane z 3 badań). Podobny trend został zaobserwowany także po roku terapii, jednak nie wykazano istotności statystycznej 9RR 0.86, 95%CI [0.68–1.09], p = 0.21, dane z 5 badań).</p> <p>Wnioski: <u>Metaanaliza nie wykazała skuteczności w związku z zwiększoną dawką immunosupresji.</u> Niezbędne są nowe terapie w leczeniu pierwszej linii GVHD.</p>
Zapalenie naczyń		
<p>Kolkhir 2018</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> brak danych, autorzy zadeklarowali brak konfliktu interesów</p>	<p>Cel: Kompleksowy przegląd skuteczności aktualnych opcji terapeutycznych UV.</p> <p>Synteza wyników: jakościowa</p> <p>Wyszukiwanie: Medline, Medline, SCOPUS, Web of Science (do grudnia 2017)</p>	<p>Wyniki i wnioski: Do przeglądu włączono 261 badań i 789 pacjentów z UV. Większość pacjentów z UV to dorosłe kobiety z przewlekłym (≥ 6 tyg.) i chorobą układową. UV jest w większości przypadków idiopatyczne, ale może być powiązane z lekami, nowotworami, procesami autoimmunologicznymi i infekcjami. Choroba zazwyczaj ustępuje po wycofaniu czynnika sprawczego. Korykosteroidy są skuteczne w leczeniu objawów skórnych u więcej niż 80% pacjentów z UV. Jednakże, ich długotrwałe stosowanie może prowadzić do potencjalnych poważnych zdarzeń niepożądanych. Dodanie immunomodulujących lub immunosupresyjnych leków często pozwala na zmniejszenie dawki korykosteroidu i poprawia skuteczność terapii. <u>Leki biologiczne, w tym omalizumab, jak również korykosteroidy, CYC, dapson, MMF, plazmafereza, kolchicina, hydroksychlorochina, dożylne immunoglobuliny, niesteroidowe leki przeciwzapalne i cyklosporyna, mogą być skuteczne zarówno w leczeniu objawów skórnych, jak i układowych u pacjentów z UV.</u> Leki H1-przeciwhistaminowe, montelukast, danazol, H2-przeciwhistaminowe, pentoksifylina, doksepin, i kwas traneksamowy nie są skuteczne u większości pacjentów z UV. Dotychczas, żadne leki nie</p>

		były zatwierdzone w leczeniu UV, a wytyczne kliniczne są w głównej mierze oparte na opisach przypadków i badaniach retrospektywnych. Obecnie jest zapotrzebowanie na badania prospektywne badające wpływ leczenia na oznaki i objawy UV.
Dai 2017 <u>Źródło finansowania:</u> brak, autorzy zadeklarowali brak konfliktu interesów	Cel: Ocena skuteczności mykofenolanu mofetylu w leczeniu zespołu Takayasu. Synteza wyników: jakościowa i ilościowa Wyszukiwanie: Embase, Cochrane L brary, Pubmed, clinicaltrials.gov, 3 chińskie bazy (VIP, CNKI, WanFang)	Wyniki: Do metaanalizy włączono 2 badania z 31 pacjentami. Wyniki zostały przedstawione w formie różnic średnich (MD). W porównaniu do podstawowej terapii, dodanie do schematu leczenia MMF wykazało znaczącą redukcję w zakresie OB – odczyn Biernackiego (-14.92 [25.35, -4.48]), wartości CRP – białko C-reaktywne (-12.99 [-23.29, -2.68]) i dawek steroidów (-17.64 [-24.89, -10.4]). Przy dodaniu do terapii mykofenolanu mofetylu zaobserwowano stabilizację choroby. Wnioski: <u>Mykofenonal mofetylu może być alternatywną terapią immunosupresyjną w leczeniu zespołu Takayasu w celu kontroli choroby i zmniejszenia dawek steroidów.</u> Jednak niezbędne jest rozpoczęcie badań z dłuższym okresem

MLN - Membranous Lupus Glomerulonephritis; MMF – mycophenolate mofetil; ICTRP – International Clinical Trials Register, ESKD – end-stage kidney disease; LN – lupus nephritis; ACR – American College of Rheumatology; CYC – cyclophosphamide; AZA – azathioprine; IgAN – Immunoglobulin A Nephropathy; CCRCT – Cochrane Central Register of Controlled Trials; RCT – randomized controlled trials; RASi – renin-angiotensin system inhibitors; SUCRA – surface under the cumulative ranking area; CNKI – China National Knowledge Infrastructure; NNSFIRGC – National Natural Science Foundation for Innovative Research Groups of China; RR – relative risk, SLE- Systemic Lupus Erythematosus; UV - Urticarial Vasculitis

Badania pierwotne

Tabela 4. Badania dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa mykofenolanu mofetylu

Badanie	Metodyka	Populacja	Wyniki
Twardzina układowa			
Badanie SLS II Tashkin 2016 Dodatkowo analizy post-hoc badania SLS I i SLS II Volkman 2017 Volkman 2018	Badanie: podwójnie zaślepienie badania RCT, wieloośrodkowe Interwencja: SLS I: doustny cyklofosfamid (do 2 mg/kg raz dziennie) lub placebo przez rok, a następnie rok zaprzestanie leczenia i tylko obserwacja SLS II: mykofenolan mofetylu (do 3 gm/dziennie w podzielonych dawkach) przez 2 lata lub doustny cyklofosfamid (do 2 mg/kg raz dziennie) przez rok, a placebo przez kolejny rok. Okres obserwacji: 24 miesiące	Kryteria włączenia: zdefiniowana twardzina układowa; wiek 18-75 lat; natężona pojemność życiowa (FVC) <80% ale ≥ 45% wartości przewidywanej i powtarzalnej w granicach 10% przy wizycie podstawowej (ale ≤85% przewidywanej); duszność wysiłkowa ≥2 stopni w podstawowym indeksie duszności (BDI); jakiegokolwiek zaciemnienia typu mlecznego szkła (GGO - ground glass opacities) w tomografii komputerowej klatki piersiowej związane z retikulacją (zwłóknieniem) lub nie; pojawienie się pierwszego objawu innego niż Raynauada w ciągu ostatnich 7 lat. Liczba pacjentów: SLS I: 162 (Volkman 2017), 158 (Volkman 2018) pacjentów SLS II: 142 pacjentów (73 CYC, 69 MMF)	Badanie miało na celu porównanie mykofenolanu mofetylu z placebo w leczeniu pacjentów z twardziną układową związaną z śródmiąższową chorobą płuc (SSc-ILD). Po 8 latach obserwacji 42% pacjentów z badania SLS I zmarło, a gdy była znana przyczyna śmierci najczęściej była ona przypisywana twardzinie układowej. Nie było istotnych statystycznie różnic w zakresie czasu śmierci pacjentów pomiędzy ramionami w badaniach SLS I i SLS II. Lepszy wyjściowy wynik w zakresie zmian skórnych, podeszły wiek, spadek natężonej pojemności życiowej (FVC) i zdolności dyfuzji gazów w płucach (DLCO) w ciągu 2 lat były niezależnie związane z zwiększonym ryzykiem zgonu w SLS I. Leczenie MMF w porównaniu do placebo było <u>związane z poprawą natężonej pojemności życiowej (FVC) p<0,0001, zdolności dyfuzji gazów w płucach (DLCO) p<0,001, zmian skórnych p<0,0001 i duszności p=0,0112 w ciągu 2 lat.</u>

Poniżej w ramach dodatkowych informacji przedstawiono protokół badania Horinouchi 2018, dla którego brak jest dostępnych wyników.

Tabela 5. Protokół badania dotyczącego skuteczności i bezpieczeństwa mykofenolanu mofetylu

Badanie	Metodyka	Populacja	Wyniki
Steroidozależny zespół nerczycowy			
Horinouchi 2018 <u>Źródło finansowania:</u> Ministerstwo Zdrowia, Pracy i Opieki Społecznej w Japonii,	Badanie: podwójnie zaślepienie badania RCT, wieloośrodkowe Interwencja: RTX (rytuksymab) – dawka 4x 375 mg/m ²	Kryteria włączenia: 1) zdiagnozowany idiopatyczny zespół nerczycowy (INS) zgodnie z kryteriami ISKDC; 2) początek choroby wystąpił pomiędzy 1 a 18 rokiem życia, a pacjent włączony do badania musi być w wieku 2 lub więcej lat; 3) Pacjent spełnia przynajmniej jedno kryterium :	BRAK. Wyniki dostarczą ważnych informacji dotyczących stosowania mykofenolanu mofetylu jako terapii podtrzymującej po rytuksymabie w celu

Badanie	Metodyka	Populacja	Wyniki
<p>Japońska Agencja ds. Badań Medycznych (AMED)</p>	<p>(max. 500 mg) podawana w odstępach tygodniowych + MMF (mykofenolan mofetylu) - dawka MMF 1000–1200 mg/m²/dziennie (max. 2 g/dziennie) 2 razy dziennie przez 17 miesięcy po terapii RTX vs RTX + placebo</p> <p>Okres obserwacji: 505 dni</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Zdiagnozowany nawrotowy lub steroidozależny zespół nerczycowy oraz ponownie została zdiagnozowana choroba u pacjenta po zakończeniu terapii immunosupresyjnej (cyklosporyna, cyklofosfamid, mizorybina). • Zdiagnozowany nawrotowy lub steroidozależny zespół nerczycowy oraz ponownie została zdiagnozowana choroba u pacjenta podczas terapii immunosupresyjnej (cyklosporyna, cyklofosfamid lub mizorybina). • Zdiagnozowana oporność na steroidy po początkowym leczeniu INS oraz zdiagnozowany nawrotowy lub steroidozależny zespół nerczycowy podczas lub po zakończeniu terapii immunosupresyjnej (sama cyklosporyna lub cyklosporyna i metyloprednizon). <ol style="list-style-type: none"> 4) Pacjent z udowodnionymi 3 wcześniejszymi nawrotami w historii choroby. 5) Pacjent, u którego zaobserwowano wrażliwość na steroidy podczas leczenia nawrotu bezpośrednio przed badaniem. 6) Zaobserwowano ≥ 5 CD20 komórek pozytywnych /μL w krwi obwodowej. 7) Pacjent, który może być hospitalizowany przez jedną noc po pierwszym podaniu rytuksymabu. 8) Pacjent musi wyrazić pisemną zgodę. <p><u>Kryteria wyłączenia:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1) Zdiagnozowana glomerulopatia jak nefropatia IgA przed badaniem lub podejrzewany zespół nerczycowy wtórny. 2) Stosowane wcześniej przeciwciało monoklonalne inne niż rytuksymab. 3) Pacjent spełnia jedno z wymienionych kryteriów: <ul style="list-style-type: none"> • Obecność lub udokumentowane przejście ciężkiej infekcji w ciągu 6 miesięcy od badania; • Obecność lub udokumentowane przejście oportunistycznej infekcji w ciągu 6 miesięcy od badania; • Obecność aktywnej gruźlicy; • Udokumentowana gruźlica lub jej podejrzenie; • Obecność lub udokumentowane aktywne HBV, HCV lub nosiciel HBV; • Obecność HIV. 4) Obecność lub udokumentowana w historii choroby: dusznica bolesna, niewydolność serca, zawał mięśnia sercowego lub zawał mięśnia sercowego. 5) Obecność lub udokumentowane choroby autoimmunologiczne lub skaza krwotoczna. 6) Obecność lub udokumentowany łagodny guz. 7) Udokumentowane przeszczepienie organu. 8) Udokumentowana alergia na leki jak: metyloprednizon, paracetamol, chlorfenamina. 9) Niekontrolowane nadciśnienie. 10) Pogorszona funkcja nerek np. szacunkowa szybkość filtracji kłębuszkowej < 60 ml / min / 1,73 m². 11) Otrzymanie żywej szczepionki w ciągu 4 tygodni. 12) Pacjent wykazuje przynajmniej jeden parametr laboratoryjny z wymienionych: leukocyty $< 3000/\mu$L; neutrofile $< 1500/\mu$L.; płytki krwi $< 50,000/\mu$L; ALT $> 2.5 \times$ górny limit normy; AST $> 2.5 \times$ górny limit normy; HBV, HCV i HIV pozytywny. 13) Brak zgody na antykoncepcję podczas podania. 14) Kobiety w ciąży lub karmiące. 15) Negatywna ocena lekarska. <p><u>Liczba pacjentów:</u> 80</p>	<p>zapobiegania niepowodzenia leczenia u pacjentów z nawrotowym lub steroidozależnym zespołem nerczycowym. W przyszłości mykofenolan mofetylu w połączeniu z rytuksymabem może pozwolić na dłuższy czas trwania remisji choroby.</p>

3.2. Omówienie wyników badań oraz ograniczenia analizy klinicznej

W leczeniu pacjentów z **nefropatią IgA** mykofenolan mofetylu jest bardziej skuteczny niż placebo oraz może mieć zbliżoną skuteczność, a w przypadku populacji azjatyckiej - nawet większą, względem innych leków immunosupresyjnych w zakresie indukcji remisji nerkowej u pacjentów z nefropatią IgA przy akceptowalnym ryzyku zdarzeń niepożądanych. Odnalezione dowody wskazują, że MMF jest skuteczny w redukcji poziomu białkomoczu, podobnie jak azatiopryna, leflunomid i cyklofosfamid. W opracowaniu Yang 2018 wskazano jednak, że w zakresie redukcji białkomoczu, jak również w utrzymaniu długookresowej ochrony nerek, skuteczniejsze od MMF są inhibitory układu renina-angiotensyna i leki steroidowe.

W leczeniu pacjentów z **tocznem rumieniowatym układowym / toczniowym zapaleniem nerek**, mykofenolan mofetylu charakteryzuje się większą skutecznością i bezpieczeństwem niż cyklofosfamid, cyklosporyna i azatiopryna oraz porównywalną skutecznością do takrolimusu. Ponadto terapia mykofenolanem mofetylu w skojarzeniu z azatiopryną związana jest z niższym ryzykiem poważnych infekcji w porównaniu z innymi lekami immunosupresyjnymi lub glikokortykoidami.

W leczeniu **populacji pediatrycznej ze steroidoopornym zespołem nerczycowym** mykofenolan mofetylu jest akceptowalną opcją terapeutyczną, przy czym takrolimus i cyklosporyna są preferowanymi lekami pierwszego rzutu. Brakuje jednak danych na temat bezpieczeństwa i skuteczności mykofenolanu mofetylu w tym wskazaniu.

W odniesieniu do terapii pacjentów **po przeszczepie** zidentyfikowane opracowania nie wskazują na różnice w zakresie śmiertelności i odrzucenia przeszczepu między poszczególnymi schematami immunosupresyjnymi, w tym zawierającymi mykofenolan mofetylu. Dodanie mykofenolanu mofetylu do leku steroidowego nie zwiększa skuteczności terapii w tym wskazaniu. Należy jednak podkreślić, że dane na temat leczenia immunosupresyjnego MMF u pacjentów po przeszczepie są niewystarczające.

W leczeniu **zapalenia naczyń**, mykofenolan mofetylu, podobnie jak inne leki immunosupresyjne, może być skuteczny zarówno w leczeniu objawów skórnych, jak i układowych. Ponadto mykofenolan mofetylu może być alternatywną terapią immunosupresyjną w leczeniu zespołu Takayasu w celu kontroli choroby i zmniejszenia dawek steroidów.

W leczeniu **twardziny układowej** stosowanie mykofenolanu mofetylu w porównaniu z placebo związane było z poprawą natężonej pojemności życiowej (FVC), zdolności dyfuzji gazów w płucach (DLCO), zmian skórnych i duszności.

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

W odniesieniu do **twardziny układowej** aktualne europejskie wytyczne wymieniają terapię mykofenolanem mofetylu w kontekście leczenia objawów skórnych i płucnych, jednak nie rekomendują tego leku. W przypadku **miopatii zapalnej** europejskie wytyczne EULAR 2016 sugerują, że mykofenolan mofetylu może być użyteczną terapią w przypadku zajęcia mięśni i skóry (w tym kalcynozie). Wytyczne EULAR dotyczące **systemowego zapalenia naczyń**, które jest związane z przeciwciałami przeciwcyploplazmatycznymi (ANCA) rekomendują stosowanie mykofenolanu mofetylu w sytuacji braku zagrożenia dla narządów w przebiegu zapalenia naczyń. Natomiast w zakresie **leczenia tętnic obwodowych** europejskie wytyczne nie rekomendują terapii immunosupresyjnej, w tym mykofenolanu mofetylu. Aktualne wytyczne brytyjskie rekomendują mykofenolan mofetylu w terapii **tocznia układowego rumieniowatego**. W poprzednim raporcie (AOTMiT-OT-434-56/2015) zostały odnalezione rekomendacje dotyczące steroidoopornego zespołu nerczycowego, steroidozależnego zespołu nerczycowego, tocznia rumieniowatego układowego, nefropatii toczniowej, nefropatii IgA, twardziny układowej, stanu po przeszczepie, zapalenia naczyń, neuropatii zapalnej i miopatii zapalnej. Wszystkie rekomendacje z poprzedniego opracowania, które odnosiły się do stosowania mykofenolanu mofetylu były pozytywne w zakresie terapii tą substancją.

4. Źródła

Badania pierwotne i wtórne	
Chen 2017	Chen Y., Sun J., Zou K., Yang. Y., Liu G., <i>Treatment for lupus nephritis: an overview of systematic reviews and meta-analyses</i> , Rheumatol Int. 2017 Jul;37(7):1089-1099
Dai 2017	Dai D., Wang Y., Jin H., Mao Y., Sun H., <i>The efficacy of mycophenolate mofetil in treating Takayasu arteritis: a systematic review and meta-analysis</i> , Rheumatol Int. 2017 Jul;37(7):1083-1088
Du 2017	Du B., Jia Y., Zhou W., Min X., Miao L., Cui W., <i>Efficacy and safety of mycophenolate mofetil in patients with IgA nephropathy: an update meta-analysis</i> , BMC Nephrol. 2017 Jul 19;18(1):245
Hodson 2016	Hodson EM., Wong S.C., Willis NS., Craig JC., <i>Interventions for idiopathic steroid-resistant nephrotic syndrome in children</i> , Cochrane Database Syst Rev. 2016 Oct 11;10:CD003594
Kolkhir 2018	Kolkhir P., Grakhova M., Bonnekoh H., Krause K., Maurer M., <i>Treatment of urticarial vasculitis: A systematic review</i> , J Allergy Clin Immunol. 2018 Sep 27. pii: S0091-6749(18)31356-3
Liu 2016	Liu Y., Xiao J., Shi X., Hao G., Chen Q., Zhou J., Wei X., <i>Immunosuppressive agents versus steroids in the treatment of IgA nephropathy-induced proteinuria: A meta-analysis</i> , Exp Ther Med. 2016 Jan;11(1):49-56
Palmer 2017	Palmer S.C., Tunnicliffe DJ., Singh-Grewal D., Mavridis D., Tonelli M., Johnson DW., Craig JC., Tong A., Strippoli GFM., <i>Induction and Maintenance Immunosuppression Treatment of Proliferative Lupus Nephritis: A Network Meta-analysis of Randomized Trials</i> , Am J Kidney Dis. 2017 Sep;70(3):324-336
Rashidi 2016	Rashidi A., DiPersio JF., Sandmaier BM., Colditz GA., Weisdorf DJ., <i>Steroids Versus Steroids Plus Additional Agent in Frontline Treatment of Acute Graft-versus-Host Disease: A Systematic Review and -Analysis of Randomized Trials</i> , Biol Blood Marrow Transplant. 2016 Jun;22(6):1133-1137
Rodríguez-Perálvarez 2017	Rodríguez-Perálvarez M., Guerrero-Misas M., Thorburn D., Davidson BR., Tsochatzis E., Gurusamy KS, <i>Maintenance immunosuppression for adults undergoing liver transplantation: a network meta-analysis</i> , Cochrane Database of Systematic Reviews, 2017, no 3, John Wiley & Sons, Ltd, 1465-1858
Shaojun 2017	Li S., Yang H., Guo P., Ao X., Wan J., Li Q., Tan L., <i>Efficacy and safety of immunosuppressive medications for steroid-resistant nephrotic syndrome in children: a systematic review and network meta-analysis</i> , Oncotarget. 2017 Aug 21;8(42):73050-73062
Singh 2016	Singh JA., Hossain A., Kotb A., Wells G., <i>Risk of serious infections with immunosuppressive drugs and glucocorticoids for lupus nephritis: a systematic review and network meta-analysis</i> , BMC Med. 2016 Sep 13;14(1):137
Singh 2016a	Singh JA., Hossain A., Kotb A., Wells G., <i>Comparative effectiveness of immunosuppressive drugs and corticosteroids for lupus nephritis: a systematic review and network meta-analysis</i> , Syst Rev. 2016 Sep 13;5(1):155
Singh 2016b	Singh JA., Hossain A., Kotb A., Oliveira A., Mudano AS., Grossman J., Winthrop K., Wells GA., <i>Treatments for Lupus Nephritis: A Systematic Review and Network Metaanalysis</i> , J Rheumatol. 2016 Oct;43(10):1801-1815
Tang 2018	Tang KT., Tseng CH., Hsieh TY., Chen DY., <i>Induction therapy for membranous lupus nephritis: a systematic review and network meta-analysis</i> , . Int J Rheum Dis. 2018 Jun;21(6):1163-1172
Tashkin 2016	Tashkin DP., Roth MD., Clements PJ., Furst DE., Khanna D., <i>Mycophenolate mofetil versus oral cyclophosphamide in scleroderma-related interstitial lung disease (SLS II): a randomised controlled, double-blind, parallel group trial</i> , Lancet Respir Med. 2016 Sep;4(9):708-719
Tunnicliffe 2018	Tunnicliffe DJ., Palmer S.C., Henderson L., Masson P., Craig JC., Tong A., Singh-Grewal D., Flanc RS., Roberts MA., Webster AC., Strippoli GF., <i>Immunosuppressive treatment for proliferative lupus nephritis</i> , Cochrane Database Syst Rev. 2018 Jun 29;6:CD002922
Volkman 2017	Volkman E.R., Tashkin D.P., Li N., Roth M.D., <i>Mycophenolate Mofetil Versus Placebo for Systemic Sclerosis-Related Interstitial Lung Disease: An Analysis of Scleroderma Lung Studies I and II</i> , Arthritis Rheumatol. 2017 July ; 69(7): 1451–1460
Volkman 2018	Volkman E.R., Tashkin D.P., Sim M., Li N., Goldmuntz E., Keyes-Elstein L., <i>Short-term progression of interstitial lung disease in systemic sclerosis predicts long-term survival in two independent clinical trial cohorts</i> , Ann Rheum Dis 2018;0:1–9
Yang 2018	Yang P., Zou H., Xiao B., Xu G., <i>Comparative Efficacy and Safety of Therapies in IgA Nephropathy: A Network Meta-analysis of Randomized Controlled Trials</i> , Kidney Int Rep. 2018 Mar 16;3(4):794-803
Zhang 2016	Zhang X., Ji L., Yang L., Tang X., Qin W., <i>The effect of calcineurin inhibitors in the induction and maintenance treatment of lupus nephritis: a systematic review and meta-analysis</i> , Int Urol Nephrol. 2016 May;48(5):731-43
Zheng 2018	Zheng JN., Bi TD., Zhu LB., Liu LL., <i>Efficacy and safety of mycophenolate mofetil for IgA nephropathy: An updated meta-analysis of randomized controlled trials</i> , Exp Ther Med. 2018 Sep;16(3):1882-1890

Rekomendacje kliniczne i refundacyjne	
AHA 2016	Rekomendacje kliniczne the American Heart Association, <i>Current Diagnostic and Treatment Strategies for Specific Dilated Cardiomyopathies</i> , 2016: https://www.ahajournals.org/doi/pdf/10.1161/CIR.0000000000000455 [data dostępu: 29.11.2018 r.]
AHA/ACC 2016	Rekomendacje kliniczne the American Heart Association/ the American College of Cardiology, <i>2016 AHA/ACC Guideline on the Management of Patients With Lower Extremity Peripheral Artery Disease</i> , 2016: [data dostępu: 29.11.2018 r.] https://www.ahajournals.org/doi/pdf/10.1161/CIR.0000000000000470
BSR 2018	Rekomendacje kliniczne British Society for Rheumatology, <i>The British Society for Rheumatology guideline for the management of systemic lupus erythematosus in adults</i> , 2018: https://academic.oup.com/rheumatology/article/57/1/e1/4318863 [data dostępu: 29.11.2018 r.]
CARRA 2017	Rekomendacje kliniczne The Children's Arthritis and Rheumatology Research Alliance, <i>Childhood Arthritis and Rheumatology Research Alliance consensus clinical treatment plans for juvenile dermatomyositis with skin predominant disease</i> , 2017: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5225591/pdf/12969_2016_Article_134.pdf [data dostępu: 29.11.2018 r.]
ESC 2017	Rekomendacje kliniczne the European Society of Cardiology, <i>2017 ESC Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases, in collaboration with the European Society for Vascular Surgery (ESVS)</i> , 2017: https://academic.oup.com/eurheartj/article/39/9/763/4095038 [data dostępu: 29.11.2018 r.]
EULAR 2016a	Rekomendacje kliniczne European League Against Rheumatism, <i>Update of EULAR recommendations for the treatment of systemic sclerosis</i> , 2016: https://ard.bmj.com/content/annrheumdis/76/8/1327.full.pdf [data dostępu: 29.11.2018 r.]
EULAR 2016b	Rekomendacje kliniczne European League Against Rheumatism, <i>Consensus-based recommendations for the management of juvenile dermatomyositis</i> , 2016: https://ard.bmj.com/content/annrheumdis/76/2/329.full.pdf [data dostępu: 29.11.2018 r.]
EULAR-ERA-EDTA 2016	Rekomendacje kliniczne European League Against Rheumatism- the European Renal Association—European Dialysis and Transplant Association, <i>EULAR/ERA-EDTA recommendations for the management of ANCA-associated vasculitis</i> , 2016: https://ard.bmj.com/content/annrheumdis/75/9/1583.full.pdf [data dostępu: 29.11.2018 r.]
Pozostałe publikacje	
AOTM-OT-434-56/2015	<i>Mycophenolas mofetil w wybranych wskazaniach innych niż wymienione w Charakterystyce Produktu Leczniczego</i> , Opracowanie na potrzeby oceny zasadności dalszego finansowania ze środków publicznych leków zawierających daną substancję czynną we wskazaniach innych niż wymienione w Charakterystyce Produktu Leczniczego, Raport nr: AOTMiT-OT-434-56/2015
ChPL mykofenolan mofetylu	Charakterystyka produktu leczniczego Mycophenolate mofetil Stada

5. Załączniki

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

Tabela 6. Produkty lecznicze zawierające ocenianą substancję czynną refundowane w ocenianym wskazaniu

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Kod EAN	UCZ [zł]	CHB [zł]	CD [zł]	WLF [zł]	PO	WDS [zł]
134.0. Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - leki immunosupresyjne - kwas mykofenolowy i jego pochodne								
CellCept, proszek do sporządzania zawiesiny doustnej, 1 g/5 ml	110 g (175 ml)	5909990980918	209,24	219,70	233,36	119,81	ryczałt	116,75
CellCept, kaps. twarde, 250 mg	100 szt.	5909990707614	129,60	136,08	147,95	85,58		65,57
CellCept, tabl., 500 mg	50 szt.	5909990707515	129,60	136,08	147,95	85,58		65,57
Mycofit, kaps. twarde, 250 mg	100 szt.	5909990754472	67,50	70,88	82,75	82,75		3,20
Mycofit, tabl. powł., 500 mg	50 szt.	5909990750993	67,50	70,88	82,75	82,75		3,20
Mycophenolate mofetil Apotex, kaps. twarde, 250 mg	100 szt. (10 blist.po 10 szt.)	5909990718375	86,40	90,72	102,59	85,58		20,21
Mycophenolate mofetil Apotex, tabl. powł., 500 mg	50 szt. (5 blist.po 10 szt.)	5909990718405	86,40	90,72	102,59	85,58		20,21
Mycophenolate mofetil Sandoz 500 mg tabletki powlekane, tabl. powł., 500 mg	50 szt.	5909990715268	75,60	79,38	91,25	85,58		8,87

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

5.2. Strategie wyszukiwania publikacji

Tabela 7. Wyszukiwanie badań efektywności klinicznej i analiz ekonomicznych: kwerenda w bazie PubMed (data dostępu: 2018.11.26) - stan po przeszczepie kończyny, rogówki, tkanek lub komórek

numer	Zapytanie	Liczba rekordów
1	Search mycophenolate mofetil[Title/Abstract]	8843
2	Search Myfortic[Title/Abstract]	65
3	Search Cellcept[Title/Abstract]	184
4	Search mycophenolate mofetil	12311
5	Search (((mycophenolate mofetil[Title/Abstract]) OR Myfortic[Title/Abstract]) OR Cellcept[Title/Abstract]) OR mycophenolate mofetil	12354
6	Search Cell transplantation[Title/Abstract]	48412
7	Search Limb transplantation[Title/Abstract]	131
8	Search Corneal transplantation[Title/Abstract]	2915
9	Search Tissue transplantation[Title/Abstract]	2074
10	Search (((Cell transplantation[Title/Abstract]) OR Limb transplantation[Title/Abstract]) OR Corneal transplantation[Title/Abstract]) OR Tissue transplantation[Title/Abstract]	53416
11	Search ((((((Cell transplantation[Title/Abstract]) OR Limb transplantation[Title/Abstract]) OR Corneal transplantation[Title/Abstract]) OR Tissue transplantation[Title/Abstract])) AND (((mycophenolate mofetil[Title/Abstract]) OR Myfortic[Title/Abstract]) OR Cellcept[Title/Abstract]) OR mycophenolate mofetil)	587
	Filters: Publication date from 2016/01/01	102

Tabela 8. Wyszukiwanie badań efektywności klinicznej i analiz ekonomicznych: kwerenda w bazie PubMed (data dostępu: 2018.11.26) - zapalenie naczyń

numer	Zapytanie	Liczba rekordów
1	Search mycophenolate mofetil[Title/Abstract]	8843

2	Search Myfortic[Title/Abstract]	65
3	Search Cellcept[Title/Abstract]	184
4	Search mycophenolate mofetil	12311
5	Search (((mycophenolate mofetil[Title/Abstract]) OR Myfortic[Title/Abstract]) OR Cellcept[Title/Abstract]) OR mycophenolate mofetil	12354
6	Search Vasculitis[MeSH Terms]	91465
7	Search Vasculitis[Title/Abstract]	29960
8	Search Vasculitides[Title/Abstract]	2451
9	Search Angiitis[Title/Abstract]	1815
10	Search Angiitides[Title/Abstract]	13
11	Search (((Vasculitis[MeSH Terms]) OR Vasculitis[Title/Abstract]) OR Vasculitides[Title/Abstract]) OR Angiitis[Title/Abstract] OR Angiitides[Title/Abstract]	104265
12	Search ((((((Vasculitis[MeSH Terms]) OR Vasculitis[Title/Abstract]) OR Vasculitides[Title/Abstract]) OR Angiitis[Title/Abstract] OR Angiitides[Title/Abstract])) AND (((mycophenolate mofetil[Title/Abstract]) OR Myfortic[Title/Abstract]) OR Cellcept[Title/Abstract]))	330
	Filters: Publication date from 2016/01/01	73

Tabela 9. Wyszukiwanie badań efektywności klinicznej i analiz ekonomicznych: kwerenda w bazie PubMed (data dostępu: 2018.11.26) - steroidozależny zespół nerczycowy; steroidooporny zespół nerczycowy; cyklosporynozależny zespół nerczycowy; nefropatia toczniowa; nefropatia IgA; toczeń rumieniowaty układowy; twardzina układowa; neuropatia zapalna; miopatia zapalna

numer	Zapytanie	Liczba rekordów
1	Search mycophenolate mofetil[Title/Abstract]	8843
2	Search Myfortic[Title/Abstract]	65
3	Search Cellcept[Title/Abstract]	184
4	Search mycophenolate mofetil	12311
5	Search (((mycophenolate mofetil[Title/Abstract]) OR Myfortic[Title/Abstract]) OR Cellcept[Title/Abstract]) OR mycophenolate mofetil	12354
6	Search Nephrotic syndrome, idiopathic, steroid-resistant[Supplementary Concept]	121
7	Search steroid resistant nephrotic syndrome[Title/Abstract]	815
8	Search Steroid-dependent nephrotic syndrom[Title/Abstract]"	0
9	Search Steroid-dependent nephrotic syndrom[Title/Abstract]"	0
10	Search cyclosporine dependent nephrotic syndrome[Title/Abstract]"	4
11	Search (((Nephrotic syndrome, idiopathic, steroid-resistant[Supplementary Concept]) OR steroid resistant nephrotic syndrome[Title/Abstract]) OR Steroid-dependent nephrotic syndrom[Title/Abstract]) OR Steroid dependent nephrotic syndrom[Title/Abstract] OR cyclosporine dependent nephrotic syndrome[Title/Abstract]	844
12	Search lupus nephropathy[Title/Abstract]	252
13	Search ""Glomerulonephritis, IGA""[Mesh]	5679
14	Search IGA Glomerulonephritis[Title/Abstract]	303
15	Search IGA Nephropathy[Title/Abstract]	6130
16	Search Immunoglobulin A Nephropathy[Title/Abstract]	804
17	Search (((lupus nephropathy[Title/Abstract]) OR ""Glomerulonephritis, IGA""[Mesh]) OR IGA Glomerulonephritis[Title/Abstract]) OR IGA Nephropathy[Title/Abstract] OR Immunoglobulin A Nephropathy[Title/Abstract]	8033
18	Search ""Lupus Erythematosus, Systemic""[Mesh]	56304
19	Search Systemic Lupus Erythematosus[Title/Abstract]	46416
20	Search Lupus Erythematosus Disseminatus[Title/Abstract]	216
21	Search (""Lupus Erythematosus, Systemic""[Mesh]) OR Systemic Lupus Erythematosus[Title/Abstract]) OR Lupus Erythematosus Disseminatus[Title/Abstract]	68030
22	Search ""Scleroderma, Systemic""[Mesh]	19310
23	Search systemic sclerosis[Title/Abstract]	13421
24	Search Systemic Scleroderma[Title/Abstract]	1182
25	Search (""Scleroderma, Systemic""[Mesh]) OR systemic sclerosis[Title/Abstract]) OR Systemic Scleroderma[Title/Abstract]	22774
26	Search inflammatory neuropathy[Title/Abstract]	284

27	Search Inflammatory myopathy[Title/Abstract]	1294
28	Search Myopathy, familial idiopathic inflammatory[Title/Abstract]	25
29	Search Idiopathic myopathy[Title/Abstract]	13
30	#31,"Search (((inflammatory neuropathy[Title/Abstract]) OR Inflammatory myopathy[Title/Abstract]) OR Myopathy, familial idiopathic inflammatory[Title/Abstract]) OR Idiopathic myopathy[Title/Abstract]",1602	
31	Search (((((((Nephrotic syndrome, idiopathic, steroid-resistant[Supplementary Concept]) OR steroid resistant nephrotic syndrome[Title/Abstract]) OR Steroid-dependent nephrotic syndrom[Title/Abstract]) OR Steroid dependent nephrotic syndrom[Title/Abstract]) OR cyclosporine dependent nephrotic syndrome[Title/Abstract])) OR (((((((lupus nephropathy[Title/Abstract]) OR ""Glomerulonephritis, IGA""[Mesh]) OR IGA Glomerulonephritis[Title/Abstract]) OR IGA Nephropathy[Title/Abstract]) OR Immunoglobulin A Nephropathy[Title/Abstract])) OR (((("Lupus Erythematosus, Systemic""[Mesh]) OR Systemic Lupus Erythematosus[Title/Abstract]) OR Lupus Erythematosus Disseminatus[Title/Abstract]) OR (((("Scleroderma, Systemic""[Mesh]) OR systemic sclerosis[Title/Abstract]) OR Systemic Scleroderma[Title/Abstract])) OR (((inflammatory neuropathy[Title/Abstract]) OR Inflammatory myopathy[Title/Abstract]) OR Myopathy, familial idiopathic inflammatory[Title/Abstract]) OR Idiopathic myopathy[Title/Abstract])	97271
32	Search (((((((Nephrotic syndrome, idiopathic, steroid-resistant[Supplementary Concept]) OR steroid resistant nephrotic syndrome[Title/Abstract]) OR Steroid-dependent nephrotic syndrom[Title/Abstract]) OR Steroid dependent nephrotic syndrom[Title/Abstract]) OR cyclosporine dependent nephrotic syndrome[Title/Abstract])) OR (((((((lupus nephropathy[Title/Abstract]) OR ""Glomerulonephritis, IGA""[Mesh]) OR IGA Glomerulonephritis[Title/Abstract]) OR IGA Nephropathy[Title/Abstract]) OR Immunoglobulin A Nephropathy[Title/Abstract])) OR (((("Lupus Erythematosus, Systemic""[Mesh]) OR Systemic Lupus Erythematosus[Title/Abstract]) OR Lupus Erythematosus Disseminatus[Title/Abstract]) OR (((("Scleroderma, Systemic""[Mesh]) OR systemic sclerosis[Title/Abstract]) OR Systemic Scleroderma[Title/Abstract])) OR (((inflammatory neuropathy[Title/Abstract]) OR Inflammatory myopathy[Title/Abstract]) OR Myopathy, familial idiopathic inflammatory[Title/Abstract]) OR Idiopathic myopathy[Title/Abstract])) AND (((mycophenolate mofetil[Title/Abstract]) OR Myfortic[Title/Abstract]) OR Cellcept[Title/Abstract])	1011
	Filters: Publication date from 2016/01/01	239

Tabela 10. Wyszukiwanie badań efektywności klinicznej i analiz ekonomicznych: kwerenda w bazie Embase via Ovid (data dostępu: 2018.11.30) - stan po przeszczepie kończyny, rogówki, tkanek lub komórek

numer	Zapytanie	Liczba rekordów
1	exp mycophenolate mofetil/	11945
2	mycophenolate mofetil.ab,kw,ti.	15899
3	Myfortic.ab,kw,ti.	186
4	exp mycophenolic acid/	15228
5	Cellcept.ab,kw,ti.	546
6	1 or 2 or 3 or 4 or 5	36666
7	Cell transplantation.ab,kw,ti.	84853
8	Limb transplantation.ab,kw,ti.	206
9	Corneal transplantation.ab,kw,ti.	2718
10	Tissue transplantation.ab,kw,ti.	2054
11	7 or 8 or 9 or 10	89650
12	6 and 11	2871
13	limit 12 to randomized controlled trial	40
14	limit 12 to controlled clinical trial	90
15	13 or 14	116
	Limit: Publication date from 2016	70

Tabela 11. Wyszukiwanie badań efektywności klinicznej i analiz ekonomicznych: kwerenda w bazie Embase via Ovid (data dostępu: 2018.11.30) - zapalenie naczyń

numer	Zapytanie	Liczba rekordów
1	exp mycophenolate mofetil/	11945
2	mycophenolate mofetil.ab,kw,ti.	15899
3	Myfortic.ab,kw,ti.	186
4	exp mycophenolic acid/	15228
5	Cellcept.ab,kw,ti.	546
6	1 or 2 or 3 or 4 or 5	36666

7	exp vasculitis/	87313
8	Vasculitis.ab,kw,ti.	43082
9	Vasculitides.ab,kw,ti.	3763
10	Angiitis.ab,kw,ti.	1743
11	Angiitides.ab,kw,ti.	5
12	7 or 8 or 9 or 10 or 11	97091
13	6 and 12	1968
14	limit 13 to randomized controlled trial	47
15	limit 13 to controlled clinical trial	48
16	14 or 15	76
	Limit: Publication date from 2016	37

Tabela 12. Wyszukiwanie badań efektywności klinicznej i analiz ekonomicznych: kwerenda w bazie Embase via Ovid (data dostępu: 2018.11.30) - steroidozależny zespół nerczycowy; steroidooporny zespół nerczycowy; cyklosporynozależny zespół nerczycowy; nefropatia toczniowa; nefropatia IgA; toczeń rumieniowaty układowy; twardzina układowa; neuropatia zapalna; mioopatia zapalna

numer	Zapytanie	Liczba rekordów
1	exp mycophenolate mofetil/	11945
2	mycophenolate mofetil.ab,kw,ti.	15899
3	Myfortic.ab,kw,ti.	186
4	exp mycophenolic acid/	15228
5	Cellcept.ab,kw,ti.	546
6	1 or 2 or 3 or 4 or 5	36666
7	exp congenital nephrotic syndrome/	1374
8	steroid resistant nephrotic syndrome.ab,kw,ti.	1175
9	Steroid-dependent nephrotic syndrom.ab,kw,ti.	1
10	Steroid dependent nephrotic syndrom.ab,kw,ti.	1
11	cyclosporine dependent nephrotic syndrome.ab,kw,ti	4
12	7 or 8 or 9 or 10 or 11	2052
13	lupus nephropathy.ab,kw,ti.	270
14	exp immunoglobulin A nephropathy/	9533
15	immunoglobulin A nephropathy.ab,kw,ti.	900
16	IGA Nephropathy.ab,kw,ti.	7517
17	14 or 15 or 16	10379
18	exp systemic lupus erythematosus/	70903
19	Systemic Lupus Erythematosus.ab,kw,ti.	56347
20	Lupus Erythematosus Disseminatus.ab,kw,ti.	21
21	18 or 19 or 20	78220
22	exp systemic sclerosis/	23710
23	systemic sclerosis.ab,kw,ti.	20391
24	22 or 23	25886
25	inflammatory neuropathy.ab,kw,ti.	553
26	Inflammatory myopathy.ab,kw,ti.	2077
27	Myopathy, familial idiopathic inflammatory.ab,kw,ti.	0
28	Idiopathic myopathy.ab,kw,ti.	24
29	25 or 26 or 27 or 28	2647
30	12 or 13 or 17 or 21 or 24 or 29	114160
31	6 and 30	3966
32	limit 31 to randomized controlled trial	147
33	limit 31 to controlled clinical trial	98
34	32 or 33	188

	Limit: Publication date from 2016	98
--	-----------------------------------	----

Tabela 13. Wyszukiwanie badań efektywności klinicznej i analiz ekonomicznych: kwerenda w bazie Cochrane (data dostępu: 2018.12.03) - stan po przeszczepie kończyny, rogówki, tkanek lub komórek

numer	Zapytanie	Liczba rekordów
1	(mycophenolate mofetil):ti,ab,kw	2306
2	(Myfortic):ti,ab,kw	83
3	(cellcept):ti,ab,kw	117
4	MeSH descriptor: [Mycophenolic Acid] explode all trees	1203
5	#1 OR #2 OR #3 OR #4	2549
6	(Cell transplantation):ti,ab,kw	10397
7	(Limb transplantation):ti,ab,kw	322
8	(Corneal transplantation):ti,ab,kw	450
9	(Tissue transplantation):ti,ab,kw	4959
10	#6 OR #7 OR #8 OR #9	13791
11	#5 AND #10	585
	Filters: Publication date from 2016	174

Tabela 14. Wyszukiwanie badań efektywności klinicznej i analiz ekonomicznych: kwerenda w bazie Cochrane (data dostępu: 2018.12.03) - zapalenie naczyń

numer	Zapytanie	Liczba rekordów
1	(mycophenolate mofetil):ti,ab,kw	2306
2	(Myfortic):ti,ab,kw	83
3	(cellcept):ti,ab,kw	117
4	MeSH descriptor: [Mycophenolic Acid] explode all trees	1203
5	#1 OR #2 OR #3 OR #4	2549
6	MeSH descriptor: [Vasculitis] explode all trees	1844
7	(Vasculitis):ti,ab,kw	952
8	(Vasculitides):ti,ab,kw	95
9	(Angiitis):ti,ab,kw	17
10	(Angiitides):ti,ab,kw	0
11	#6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10	2546
12	#5 AND #11	55
	Filters: Publication date from 2016	19

Tabela 15. Wyszukiwanie badań efektywności klinicznej i analiz ekonomicznych: kwerenda w bazie Cochrane (data dostępu: 2018.12.03) - steroidozależny zespół nerczycowy; steroidooporny zespół nerczycowy; cyklosporynozależny zespół nerczycowy; nefropatia toczniowa; nefropatia IgA; toczeń rumieniowaty układowy; twardzina układowa; neuropatia zapalna; miopatia zapalna

numer	Zapytanie	Liczba rekordów
1	(mycophenolate mofetil):ti,ab,kw	2306
2	(Myfortic):ti,ab,kw	83
3	(cellcept):ti,ab,kw	117
4	MeSH descriptor: [Mycophenolic Acid] explode all trees	1203
5	#1 OR #2 OR #3 OR #4	2549
6	Any MeSH descriptor in all MeSH products	0
7	(Nephrotic syndrome, idiopathic, steroid-resistant):ti,ab,kw	35
8	(steroid resistant nephrotic syndrome):ti,ab,kw	95
9	(Steroid-dependent nephrotic syndrom):ti,ab,kw	85
10	(Steroid dependent nephrotic syndrom):ti,ab,kw	85
11	(cyclosporine dependent nephrotic syndrome):ti,ab,kw	24

12	#7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11	179
13	(lupus nephropathy):ti,ab,kw	55
14	MeSH descriptor: [Glomerulonephritis, IGA] explode all trees	219
15	(IGA Glomerulonephritis):ti,ab,kw	265
16	(IGA Nephropathy):ti,ab,kw	417
17	(Immunoglobulin A Nephropathy):ti,ab,kw	247
18	#13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17	549
19	MeSH descriptor: [Lupus Erythematosus, Systemic] explode all trees	836
20	(Systemic Lupus Erythematosus):ti,ab,kw	1526
21	(Lupus Erythematosus Disseminatus):ti,ab,kw	0
22	#19 OR #20 OR #21	1665
23	MeSH descriptor: [Scleroderma, Systemic] explode all trees	446
24	(systemic sclerosis):ti,ab,kw	2100
25	(Systemic Scleroderma):ti,ab,kw	657
26	#23 OR #24 OR #25	2236
27	(inflammatory neuropathy):ti,ab,kw	260
28	(Inflammatory myopathy):ti,ab,kw	109
29	(Myopathy, familial idiopathic inflammatory):ti,ab,kw	0
30	(Idiopathic myopathy):ti,ab,kw	46
31	#27 OR #28 OR #29 OR #30	376
32	#12 OR #18 OR #22 OR #26 OR #31	4851
33	#5 AND #32	239
	Filters: Publication date from 2016	87