



**Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji**  
**Wydział Oceny Technologii Medycznych**

**Cyklosporyna**  
**we wskazaniach:**

**aplazja lub hipoplazja szpiku kostnego;**  
**białaczka z dużych granularnych limfocytów T;**  
**wybiórcza aplazja układu czerwonokrwinkowego;**  
**zespół aktywacji makrofagów;**  
**zespół hemofagocytowy;**  
**małopłytkowość oporna na leczenie;**  
**zespół mielodysplastyczny – leczenie paliatywne;**  
**stan po przeszczepie kończyny, rogówki,**  
**tkanek lub komórek**

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

Opracowanie nr: OT.4220.11.2022  
Aneks do opracowania nr: OT.4321.17.2019

Data ukończenia: 11 marzec 2022 r.

## KARTA NIEJAWNOŚCI

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

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

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

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

**Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** *nie dotyczy.*

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

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

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

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

**Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** *nie dotyczy.*

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

**Zakres wyłączenia jawności:** *nie dotyczy.*

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

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

**Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** *nie dotyczy.*

## Spis treści

<b>1. Przedmiot i historia zlecenia .....</b>	<b>4</b>
<b>2. Rekomendacje kliniczne .....</b>	<b>5</b>
<b>3. Wskazanie dowodów naukowych .....</b>	<b>15</b>
3.1. Aplazja lub hipoplazja szpiku kostnego; białaczka z dużych granularnych limfocytów T; wybiórcza aplazja układu czerwonekrwinkowego; zespół aktywacji makrofagów; zespół hemofagocytowy; małopłytkowość oporna na leczenie; zespół mielodysplastyczny - leczenie paliatywne; stan po przeszczepie kończyny, rogówki, tkanek lub komórek .....	15
3.1.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych.....	15
3.1.2. Opis badań włączonych do analizy.....	16
3.1.3. Wyniki badań włączonych do przeglądu.....	21
3.1.3.1. Aplazja lub hipoplazja szpiku kostnego .....	21
3.1.3.2. Białaczka z dużych granularnych limfocytów T .....	28
3.1.3.3. Wybiórcza aplazja układu czerwonekrwinkowego.....	30
3.1.3.4. Zespół aktywacji makrofagów .....	32
3.1.3.5. Zespół hemofagocytowy .....	33
3.1.3.6. Małopłytkowość oporna na leczenie .....	34
3.1.3.7. Zespół mielodysplastyczny - leczenie paliatywne .....	36
3.1.3.8. Stan po przeszczepie kończyny, rogówki, tkanek lub komórek .....	38
3.2. Podsumowanie .....	39
<b>4. Źródła.....</b>	<b>42</b>
<b>5. Załączniki.....</b>	<b>44</b>
5.1. Wykaz leków zawierających substancję czynną cyklosporyna finansowanych ze środków publicznych w ramach ocenianego wskazania .....	44
5.2. Strategia wyszukiwania publikacji .....	44

## 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. 2022 poz. 463) niniejsze opracowanie stanowi aneks do raportu nr OT.4321.17.2019. Na podstawie ww. opracowania wydano pozytywną Opinię Rady Przejrzystości nr 115/2019 w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych substancji czynnej *cyklosporyna* we wskazaniach innych niż ujęte w charakterystyce produktu leczniczego, tj.:

- aplazja lub hipoplazja szpiku kostnego;
- białaczka z dużych granularnych limfocytów T;
- wybiórcza aplazja układu czerwonekrwinkowego;
- zespół aktywacji makrofagów;
- zespół hemofagocytowy;
- małopłytkowość oporna na leczenie;
- zespół mielodysplastyczny – leczenie paliatywne;
- stan po przeszczepie kończyny, rogówki, tkanek lub komórek

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

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

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

## 2. Rekomendacje kliniczne

W dniu 03-04.03.2022 r. przeprowadzono wyszukiwanie, którego celem było zaktualizowanie informacji o wytycznych praktyki klinicznej opisanych w opracowaniu AOTMiT z 2019 roku.

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK), [https://ptok.pl/strona\\_glowna](https://ptok.pl/strona_glowna)
- European Society for Medical Oncology (ESMO), <https://www.esmo.org/>
- Polskie Towarzystwo Hematologów i Transfuzjologów (PTHiT), (<http://www.pthit.pl/>)
- International Society of Hematology (ISH), (<https://www.ishworld.org/>)
- International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH), <https://www.isth.org/>
- European Hematology Association (EHA), (<http://www.ehaweb.org>)
- The European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT), <https://www.ebmt.org/>
- Polskie Towarzystwo Neurologiczne (PTN), <https://ptneuro.pl/>
- European Federation of Neurological Association (EFNA), <https://www.efna.net/>
- European Academy of Neurology (EAN), <https://www.ean.org/>

Dodatkowo przeprowadzono niesystematyczne wyszukiwanie przy użyciu wyszukiwarki internetowej z zastosowaniem słów kluczowych: aplazja lub hipoplazja szpiku kostnego; białaczka z dużych granularnych limfocytów T; wybiórcza aplazja układu czerwonerwinkowego; zespół aktywacji makrofagów; zespół hemofagocytowy; małopłytkowość oporna na leczenie; zespół mielodysplastyczny – leczenie paliatywne; stan po przeszczepie kośćciny, rogówki, tkanek lub komórek, zalecenia/rekomendacje/standardy/wytyczne/konsensus lub Bone marrow aplasia, Bone marrow hypoplasia, Aplastic anemia, T-Cell Large Granular Lymphocyte Leukemia, Large Granular Lymphocytic Leukemia, Pure red cell aplasia, Macrophage Activation Syndrome, european / international / world, guideline/ recommendation /management/ consensus.

W ramach wyszukiwania odnaleziono 18 wytycznych klinicznych dotyczących stosowania cyklosporyny w leczeniu pacjentów z następującymi wskazaniem: białaczka z dużych granularnych limfocytów T (NCCN 2022, NCI 2022, PTHiT 2021, PTOK 2020, ESMO 2020), wybiórcza aplazja układu czerwonerwinkowego (NCCN 2022a, PTHiT 2021, PTOK 2020, ESMO 2020a), małopłytkowość oporna na leczenie (PTOK 2020b, ASH 2019a, Provan 2019), zespół hemofagocytowy (ASH 2019, The Histiocyte Society 2021), zespołu aktywacji makrofagów (The Histiocyte Society 2021), zespoły mielodysplastyczne – leczenie paliatywne (NCCN 2022b, BSH 2021, PTOK 2020b, ESMO 2020a) oraz stan po przeszczepieniu kośćciny, rogówki, tkanek lub komórek (PTT 2021, ASTCT 2021, ESBMT 2020).

Nie odnaleziono rekomendacji dotyczących aplazji lub hipoplazji szpiku kostnego. Z tego względu przedstawiono skrócone informacje z poprzedniego raportu Agencji z 2019 roku.

Wyszukiwanie ograniczono do najważniejszych rekomendacji polskich, europejskich, światowych, amerykańskich i ewentualnie brytyjskich.

Wytyczne dotyczące białaczki z dużych granularnych limfocytów T, NCCN 2022 oraz NCI 2022 wymieniają cyklosporynę ± kortykosteroidy oraz metotreksat lub cyklofosfamid w skojarzeniu jako opcję leczenia pacjentów. Wytyczne PTHiT 2021 i ESMO 2020 dotyczące przewlekłej białaczki limfocytowej oraz PTOK 2020 dotyczące nowotworów z dojrzałych komórek T i NK nie odnoszą się do niniejszego wskazania.

Dla wybiórczej aplazji układu czerwonerwinkowego (PRCA) odnaleziono 4 dokumenty. Wytyczne NCCN 2022a zalecają stosowanie kortykosteroidów, rytuksymabu, immunoglobulin, cyklosporyny A. Rekomendacje PTHiT 2021 wyszczególniają, iż aktualnie nie ma ogólnie przyjętych zasad postępowania w przypadku takich cytopenii, jednakże eksperci wymieniają jako terapię m.in. cyklosporynę. Wytyczne ESMO 2020 i PTOK 2020a nie wymieniają jako leczenia PRCA cyklosporyny.

Dla zespołu aktywacji makrofagów odnaleziono jedynie abstrakt wytycznych The Histiocyte Society 2021, w którym wymieniono cyklosporynę jako terapię choroby nie odpowiadającej w wystarczającym stopniu na wcześniejsze leczenie.

W ramach wyszukiwania odnaleziono wytyczne ASH 2019 dla zespołu hemofagocytowego (HLH). Zgodnie z wytycznymi cyklosporyna wchodzi w skład zalecanej terapii skojarzonej w HLH. Wytyczne The Histiocyte Society 2021 wyszczególniły leczenie cyklosporyną w zespole aktywacji makrofagów.

Wytyczne dotyczące małopłytkowości odpornej na leczenie PTOK 2020b, ASH 2019a oraz Provan 2019 wyszczególniają do stosowania cyklosporynę, jednakże w wytycznych ASH 2019a zaznaczono, że eksperci nie wydali stosownej rekomendacji dotyczącej m.in. tej substancji. Natomiast w rekomendacji światowej Provan 2019 cyklosporyna ma umiarkowane dowody naukowe jako kolejna linia leczenia, ale podkreślono, że leki immunosupresyjne (w tym mykofenolan mofetylu, cyklosporyna A i azatiopryna) mogą być stosowane u pacjentów, u których inne terapie nie powiodły się. Wytyczne ASH 2019a w leczeniu małopłytkowości odpornej na kortykosteroidy zalecają u dorosłych pacjentów eltrombopag, romiplostym, rytuksymab oraz TPO-RA (agonista receptora trombopoetyny).

Odnalezione wytyczne dla MDS nie odnoszą się do leczenia paliatywnego, przedstawiono jedynie ogólne informacje odnośnie leczenia MDS. Wytyczne NCCN 2022, ESMO 2020 i PTOK 2020 wymieniają cyklosporynę w skojarzeniu z ATG (globulina anty-tymocytarna) ± eltrombopag w leczeniu niedokrwistości oraz małopłytkowości (oprócz ESMO 2020). Wytyczne BSH 2021 wymieniają jako opcję terapeutyczną także ATG + CSA (cyklosporyna) do rozważenia u osób z hipoplastyczną postacią MDS.

W ramach wyszukiwania dla wskazania stan po przeszczepie kończyny, rogówki, tkanek lub komórek odnaleziono wytyczne PTT, które w sposób kompleksowy odnoszą się do leczenia immunosupresyjnego po przeszczepieniu narządu, uwzględniając między innymi przeszczep kończyny. Zalecenia ogólne wskazują, że cyklosporyna i takrolimus w połączeniu z mykofenolanem mofetylu oraz glikokortykosteroidami pozwalają na osiągnięcie porównywalnego przeżycia pacjentów z czynnym przeszczepem nerki przez co najmniej pięć lat. Zaleca się jednak, aby lekiem pierwszego wyboru był takrolimus, gdyż zapewnia on mniejszą częstość procesu ostrego odrzucania w pierwszym roku po transplantacji. Europejskie wytyczne dotyczące profilaktyki i leczenia choroby przeszczep przeciwko gospodarzowi (GVHD) po przeszczepieniu komórek macierzystych w celu leczenia złośliwych nowotworów hematologicznych wśród substancji stosowanych w profilaktyce GVHD wskazują cyklosporynę jako preferencyjnie stosowaną terapię w Europie. Odnalezione amerykańskie wytyczne dotyczące zapobiegania i postępowania w przypadku wystąpienia GVHD po przeszczepieniu krwi pępowinowej wskazują, że w Stanach Zjednoczonych i w Europie najczęściej stosowanym schematem profilaktycznym zapobiegającym GVHD jest inhibitor kalcyneuryny, np. cyklosporyna-A lub takrolimus w skojarzeniu z mykofenolanem mofetylu. W rzadziej stosowanych schematach wymienia się zastosowanie sirolimusu. Nie odnaleziono żadnych wytycznych dotyczących terapii immunosupresyjnej po przeszczepie rogówki.

Ze względu na brak aktualnych wytycznych dotyczących aplazji lub hipoplazji szpiku kostnego przedstawiono skrótove informacje z poprzedniego raportu Agencji z 2019 roku.

W opracowaniu Agencji OT.4321.17.2019 odnaleziono wytyczne dotyczące aplazji lub hipoplazji szpiku kostnego BSH 2017, które obejmowały leczenie anemii aplastycznej w populacji pediatrycznej. Rekomendacje wskazały, iż w przypadku braku rodzeństwa zgodnego w HLA, terapię immunosupresyjną ATG + cyklosporyna można uznać za terapię pierwszego rzutu.

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 1. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej**

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<b>Aplazja lub hipoplazja szpiku kostnego</b>	
-	-
<b>Białaczka z dużych granulanych limfocytów T</b>	
<b>NCCN 2022 (USA)</b>	<p><b>Wytyczne dotyczą leczenia chłoniaków T-komórkowych</b>            Białaczka z dużych granulanych limfocytów T (LGLL, ang. T-Cell Large Granular Lymphocytic Leukemia).            Pierwsza linia leczenia w przypadku wystąpienia wskazań do leczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ niska dawka metotreksatu ± kortykosteroidy<sup>i</sup>;</li> <li>○ cyklofosfamid ± kortykosteroidy<sup>i</sup>;</li> <li>○ <b>cyklosporyna</b><sup>i</sup> ± kortykosteroidy<sup>i</sup>;</li> </ul> <p>W przypadku uzyskania CR/PR<sup>i,k</sup> należy kontynuować początkową terapię, gdy nie uzyskano odpowiedzi<sup>k</sup> na pierwszą linię leczenia należy zastosować alternatywną terapię ze wskazanych powyżej lub alemtuzumab. Jeżeli nastąpi progresja choroby lub choroba nawrotowa w stosunku do wszystkich terapii pierwszej linii, kolejna linia leczenia powinna obejmować:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ udział w badaniach klinicznych;</li> <li>○ analogii puryn<sup>i</sup>;</li> <li>○ alemtuzumab<sup>n</sup>.</li> </ul>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p><sup>i</sup>Metotreksat z lub bez steroidów może przynosić korzyści u pacjentów z chorobami autoimmunologicznymi; cyklofosfamid lub cyklosporyna mogą być użyte w pierwszej lub drugiej linii leczenia jako opcje terapeutyczne u pacjentów z anemią.</p> <p><sup>l</sup>Całkowita odpowiedź definiowana jest jako przywrócenie: Hgb &gt;12g/dl, ANC &gt;1,5x10<sup>9</sup>/l (absolute neutrophil count, całkowita liczba neutrofilii), liczba płytek krwi &gt;150x10<sup>9</sup>/l, zakończenie limfocytozy (&lt;4x10<sup>9</sup>/l) i liczba krążących LGL w normalnym zakresie (&lt;0,5 x10<sup>9</sup>/l). Częściowa odpowiedź definiowana jest jako przywrócenie parametrów hematologicznych do: Hgb &gt;8g/dl, ANC &gt;0,5 x10<sup>9</sup>/l, płytek krwi &gt;50 x10<sup>9</sup>/l i brak konieczności wykonywania przetoczeń.</p> <p><sup>k</sup>Należy ograniczyć terapię cyklofosfamidem do 4 miesięcy, jeżeli brak jest odpowiedzi na leczenie oraz do ≤ 12 miesięcy, jeżeli wystąpi częściowa odpowiedź na leczenie obserwowana w 4 miesiącu ze względu na zwiększone ryzyko rozwoju białaczki.</p> <p><sup>l</sup>Pentostatyna, kladrybina i fludarabina były stosowane w leczeniu białaczki z dużych limfocytów.</p> <p><sup>n</sup>Alemtuzumab nie jest dostępny komercyjnie, może jednak być uzyskany do zastosowania klinicznego.</p> <p><i>Wszystkie zalecenia mają kategorię 2A, chyba że wskazano inaczej.</i></p> <p><i>Kategoria dowodów: 1 - W oparciu o mocne dowody; występuje jednolity konsensus NCCN dotyczący poprawności przedstawionej interwencji; 2A - W oparciu o dowody niższego poziomu; występuje jednolity konsensus NCCN dotyczący poprawności przedstawionej interwencji; 2B - W oparciu o dowody niższego poziomu; występuje konsensus NCCN dotyczący poprawności przedstawionej interwencji; 3 - W oparciu o dowody na dowolnym poziomie, występuje niezgodność dotycząca poprawności przedstawionej interwencji.</i></p>
<p><b>NCI 2022</b> (USA)</p>	<p><b>Opracowanie dotyczy leczenia przewlekłej białaczki limfatycznej</b></p> <p>Białaczka z dużych limfocytów ziarnistych (LGL, ang. Large granular lymphocyte) charakteryzuje się limfocytozą z immunofenotypem komórek NK (CD2, CD16 i CD56) lub immunofenotypem komórek T (CD2, CD3 i CD8). U tych pacjentów często występuje neutropenia i reumatoidalne zapalenie stawów w wywiadzie. Naturalny przebieg choroby jest powolny, często charakteryzuje się niedokrwistością i splenomegalią. Omawiana jednostka kliniczna wydaje się włączać do klinicznego spektrum zespołu Felty'ego. Charakterystyczne są zmiany genetyczne obejmujące mutacje w przekaźniku i aktywatorze sygnału transkrypcji 3 (STAT 3) u prawie 50% pacjentów z białaczką z dużych granulanych limfocytów T. Terapia obejmuje niskie dawki doustnego cyklofosfamidu lub metotreksatu, <b>cyklosporyny</b> i leczenie zakażeń bakteryjnych związanych z ciężką neutropenią.</p> <p><i>Siła zaleceń i jakość dowodów naukowych: brak informacji</i></p>
<p><b>PTHIT 2021</b> (Polska)</p>	<p><b>Wytyczne dotyczą leczenia przewlekłej białaczki limfocytowej</b></p> <p>Rekomendacje nie odnoszą się do białaczki z dużych granulanych limfocytów T.</p> <p>Cyklosporynę wymienia się wśród stosowanych substancji w leczeniu przewlekłej białaczki limfocytowej (CLL).</p>
<p><b>PTOK 2020</b> (Polska)</p>	<p><b>Wytyczne dotyczą ogólnie nowotworów z dojrzałych komórek T i NK</b></p> <p>Rekomendacje nie odnoszą się do białaczki z dużych granulanych limfocytów T.</p> <p>Cyklosporyna nie została wymieniona w wytycznych.</p>
<p><b>ESMO 2020</b> (Europa)</p>	<p><b>Wytyczne dotyczą leczenia przewlekłej białaczki limfocytowej</b></p> <p>Rekomendacje nie odnoszą się do białaczki z dużych granulanych limfocytów T.</p> <p>Cyklosporyna nie została wymieniona w wytycznych.</p>
<b>Wybiórcza aplazja układu czerwonokrwinkowego</b>	
<p><b>NCCN 2022a</b> (USA)</p>	<p><b>Wytyczne dotyczą leczenia przewlekłej białaczki limfatycznej (CLL, ang. chronic lymphocytic leukemia) / chłoniaka z małych limfocytów (SLL, ang. small lymphocytic lymphoma).</b></p> <p><u>Najczęściej występujące cytopenie autoimmunologiczne u pacjentów z CLL:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Autoimmunologiczna niedokrwistość hemolityczna (AIHA, ang. autoimmune hemolytic anemia);</li> <li>• Trombocytopenia o podłożu immunologicznym (ITP, ang. immune thrombocytopenic purpura);</li> <li>• Wybiórcza aplazja układu czerwonokrwinkowego (PRCA, ang. pure red cell aplasia)</li> </ul> <p>Leczenie:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Kortykosteroidy;</li> <li>• Rytuksymab;</li> <li>• IVIG (immunoglobuliny);</li> <li>• <b>Cyklosporyna A;</b></li> <li>• Splenektomia;</li> <li>• Eltrombopag (ITP);</li> <li>• Romiploctym (ITP).</li> </ul> <p>W AIHA i ITP mogą być stosowane: kortykosteroidy w większości przypadków, IVIG, <b>cyklosporyna</b> i splenektomia. Rytuksymab także wykazał skuteczność w leczeniu cytopenii autoimmunologicznych.</p> <p>PRCA występuje rzadziej niż AIHA i ITP u pacjentów z CLL. PRCA może być leczona za pomocą kortykosteroidów, cyklofosfamidu, <b>cyklosporyny</b> lub globuliny antytymocytowej. Kortykosteroidy wydają się mniej efektywne w leczeniu PRCA niż w leczeniu ITP lub AIHA. W przypadkach wielokrotnie opornych na leczenie allogeniczny HCT może być konieczny. Ocena występowania parwowirusa B19 także jest zalecana u wszystkich pacjentów z PRCA, ponieważ pacjenci z udowodnioną obecnością infekcji parwowirusem B19 zazwyczaj dobrze odpowiadają na leczenie immunoglobulinami.</p> <p><u>Poziom dowodów i siła rekomendacji:</u></p> <p>Wszystkie zalecenia mają kategorię 2A, chyba że wskazano inaczej.</p> <p><i>Kategoria dowodów: 1 - W oparciu o mocne dowody; występuje jednolity konsensus NCCN dotyczący poprawności przedstawionej interwencji; 2A - W oparciu o dowody niższego poziomu; występuje jednolity</i></p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<i>konsensus NCCN dotyczący poprawności przedstawionej interwencji; 2B - W oparciu o dowody niższego poziomu; występuje konsensus NCCN dotyczący poprawności przedstawionej interwencji; 3 - W oparciu o dowody na dowolnym poziomie, występuje niezgodność dotycząca poprawności przedstawionej interwencji.</i>
<b>PTHIT 2021</b> (Polska)	<b>Wytyczne dotyczą terapii przewlekłej białaczki limfocytowej (CLL)</b> <u>PRCA - wybiórcza aplazja układu czerwokrwińkowego</u> Nie ma ogólnie przyjętych zasad postępowania w przypadku takiej cytopenii. W leczeniu PRCA oprócz przetoczeń krwinek czerwonych proponuje się prednizon, <b>cyklosporynę</b> , monoterapię rytuksymabem lub RCD. Profilaktyka i leczenie infekcji to podstawa leczenia neutropenii immunologicznej. <i>Siła zaleceń i jakość dowodów naukowych: brak informacji</i>
<b>ESMO 2020</b> (Europa)	<b>Wytyczne dotyczą terapii przewlekłej białaczki limfocytowej (CLL)</b> <u>Leczenie powikłań CLL</u> Większość pacjentów z autoimmunologiczną cytopenią, szczególnie ci z autoprzeciwciałami typu ciepłego, odpowiada na wysokie dawki kortykosteroidów [III, B]. W przypadku pacjentów nieodpowiadających na kortykosteroidy rozsądną opcją leczenia może być sam rytuksymab lub w połączeniu z cyklofosfamidem i deksametazonem, podobnie jak BR (bendamustyna, rytuksymab) [III, B]. Ostatnio obiecującą skuteczność wykazały również BCRi (inhibitory szlaku sygnałowego receptora komórek B – ibrutynib, idelalizyb) [III, B]. <b>Komentarz AOTMiT:</b> Wytyczne nie odnoszą się do PRCA oraz cyklosporyny. <u>Poziom dowodów naukowych</u> <i>I - Wyniki przynajmniej jednego badania z randomizacją i grupą kontrolną o dobrej jakości metodologicznej lub metaanalizy poprawnie zaprojektowanych badań klinicznych bez heterogeniczności; II - Wyniki mniejszych badań z randomizacją lub dużych badań z randomizacją o niższej jakości metodologicznej lub metaanalizy takich badań lub badania o udowodnionej heterogeniczności; III - Prospektywne badania kohortowe; IV - Retrospektywne badania kohortowe lub badania kliniczno-kontrolne; V - Badania bez grupy kontrolnej, opisy przypadków i przykłady z praktyki klinicznej</i> <u>Siła rekomendacji:</u> <i>A - Silne dowody na skuteczność terapii ze znaczącą korzyścią kliniczną. Silna rekomendacja. B - Silne lub umiarkowane dowody na skuteczność terapii z ograniczoną korzyścią kliniczną. Ogólnie zalecane. C - Niewystarczające dowody, które nie pozwalają ocenić stosunku korzyści i ryzyka (AEs, koszt terapii itp.). Terapia opcjonalna. D - Umiarkowane dowody świadczące o nieskuteczności lub występowaniu AEs. Ogólnie nie zalecane. E - Silne dowody świadczące o nieskuteczności lub występowaniu AEs. Nie rekomendowane w żadnej grupie.</i>
<b>PTOK 2020a</b> (Polska)	<b>Wytyczne dotyczą terapii przewlekłej białaczki limfocytowej (CLL)</b> Rzadko występującymi powikłaniami autoimmunizacyjnymi są aplazja czystoczerwokrwińkowa (PRCA, pure red cells aplasia) oraz neutropenia immunologiczna (IN, immune neutropenia). Ich rozpoznanie jest trudne i wymaga oceny trepanobiopsji szpiku, a także wykluczenia infekcji wirusowych i neutropenii polekowej. W leczeniu proponuje się kortykosteroidy, leki immunosupresyjne i rytuksymab ewentualnie w skojarzeniu z cyklofosfamidem i deksametazonem (schemat RCD). <i>Siła zaleceń i jakość dowodów naukowych: brak informacji</i>
<b>Zespół aktywacji makrofagów</b>	
<b>The Histiocyte Society 2021</b> (Świat)	<b>Wytyczne dotyczą leczenia zespołu hemofagocytowego u krytycznie chorych pacjentów pediatrycznych i dorosłych</b> U pacjentów z zespołem aktywacji makrofagów, których choroba nie odpowiada w wystarczającym stopniu, zaleca się stosowanie interleukiny-1 i/lub <b>cyklosporyny A</b> . W rodzinnej limfohistiocytozie hemofagocytarnej oraz w ciężkim, uporczywym lub nawracającym zespole wtórnej aktywacji makrofagów zaleca się włączenie natychmiastowego, zindywidualizowanego, dostosowanego do wieku leczenia etopozydem. <b>Komentarz AOTMiT:</b> Powyższe informacje opierają się jedynie o abstrakt publikacji, ze względu na brak dostępności pełnego tekstu. Brak informacji o sile zaleceń i jakości dowodów naukowych.
<b>Zespół hemofagocytowy (HLH)</b>	
<b>The Histiocyte Society 2021</b> (Świat)	<b>Wytyczne dotyczą leczenia zespołu hemofagocytowego u krytycznie chorych pacjentów pediatrycznych i dorosłych</b> Wczesne leczenie sterydami jest wskazane u pacjentów z rodzinnym HLH. Nie należy opóźniać leczenia sterydami, szczególnie w przypadku niewydolności narządów. U pacjentów z zespołem aktywacji makrofagów, których choroba nie odpowiada w wystarczającym stopniu, zaleca się stosowanie interleukiny-1 i/lub <b>cyklosporyny A</b> . W rodzinnej limfohistiocytozie hemofagocytarnej oraz w ciężkim, uporczywym lub nawracającym zespole wtórnej aktywacji makrofagów zaleca się włączenie natychmiastowego, zindywidualizowanego, dostosowanego do wieku leczenia etopozydem. <b>Komentarz AOTMiT:</b> Powyższe informacje opierają się jedynie o abstrakt publikacji, ze względu na brak dostępności pełnego tekstu. Brak informacji o sile zaleceń i jakości dowodów naukowych.
<b>ASH 2019</b> (USA)	<b>Wytyczne dotyczą leczenia zespołu hemofagocytowego u dorosłych</b> <u>Leczenie dorosłych pacjentów z HLH</u> Komponenty schematu HLH-94, w tym kortykosteroidy, deksametazon, <b>cyklosporyna A</b> , etopozyd, terapia dooponowa (metotreksat) są wysoce skuteczne w leczeniu stanów zapalnych (silny konsensus).



Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<b>Małopłytkowość oporna na leczenie</b>	
<b>PTOK 2020b</b> (Polska)	<p><b>Leczenie chorych na MDS z grupy niższego ryzyka</b></p> <p>Chorzy na zespoły niższego ryzyka z zagrażającą życiu małopłytkowością lub neutropenią (agranulocytoza) również są kandydatami do allo-HSCT.</p> <p>Chorzy na MDS z grupy niższego ryzyka z pierwotną lub wtórną opornością na ESA oraz z małopłytkowością i neutropenią również są kandydatami do badań klinicznych.</p> <p><u>Postępowanie w małopłytkowości</u></p> <p>Obecnie nie ma rekomendacji odnoszącej się do stosowania czynników stymulujących trombopoezę (romiplostim, trombopag) u chorych na MDS z towarzyszącą trombocytopenią. Zależnie od liczby płytek krwi i objawów skazy krwotocznej zaleca się przetaczanie koncentratu krwinek płytkowych (kkp). Kwas traneksamowy 3–4 razy dziennie w dawce 500–1000 mg można zastosować u chorych z objawami krwawienia (rekomendacja CIV). Niewielki odsetek chorych może odnieść korzyść z leczenia immunosupresyjnego. Leczenie immunosupresyjne obejmuje podawanie globuliny antytymocytowej (40 mg/d. i.v. przez kolejne 4 dni) z <b>cyklosporyną</b> lub bez niej lub samej cyklosporyny. W przypadku osób, u których nie udało się uzyskać odpowiedzi na leczenie immunosupresyjne, należy rozważyć terapię lekami demetylującymi lub udział w badaniu klinicznym.</p> <p><i>Siła zaleceń i jakość dowodów naukowych: brak informacji</i></p>
<b>ASH 2019a</b> (USA)	<p><b>Aktualizacja wytycznych – ITP (małopłytkowość immunologiczna)</b></p> <p><u>Zalecenia dotyczące dzieci z ITP, u których występuje krwawienie z błon śluzowych niezagrażające życiu i/lub zmniejszona HRQoL i nie odpowiadają na leczenie w pierwszej linii:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Wytyczne sugerują zastosowanie TPO-RAs zamiast rytuksymabu (zalecenie warunkowe oparte na dowodach bardzo małej pewności).</li> <li>• Wytyczne sugerują zastosowanie TPO-RA zamiast splenektomii (zalecenie warunkowe oparte na dowodach bardzo małej pewności).</li> <li>• Wytyczne sugerują zastosowanie rytuksymabu zamiast splenektomii (zalecenie warunkowe oparte na dowodach bardzo małej pewności).</li> </ul> <p><u>Zalecenia dotyczące dorosłych z ITP z opornością lub brakiem odpowiedzi na kortykosteroidy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Panel ekspertów sugeruje eltrombopag lub romiplostim (zalecenie warunkowe oparte na dowodach bardzo małej pewności).</li> <li>• Panel ekspertów sugeruje splenektomię lub TPO-RA (zalecenie warunkowe oparte na dowodach bardzo małej pewności).</li> <li>• Panel ekspertów sugeruje rytuksymab zamiast splenektomii (zalecenie warunkowe oparte na dowodach bardzo małej pewności).</li> <li>• Panel ekspertów sugeruje TPO-RA zamiast rytuksymabu (zalecenie warunkowe oparte na dowodach bardzo małej pewności)</li> </ul> <p><u>W wytycznych wymieniono pozostałe terapie w małopłytkowości immunologicznej u dzieci i dorosłych, jednak odnośnie poniższych terapii nie wydano stosownych rekomendacji:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• azatiopryna</li> <li>• cyklofosfamid</li> <li>• <b>cyklosporyna</b></li> <li>• danazol</li> <li>• dapson</li> <li>• mykofenolan mofetylu</li> <li>• alkaloidy Vinca</li> </ul>
<b>Provan 2019</b> (Świat)	<p><b>Zaktualizowany międzynarodowy konsensus dotyczący leczenia pierwotnej małopłytkowości immunologicznej</b></p> <p>Rekomendacje dotyczące leczenia przetrwałej lub przewlekłej ITP u pacjentów pediatrycznych.</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. U większości dzieci (u których występują krwawienia do trzeciego stopnia) wystarcza obserwacja choroby (jakość dowodu: C)</li> <li>2. W przypadku wyłącznie obserwacji, ostre epizody krwawienia można zalecać za pomocą kortykosteroidów, dożylnych immunoglobulin (IVIg) oraz/lub IV anti-D (jakość dowodów: C)</li> <li>3. Pacjenci, u których stwierdza się częste lub nasilone krwawienia i związaną z tym obniżoną jakością życia związaną ze zdrowiem powinni zostać skierowani do hematologa doświadczonego w leczeniu ITP w populacji pediatrycznej w celu uzgodnienia dalszego leczenia (C).</li> <li>4. Wyniki wielu badań na populacjach pediatrycznych potwierdzają skuteczność TPO-RA w przetrwałej lub przewlekłej ITP w zmniejszeniu częstotliwości epizodów krwawienia, przy braku efektów ubocznych leczenia u większości badanych (A).</li> <li>5. Jeżeli nie stwierdza się odpowiedzi przy jednym TPO-RA lub następuje zatrzymanie odpowiedzi należy zmienić leczenie na alternatywne TPO-RA i należy rozważyć rozpoczęcie leczenia w skojarzeniu z MMF lub innym immunosupresantem (C).</li> <li>6. W przypadku niepowodzenia terapii TPO-RA (szczególnie w populacji nastolatków płci żeńskiej) należy rozważyć podawanie rytuksymabu i deksametazonu (C).</li> </ol> <p><u>Kolejne linie leczenia:</u></p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>Dobre dowody naukowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• eltrombopag</li> <li>• avatrombopag</li> <li>• romiplostym</li> <li>• fostamatynib</li> <li>• rytuksymab</li> </ul> <p>Średnie dowody naukowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• azatiopryna</li> <li>• <b>cyklosporyna A</b></li> <li>• cyklofosfamid</li> <li>• danazol</li> <li>• dapson</li> <li>• mykofenolan mofetylu</li> <li>• alkaloidy Vinca</li> </ul> <p>Leki immunosupresyjne (w tym mykofenolan mofetylu [MMF], <b>cyklosporyna A</b> i azatiopryna) mogą być stosowane u pacjentów, u których inne terapie nie powiodły się. Danazol i dapson są lekami „oszczędzającymi kortykosteroidy”, które mogą być szczególnie przydatne u niektórych pacjentów (np. u których splenektomia jest przeciwwskazana lub gdy inne leki są niedostępne) (zalecenie stopnia B, poziom wiarygodności IIa/IIb).</p> <p><b>Cyklosporyna A</b> (2,5-3 mg/kg dziennie) podnosi liczbę płytek krwi w monoterapii lub w połączeniu z prednizonem/prednizolonem. U niektórych pacjentów profil działań niepożądanych ogranicza jego stosowanie (zalecenie stopnia B). Ze względu działania niepożądane panel ekspertów preferował MMF.</p> <p><u>Leczenie dorosłych pacjentów po kilku terapiach</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Zmiana TPO-RA;</li> <li>• Terapia skojarzona np. azatiopryna + MMF + cyklosporyna (poziom dowodów III);</li> <li>• Alemtuzumab + rytuksymab (poziom dowodów III);</li> <li>• HSCT;</li> <li>• Badania kliniczne.</li> </ul> <p><i>Jakość dowodów:</i></p> <p>A – wymagane co najmniej jedno badanie RCT dobrej jakości dotyczące danego problemu</p> <p>B – wymagana dostępność do dobrze zaprojektowanych badań klinicznych, przy braku dostępu do badań randomizowanych dotyczących danego problemu</p> <p>C – wymagane dowody uzyskane od komitetu ekspertów, opinii i lub doświadczeń klinicznych. Brak wyników badań dobrej jakości dotyczących danego problemu.</p>
<b>Zespół mielodysplastyczny (MDS) - leczenie paliatywne</b>	
NCCN 2022b (USA)	<p><b>Wytyczne dotyczą leczenia pacjentów z zespołami mielodysplastycznymi</b></p> <p>Leczenie chorych na MDS z grupy niższego ryzyka, tj. z kategorii IPSS niskiego i pośredniego-1 ryzyka</p> <p><u>Objawowa niedokrwistość (zazwyczaj, jeśli hemoglobina &lt;10 g/dl)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Del(5q): lenalidomid, jeśli brak odpowiedzi to: badania kliniczne, azacytydyna (preferowane), decytabina lub decytabina+cedazuridyna (inne rekomendowane), lenalidomid (w konkretnych przypadkach)</li> <li>• Brak del(5q) syderoblasty pierścieniowe &lt;15%: <ul style="list-style-type: none"> <li>➢ EPO (erytropoetyna) w surowicy ≤500 mU/mL: rHu EPO lub darbepoetyna alfa.</li> <li>➢ EPO w surowicy &gt;500 mU/mL: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Dobra, prawdopodobna odpowiedź na IST: ATG lub ATG + <b>cyklosporyna A</b> lub ATG + eltrombopag (kategoria 2B) lub ATG + <b>cyklosporyna A</b> + eltrombopag (kategoria 2B).</li> <li>▪ Słaba prawdopodobna odpowiedź na IST: badania kliniczne, azacytydyna (preferowane), decytabina lub decytabina+cedazuridyna (inne rekomendowane), lenalidomid (w konkretnych przypadkach)</li> </ul> </li> </ul> </li> <li>• Brak del(5q) syderoblasty pierścieniowe ≥15%: <ul style="list-style-type: none"> <li>➢ EPO w surowicy ≤500 mU/mL: rHu EPO lub darbepoetyna alfa.</li> <li>➢ EPO w surowicy &gt;500 mU/mL: luspatercept, jeśli brak odpowiedzi to lenalidomid.</li> </ul> </li> </ul> <p><u>Klinicznie znacząca małopłytkowość lub neutropenia:</u> badania kliniczne, azacytydyna (preferowane), decytabina lub decytabina+cedazuridyna (inne rekomendowane), IST np. ATG ± <b>cyklosporyna A</b> ± eltrombopag (w konkretnych przypadkach).</p> <p><b>Komentarz AOTMiT:</b> w wytycznych nie określono leczenia paliatywnego.</p> <p><u>Poziom dowodów i siła rekomendacji:</u></p> <p>Wszystkie zalecenia mają kategorię 2A, chyba że wskazano inaczej.</p> <p><i>Kategoria dowodów: 1 - W oparciu o mocne dowody; występuje jednolity konsensus NCCN dotyczący poprawności przedstawionej interwencji; 2A - W oparciu o dowody niższego poziomu; występuje jednolity konsensus NCCN dotyczący poprawności przedstawionej interwencji; 2B - W oparciu o dowody niższego</i></p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<p><b>BSH 2021</b> (Wielka Brytania)</p>	<p><i>poziomu; występuje konsensus NCCN dotyczący poprawności przedstawionej interwencji; 3 - W oparciu o dowody na dowolnym poziomie, występuje niezgodność dotycząca poprawności przedstawionej interwencji.</i></p> <p><b>Zespoły mielodysplastyczne</b> <u>Leczenie MDS niskiego ryzyka tj. z kategorii IPSS niskiego i pośredniego-1 ryzyka / z kategorii IPSS-R bardzo niskiego, niskiego i pośredniego (≤3,5)</u> Opcje nieobejmujące przeszczepu:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Wynik odpowiedzi ESA Nordic (ESA Nordic Response score) 0/1: badanie ESA (leki pobudzające erytropoezę) – 1A;</li> <li>• ATG (globulina anty-tymocytarna) + CSA (<b>cyklosporyna</b>) do rozważenia u osób z hipoplastyczną postacią MDS;</li> <li>• Lenalidomid do rozważenia u osób z 5q i ≤1 dodatkowa nieprawidłowość kariotypowa w przypadku niepowodzenia terapii ESA.</li> </ul> <p><b>Komentarz AOTMiT:</b> w wytycznych nie określono leczenia paliatywnego. <u>Poziom dowodów naukowych</u> <i>I - Wyniki przynajmniej jednego badania z randomizacją i grupą kontrolną o dobrej jakości metodologicznej lub metaanalizy poprawnie zaprojektowanych badań klinicznych bez heterogeniczności; II - Wyniki mniejszych badań z randomizacją lub dużych badań z randomizacją o niższej jakości metodologicznej lub metaanalizy takich badań lub badania o udowodnionej heterogeniczności; III - Prospektywne badania kohortowe; IV - Retrospektywne badania kohortowe lub badania kliniczno-kontrolne; V - Badania bez grupy kontrolnej, opisy przypadków i przykłady z praktyki klinicznej</i> <u>Siła rekomendacji:</u> <i>A - Silne dowody na skuteczność terapii ze znaczącą korzyścią kliniczną. Silna rekomendacja. B - Silne lub umiarkowane dowody na skuteczność terapii z ograniczoną korzyścią kliniczną. Ogólnie zalecane. C - Niewystarczające dowody, które nie pozwalają ocenić stosunku korzyści i ryzyka (AEs, koszt terapii itp.). Terapia opcjonalna. D - Umiarkowane dowody świadczące o nieskuteczności lub występowaniu AEs. Ogólnie nie zalecane. E - Silne dowody świadczące o nieskuteczności lub występowaniu AEs. Nie rekomendowane w żadnej grupie.</i></p>
<p><b>PTOK 2020b</b> (Polska)</p>	<p><b>Leczenie chorych na MDS z grupy niższego ryzyka</b> <u>Postępowanie w niedokrwistości</u> Zastosowanie czynników stymulujących erytropoezę (ESA, erythroid-stimulating agents) w leczeniu objawowej niedokrwistości zaleca się szczególnie u pacjentów ze stężeniem endogennej EPO (≤ 500 mjm./ml) i zapotrzebowaniem na kkcż poniżej 2 j./miesiąc (75% odpowiedzi). Rekomendacja dla erytropoetyny to A, IB, natomiast rekomendacja dla darbepoetyny w połączeniu z czynnikiem stymulującym tworzenie kolonii granulocytów (G-CSF, granulocyte-colony stimulating factor) to B, IIA. Brak odpowiedzi na leczenie ESA może być wskazaniem do jej łącznego zastosowania z G-CSF. W MDS-RS zaleca się rozpoczynanie leczenia kombinacją ESA i G-CSF. <u>Postępowanie w granulocytopenii</u> Leczenie rekombinowanym G-CSF lub czynnikiem stymulującym tworzenie kolonii granulocytów i makrofagów (GM-CSF, granulocyte macrophage-colony stimulating factor) należy rozważyć u chorych z neutropenią oraz nawracającymi lub opornymi na leczenie zakażeniami bakteryjnymi. Nie zaleca się przedłużonego leczenia za pomocą G-CSF. <u>Postępowanie w małopłytkowości</u> Obecnie nie ma rekomendacji odnoszącej się do stosowania czynników stymulujących trombopoezę (romiplostim, trombopag) u chorych na MDS z towarzyszącą trombocytopenią. Niewielki odsetek chorych może odnieść korzyść z leczenia immunosupresyjnego. Dotyczy to chorych w wieku poniżej 70 lat i nosicieli HLA-DR15+ oraz MDS przebiegającego z obecnością klonu komórek nocnej napadowej hemoglobinurii (PNH, paroxysmal nocturnal hemoglobinuria) i/lub hipoplastycznej postaci MDS, którzy wymagali przetoczeń kkcż poniżej 6 miesięcy. Leczenie immunosupresyjne obejmuje podawanie globuliny antytymocytowej (40 mg/d. i.v. przez kolejne 4 dni) z <b>cyklosporyną</b> lub bez niej lub samej <b>cyklosporyny</b>. W przypadku osób, u których nie udało się uzyskać odpowiedzi na leczenie immunosupresyjne, należy rozważyć terapię lekami demetylującymi lub udział w badaniu klinicznym. <u>Postępowanie w zespole 5q-</u> Wskazana jest terapia lekiem immunomodulującym — lenalidomidem (rekomendacja A, IB). <b>Komentarz AOTMiT:</b> w wytycznych nie określono leczenia paliatywnego. <u>Siła zaleceń i jakość dowodów naukowych:</u> <i>nie podano uzasadnienia</i></p>
<p><b>ESMO 2020a</b> (Europa)</p>	<p><b>Leczenie MDS niskiego ryzyka:</b> <u>Objawowa małopłytkowość</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Androgeny [III, C]</li> <li>• TPO-RA w konkretnym przypadku [II, C]</li> <li>• ATG (globulina anty-tymocytarna), w konkretnym przypadku [II, C]</li> <li>• Azacytydina, jeśli została zatwierdzona [III, C]</li> </ul>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p><u>Objawowa neutropenia</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Antybiotyki o szerokim spektrum działania w przypadku gorączki [I, A]</li> <li>• Krótkoczasowy G-CSF (czynnik stymulujący tworzenie kolonii granulocytów) [III, C]</li> <li>• ATG w konkretnym przypadku [III, C]</li> <li>• Azacytydyna, jeśli została zatwierdzona [III, B]</li> <li>• Badanie kliniczne</li> </ul> <p><u>Objawowa niedokrwistość (zazwyczaj, jeśli hemoglobina &lt;10 g/dl)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Transfuzja krwinek czerwonych <math>\geq 2</math> koncentraty/miesiąc, EPO (erytropoetyna) w surowicy <math>\geq 500</math> U/l [I, A] <ul style="list-style-type: none"> <li>➢ Del(5q): lenalidomid [I, A]</li> <li>➢ Brak del(5q) / druga linia leczenia: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ ATG <math>\pm</math> <b>cyklosporyna</b> [II, B]</li> <li>▪ Inne: Azacytydyna [II, B] lub badania kliniczne z azacytydyną, lenalidomidem <math>\pm</math> EPO [II, B], luspatercept (MDS-RS) [I, A] lub eksperymentalne leki.</li> </ul> </li> </ul> </li> </ul> <p>Po niepowodzeniu ESA (leki pobudzające erytropoezę), ATG (<b>cyklosporyna</b>) wykazuje skuteczność w określonych kohortach młodszych pacjentów z MDS o niższym ryzyku [II, B].</p> <p><b>Komentarz AOTMiT:</b> w wytycznych nie określono leczenia paliatywnego.</p> <p><u>Poziom dowodów naukowych</u></p> <p><i>I - Wyniki przynajmniej jednego badania z randomizacją i grupą kontrolną o dobrej jakości metodologicznej lub metaanalizy poprawnie zaprojektowanych badań klinicznych bez heterogeniczności; II - Wyniki mniejszych badań z randomizacją lub dużych badań z randomizacją o niższej jakości metodologicznej lub metaanalizy takich badań lub badania o udowodnionej heterogeniczności; III - Prospektywne badania kohortowe; IV - Retrospektywne badania kohortowe lub badania kliniczno-kontrolne; V - Badania bez grupy kontrolnej, opisy przypadków i przykłady z praktyki klinicznej</i></p> <p><u>Sila rekomendacji:</u></p> <p><i>A - Silne dowody na skuteczność terapii ze znaczącą korzyścią kliniczną. Silna rekomendacja. B - Silne lub umiarkowane dowody na skuteczność terapii z ograniczoną korzyścią kliniczną. Ogólnie zalecane. C - Niewystarczające dowody, które nie pozwalają ocenić stosunku korzyści i ryzyka (AEs, koszt terapii itp.). Terapia opcjonalna. D - Umiarkowane dowody świadczące o nieskuteczności lub występowaniu AEs. Ogólnie nie zalecane. E - Silne dowody świadczące o nieskuteczności lub występowaniu AEs. Nie rekomendowane w żadnej grupie.</i></p>
<b>Stan po przeszczepie kończyny, rogówki, tkanek lub komórek</b>	
PTT 2021 (Polska)	<p><b>Zalecenia dotyczące leczenia immunosupresyjnego po przeszczepieniu narządów unaczynionych</b></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 (<b>cyklosporyna A</b>, 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>Podczas stosowania MPA (kwas mykofenolowy) z inhibitorami mTOR należy zachować dużą ostrożność i monitorować czynność szpiku. <b>Cyklosporyna A</b> obniża stężenie MPA poprzez zmniejszenia krążenia jelitowo-wątrobowego (hamuje wydzielanie MPAG do żółci). Interakcja ta nie występuje podczas leczenia z takrolimusem i inhibitorami mTOR.</p> <p><b>CsA</b> i TAC (takrolimus) w połączeniu z MMF (mykofenolan mofetylu) oraz GS (glikokortykosteroidy) pozwalają na osiągnięcie porównywalnego przeżycia pacjentów z czynnym przeszczepem nerki przez co najmniej pięć lat. Zaleca się jednak, aby lekiem pierwszego wyboru był takrolimus, gdyż zapewnia on mniejszą częstość procesu ostrego odrzucania w pierwszym roku po transplantacji.</p> <p>W Polsce dostępne są preparaty generyczne <b>cyklosporyny A</b>, mykofenolanu mofetylu, mykofenolanu sodu i takrolimusu. 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 C<sub>max</sub> został zawężony do 90%-111%. Takie zaostrzone 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.</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"> <li>• Indukcja immunosupresji:</li> </ul> <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</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>(tymoglobulina, ATG), rzadziej alemtuzumab (23%). Spośród przeciwciał niedeplecyjnych stosowany jest bazyliksymab (23%).</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Leczenie podtrzymujące:</li> </ul> <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.</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> <p><i>Siła zaleceń i jakość dowodów naukowych: nie podano</i></p>
<p><b>ASTCT 2021</b> (USA)</p>	<p><b>Wytyczne dotyczące zapobiegania i postępowania w przypadku wystąpienia choroby przeszczepu przeciwko gospodarzowi (ang. Graft-versus-Host Disease, GVHD) po przeszczepieniu krwi pępowinowej</b></p> <p>W Stanach Zjednoczonych i w Europie najczęściej stosowanym schematem profilaktycznym zapobiegającym GVHD jest inhibitor kalcyneuryny (CNI), np. <b>cyklosporyna-A</b> lub takrolimus w skojarzeniu z mykofenolanem mofetylu. Wyższe stężenie CNI u biorców wcześniej po wykonaniu transplantacji wiązało się z niższym ryzykiem ostrego GVHD, dlatego monitorowanie stężenia CNI w celu dostosowania dawki jest istotne (...).</p> <p>Rzadziej stosowane schematy profilaktyki GVHD obejmują:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Takrolimus i sirolimus w skojarzeniu z globuliną anti-tymocytową (ATG) po schematach kondycjonowania o zmniejszonej intensywności.</li> <li>Włączenie globuliny anti-tymocytowej (ATG) do wielu schematów profilaktyki wiązało się z podwyższonym ryzykiem infekcji, opóźnieniem rekonstrukcji immunologicznej oraz podwyższeniem ryzyka zgonu okołotransplantacyjnego. Z tego powodu ATG nie jest zalecana jako profilaktyka GVHD po przeszczepieniu krwi pępowinowej.</li> <li>W jednym badaniu takrolimus podawany w skojarzeniu z sirolimusem (bez ATG) był związany z 27% odsetkiem ostrego GVHD w stopniu II-IV oraz 17% odsetkiem ostrego GVHD w stopniu III-IV.</li> <li>Sirolimus w skojarzeniu z mykofenolanem mofetylu jest potencjalnym schematem profilaktyki GVHD niezawierającym inhibitora kalcyneuryny, ale nie jest jeszcze powszechnie stosowany.</li> <li>Inhibitor kalcyneuryny w skojarzeniu z metotreksatem w różnych schematach dawkowania jest najczęściej stosowany w Japonii. Taki schemat jest skuteczny w obniżaniu ryzyka GVHD, jednakże zastosowanie metotreksatu (zwłaszcza przy wyższych dawkach) wiąże się z opóźnieniem przyjęcia przeszczepu.</li> <li>Stosowanie cyklofosfamidę podawanego po przeszczepieniu krwi pępowinowej należy uznać za eksperymentalne.</li> </ul> <p><i>Siła zaleceń i jakość dowodów naukowych: nie podano</i></p>
<p><b>ESBMT 2020</b> (Europa)</p>	<p><b>Zalecenia dotyczące profilaktyki i leczenia choroby przeszczep przeciwko gospodarzowi (GVHD) po przeszczepieniu komórek macierzystych w celu leczenia złośliwych nowotworów hematologicznych</b></p> <p><u>Profilaktyka GVHD:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Pacjenci poddawani przeszczepowi allogenicznemu od dawcy zgodnego spokrewnionego, lub niespokrewnionego powinni otrzymać profilaktykę GVHD inhibitorem kalcyneuryny w skojarzeniu z lekiem antymetabolicznym (kategoria dowodu i siła konsensusu: 1). Zmniejszenie występowania ostrej GVHD za pomocą metotreksatu i <b>cyklosporyny</b> vs monoterapia <b>cyklosporyną</b> udowodniono w kilku badaniach.</li> <li>Takrolimus lub <b>cyklosporyna</b> mogą być stosowane w przypadku przeszczepu od rodzeństwa lub niespokrewnionego zgodnego dawcy. Wyboru należy dokonać w oparciu o doświadczenie zdobyte w ośrodku (np. <b>cyklosporyna</b> jest standardowym inhibitorem kalcyneuryny przyjętym w większości ośrodków europejskich) (kategoria dowodu i siła konsensusu: 1)</li> <li><b>Cyklosporyna</b> jest preferencyjnie stosowana w Europie jako profilaktyka GVHD.</li> <li>Autorzy wytycznych uznali profilaktykę inhibitorami kalcyneuryny: <b>cyklosporyną</b> lub takrolimusem, za raczej równoważne w GVHD.</li> <li>Metotreksat jest zalecanym lekiem antymetabolicznym u pacjentów otrzymujących kondycjonowanie mieloablacyjne. (kategoria dowodu i siła konsensusu: 1)</li> <li>Mykofenolan mofetylu może być stosowany zamiast metotreksatu u pacjentów otrzymujących kondycjonowanie mieloablacyjne, jeżeli istnieją przeciwwskazania do stosowania metotreksatu lub u pacjentów wymagających pilnego przyjęcia przeszczepu (np. pacjenci z aspergilozą) (kategoria dowodu i siła konsensusu: 2A)</li> <li>Mykofenolan mofetylu jest zalecanym lekiem antymetabolicznym u pacjentów otrzymujących kondycjonowanie niemieloablacyjne oraz kondycjonowanie o zmniejszonej intensywności. (kategoria dowodu i siła konsensusu: 2A)</li> </ul> <p><i>Kategoria dowodu i siła konsensusu:</i></p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	1: wysoka jakość dowodów naukowych (randomizowane badania kliniczne lub meta-analizy), 100% konsensus 2A: niższa jakość dowodów (mniejsze badania randomizowane), 100% konsensus

Skróty: ASTCT – The American Society for Transplantation and Cellular Therapy; ATG- globulina anty-tymocytowa,, CNI- inhibitor kalcyneuryny, ESBMT – European Society for Blood and Marrow Transplantation; GVHD- choroba przeszczep przeciwko gospodarzowi (ang. Graft-versus-Host Disease), MMF- mykofenolan mofetylu; PTT – Polskie Towarzystwo Transplantologiczne; VCA- alloprzeszczepy złożone

### 3. Wskazanie dowodów naukowych

#### 3.1. **Aplazja lub hipoplazja szpiku kostnego; białaczka z dużych granularnych limfocytów T; wybiórcza aplazja układu czerwonokrwinkowego; zespół aktywacji makrofagów; zespół hemofagocytowy; małopłytkowość oporna na leczenie; zespół mielodysplastyczny - leczenie paliatywne; stan po przeszczepie kończyny, rogówki, tkanek lub komórek**

##### 3.1.1. **Wyszukiwanie dowodów naukowych**

Analitycy Agencji przeprowadzili aktualizację przeglądu systematycznego przeprowadzonego w 2019 roku w celu odnalezienia dowodów naukowych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania produktów leczniczych zawierających cyklosporynę u pacjentów z danym stanem klinicznym:

- aplazja lub hipoplazja szpiku kostnego;
- białaczka z dużych granularnych limfocytów T;
- wybiórcza aplazja układu czerwonokrwinkowego;
- zespół aktywacji makrofagów;
- zespół hemofagocytowy;
- małopłytkowość oporna na leczenie;
- zespół mielodysplastyczny - leczenie paliatywne;
- stan po przeszczepie kończyny, rogówki, tkanek lub komórek.

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 04.03.2022 r. w bazach medycznych MEDLINE (via Pubmed), EMBASE oraz Cochrane Library. Jako datę odcięcia przyjęto dzień 30.03.2019 r., tj. do aneksu włączano badania opublikowane po dacie wyszukiwania przeprowadzonego w opracowaniu OT.4321.17.2019.

Poniżej przedstawiono kryteria włączenia badań do analizy:

**Populacja:**

pacjenci z:

- aplazją lub hipoplazją szpiku kostnego;
- białaczką z dużych granularnych limfocytów T;
- wybiórczą aplazją układu czerwonokrwinkowego;
- zespołem aktywacji makrofagów;
- zespołem hemofagocytowym;
- małopłytkowością oporną na leczenie;
- zespołem mielodysplastycznym - leczenie paliatywne;
- stanem po przeszczepie kończyny, rogówki, tkanek lub komórek.

**Interwencja:** cyklosporyna (stałe i płynne postacie farmaceutyczne doustne)

**Komparator:** bez ograniczeń.

**Punkty końcowe:** dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa stosowania cyklosporyny w analizowanej populacji pacjentów.

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

**Inne:** publikacje w języku angielskim i polskim, dostępne w postaci pełnego tekstu (ze względu na istotność wyników uwzględniono również abstrakt Yu 2021).

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

### 3.1.2. Opis badań włączonych do analizy

Do niniejszego opracowania włączono:

- cztery publikacje dotyczące aplazji lub hipoplazji szpiku kostnego: badania prospektywne (Norasetthada 2021, Zhu 2019) oraz badania retrospektywne (Matsuda 2019, Zhang 2021);
- jedną publikację dotyczącą białaczki z dużych granulanych limfocytów T: badanie retrospektywne (Dong 2021);
- dwie publikacje dotyczące wybiórczej aplazji układu czerwokrwinkowego: badania retrospektywne (Dong 2021, Wu 2019);
- jedną publikację dotyczącą zespołu aktywacji makrofagów: badanie retrospektywne (Zou 2019);
- jedną publikację dotyczącą zespołu hemofagocytowego: przegląd systematyczny (Knaak 2020);
- dwie publikacje dotyczące małopłytkowości odpornej na leczenie: badanie RCT (Mousavi-Hasanzadeh 2020) oraz badanie retrospektywne (Sun 2020);
- jedną publikację dotyczącą zespołu mielodysplastycznego – leczenia paliatywnego: przegląd systematyczny z metaanalizą (Stahl 2020);
- jedną publikację dotyczącą stanu po przeszczepie kośćczyny, rogówki, tkanek lub komórek: metaanaliza (Yu 2021 – abstrakt włączony ze względu na istotność wyników).

**Tabela 2. Charakterystyka badań wtórnych włączonych do analizy**

Badanie	Metodologia przeglądu
<b>Zespół mielodysplastyczny</b>	
<p><b>Stahl 2020</b></p> <p><u>Źródło finansowania:</u> National Cancer Institute (NCI)</p>	<p><u>Cel analizy:</u> Ocena stosowania terapii immunosupresyjnej (IST) w leczeniu zespołów mielodysplastycznych.</p> <p><u>Metody i typ badań:</u> Przeegląd systematyczny wraz z metaanalizą badań klinicznych i badań prospektywnych kohortowych dotyczących stosowania terapii immunosupresyjnej w leczeniu zespołu mielodysplastycznego.</p> <p><u>Źródło danych:</u> Publikacje pochodzące z baz danych Medline (PubMed), Embase, Cochrane Library oraz Web of Science opublikowane do września 2018 roku, bez ograniczeń językowych.</p> <p><u>Populacja:</u> Pacjenci z zespołem mielodysplastycznym stosujący terapię immunosupresyjną.</p> <p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• badania kliniczne i badania prospektywne kohortowe dotyczące stosowania terapii immunosupresyjnej (ATG -globulina antytymocytarna, cyklosporyna, sirolimus, mykofenolan mofetylu, przeciwciała monoklonalne – etanercept, alemtuzumab) w leczeniu zespołu mielodysplastycznego</li> </ul> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• brak informacji o wskaźniku ORR lub CR;</li> <li>• artykuły przeglądowe, listy do redakcji;</li> <li>• opisy przypadków i badania z &lt;5 pacjentów;</li> <li>• badania retrospektywne.</li> </ul> <p><u>Punkty końcowe:</u></p> <p><u>Pierwszorzędowe PK:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ORR (odsetek obiektywnych odpowiedzi) i CR (całkowita remisja)</li> </ul> <p><u>Drugorzędowe PK:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Odsetek HI-E (erythroid hematologic improvement), TI (red blood cell transfusion independence) i progresji AML (ostra białaczka szpikowa).</li> </ul> <p><u>Heterogeniczność i miary efektów</u></p> <p>Wyniki przedstawiono w postaci ilorazu szans (OR) wraz z 95% przedziałami ufności (95%CI). Heterogeniczność określono na podstawie Cochran Q i statystyki I<sup>2</sup> (założono wysoką heterogeniczność w przypadku I<sup>2</sup>&gt;60%). Metaanalizę przeprowadzono z zastosowaniem modelu z efektami losowymi (random-effects model), niezależnie od obecności heterogeniczności.</p>



<b>Zespół hemofagocytowy (HLH)</b>	
<p><b>Knaak 2020</b></p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Autorzy badania oraz jednostki współpracujące otrzymali indywidualne finansowanie z różnych źródeł</p>	<p><u>Cel analizy:</u> Ocena czynników, metod terapeutycznych oraz śmiertelności wśród poważnie chorych (leczonych na oddziałach intensywnej terapii) dorosłych z rozpoznaniem zespołu hemofagocytowego.</p> <p><u>Metody i typ badań:</u> Przegląd systematyczny z metaanalizą danych pochodzących ze wszelkich dostępnych badań z wykluczeniem opisów pojedynczych przypadków.</p> <p><u>Źródło danych:</u> Publikacje pochodzące z bazy Medline (via PubMed) opublikowane do 20 października 2019 r. wyłącznie w języku angielskim.</p> <p><u>Populacja:</u> Pacjenci z zespołem hemofagocytowym</p> <p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>pacjenci dorośli (&gt;18 rż.),</li> <li>pacjenci z rozpoznaniem HLH (rozpoznanym zgodnie z kryteriami HLH-2004<sup>1</sup> w co najmniej 5/8 domenach)</li> </ul> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>opis pojedynczego przypadku,</li> <li>brak informacji dot. leczenia na intensywnej terapii (ICU), typu leczenia, śmiertelności w ocenianej publikacji.</li> </ul> <p><u>Heterogeniczność i miary efektów</u> <b>Pacjentów uwzględniono w badaniu jako grupę homogeniczną.</b> Przeprowadzono wieloczynnikową regresję logistyczną (MLR) w celu określenia wpływu leczenia na śmiertelność. Opisane technologie zostały uwzględnione dychotomicznie, co pozwoliło na określenie siły oddziaływania poszczególnych substancji lub schematów. Przedstawiono wyniki w postaci ilorazu szans (OR) wraz z 95% przedziałem ufności (95%CI). <b>Nie przedstawiono oceny heterogeniczności włączonych publikacji.</b></p>
<b>Stan po przeszczepie kończyny, rogówki, tkanek lub komórek</b>	
<p><b>Yu 2021</b></p> <p><u>Źródło finansowania:</u> brak danych</p>	<p><u>Cel:</u> Ocena profilaktycznego działania leków immunosupresyjnych w odrzuceniu przeszczepu rogówki po keratoplastyce penetrującej wysokiego ryzyka.</p> <p><u>Metodyka:</u> Metaanaliza</p> <p>Przeszukiwano PubMed, Embase i Cochrane Library w celu odnalezienia badań porównawczych opublikowanych w latach 1989-2019, które oceniały skuteczność leków immunosupresyjnych w przeszczepie rogówki wysokiego ryzyka. Pierwszorzędowymi punktami końcowymi były roczne i trzyletnie wskaźniki odrzucenia przeszczepu. Na podstawie wartości I2 zastosowano model efektów stałych lub efektów losowych, a wyniki przedstawiono jako iloraz szans (OR) i 95% przedział ufności (CI).</p>
<p><sup>1</sup> Henter J, Horne A, Aricó M, Egeler R, Filipovich A, Imashuku S et al. HLH-2004: Diagnostic and therapeutic guidelines for hemophagocytic lymphohistiocytosis. <i>Pediatric Blood &amp; Cancer</i>. 2007;48(2):124-131.</p>	

Tabela 3. Skrócowa charakterystyka badań włączonych do przeglądu systematycznego

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<b>Aplazja lub hipoplazja szpiku kostnego</b>			
<p><b>Matsuda 2019</b></p> <p><u>Źródło finansowania:</u> brak danych</p>	<p><b>Cel:</b> skuteczność terapii immunosupresyjnej (IST, <i>immunosuppressive therapy</i>) w przypadku nieciężkiej niedokrwistości aplastycznej (NSAA, <i>non-severe aplastic anemia</i>) niezależnej od transfuzji w porównaniu z baczna obserwacją lub inną terapią wspomagającą (non-IST).</p> <p><b>Rodzaj badania:</b> retrospektywne</p> <p><b>Interwencja:</b> IST: cyklosporyna A (CsA) 6 mg/kg dziennie, a następnie dawkowanie dostosowano odpowiednio do odpowiedzi lub skutków ubocznych z docelowym minimalnym stężeniem CsA między 150 a 250 µg/l. non-IST: baczna obserwacja lub inna terapia wspomagająca, w tym stosowanie sterydów anaboliczno-androgennych.</p> <p><b>Okres obserwacji:</b> pacjenci leczeni w okresie od stycznia 2007 do października 2016 roku w szpitalu uniwersyteckim w Japonii.</p>	<p><b>Kryteria włączenia:</b> NSAA (stadium II anemii aplastycznej), definiowana jako cytopenia z hipokomórkowym szpikiem kostnym spełniającym co najmniej 2 z następujących kryteriów: • liczba retikulocytów &lt;60×10<sup>9</sup>/l, liczba płytek krwi &lt;50×10<sup>9</sup>/l, liczba neutrofilii &lt;1,0×10<sup>9</sup>/l. NSAA niezależna od transfuzji (stadium I anemii aplastycznej) w przypadkach niespełniających kryteriów NSAA w stadium II.</p> <p><b>Kryteria wyłączenia:</b> Ciężka AA (SAA) definiowana jako cytopenia co najmniej z 2 następującymi nieprawidłowościami: • liczba retikulocytów &lt;20×10<sup>9</sup>/l, liczba płytek krwi &lt;20×10<sup>9</sup>/l, liczba neutrofilii &lt;0,5×10<sup>9</sup>/l</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Przeżycie bez transfuzji (TFS) zdefiniowano jako czas od postawienia diagnozy do pierwszej transfuzji (rozwój AA zależnej od transfuzji).</li> <li>Bezpieczeństwo terapii IST zdefiniowano jako wystąpienie zdarzeń niepożądanych zgodnie z Common Terminology Criteria for Adverse Events, wersja 4.</li> </ul>

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
	Mediana okresu obserwacji od rozpoznania wyniosła 1125 dni (zakres: 66-3 121).	<b>Liczebność populacji:</b> N=42, Wśród nich 22 (52%) pacjentów stanowili mężczyźni, Dwudziestu czterech (57%) pacjentów było w stadium I, a pozostałych 18 (43%) pacjentów w stadium II. Grupa IST: n=12 Grupa non-IST: n=30	
<b>Norasethada 2021</b>  <i>Źródło finansowania:</i> Sanofi-Aventis	<b>Cel:</b> Określenie występowania, rodzajów terapii oraz skuteczności leczenia anemii aplastycznej <b>Rodzaj badania:</b> prospektywne badanie obserwacyjne <b>Interwencja:</b> Różne – niepredefiniowane (stosowano m.in. dożylnie immunoglobuliny, sterydy anaboliczne, <b>cyklosporynę</b> ) <b>Okres obserwacji:</b> pacjentów włączano między 1.08.2014 r. a 31.07.2016 r.	<b>Kryteria włączenia:</b> • wiek powyżej 15 r., • rozpoznanie anemii aplastycznej, tj. stwierdzenie hipokomórkowości szpiku z: anemią z liczbą retikulocytów $\leq 1\%$ , ANC $\leq 1.5 \times 10^9/L$ lub liczbą płytek krwi poniżej $50 \times 10^9/L$ . <b>Kryteria wykluczenia:</b> • obywatelstwo inne niż tajskie, • pacjenci z zespołem mielodysplastycznym lub napadową nocną hemoglobinuria połączone z niewydolnością szpiku związaną z chemioterapią; • pacjenci z aberracjami chromosomalnymi <b>Liczba pacjentów:</b> 348	<ul style="list-style-type: none"> <li>występowanie anemii aplastycznej wraz z częstością ciężkiej (severe – SAA), bardzo ciężkiej (VSAA) oraz nieciężkiej (NSAA) odmiany choroby,</li> <li>odpowiedź na leczenie (ORR),</li> <li>przeżycie całkowite (OS)</li> </ul>
<b>Zhang 2021</b>  <i>Źródło finansowania:</i> National Natural Science Foundation of China	<b>Cel:</b> Ocena leczenia i rokowania pacjentów z anemią aplastyczną (AA) w Chinach. <b>Rodzaj badania:</b> retrospektywne, RWD (real-world data) <b>Interwencja:</b> ATG (globulina antytymocytarne) lub ALG (globulina antylimfocytarna) + cyklosporyna A (CsA) Allo-HSCT (przeszczepienie komórek krwiotwórczych) Cyklosporyna + androgen Cyklosporyna <b>Okres obserwacji:</b> pacjenci leczeni w od kwietnia 2008 r. do listopada 2017 r.	<b>Kryteria włączenia:</b> • diagnozę AA i ocena nasilenia według aktualnie przyjętych kryteriów. <b>Kryteria wykluczenia:</b> • pacjenci z wrodzoną niewydolnością szpiku kostnego, w tym niedokrwistością Fanconiego (FA), wrodzoną dyskeratozą, zespołem Shwachmana-Diamonda i niedokrwistością Blackfana-Diamonda; • choroba nie jest nowozdiagnozowana; • pacjenci otrzymali wcześniejszą terapię. <b>Liczebność populacji:</b> 301 pacjentów	<ul style="list-style-type: none"> <li>Przeżycie całkowite;</li> <li>Odsetek obiektywnych odpowiedzi (ORR);</li> <li>Całkowita remisja (CR);</li> <li>Częściowa remisja (PR);</li> <li>Korelacja z przeżyciem wolnym od progresji (PFS).</li> </ul>
<b>Zhu 2019</b>  <i>Źródło finansowania:</i> badanie było sponsorowane przez firmę Sanofi China Pharmaceuticals.	<b>Cel:</b> Charakterystyka choroby u nowo zdiagnozowanych pacjentów z anemią aplastyczną (AA, <i>aplastic anemia</i> ) w Chinach oraz zidentyfikowanie różnic między rzeczywistą praktyką kliniczną a wytycznymi klinicznymi w celu wyeliminowania wszelkich luk w zapewnianiu opieki i optymalizacji wyników leczenia pacjentów z AA. <b>Rodzaj badania:</b> prospektywne na bazie danych z rejestru <b>Interwencja:</b> Rodzaje leczenia zostały sklasyfikowane jako: <ul style="list-style-type: none"> <li>Przeszczep krwiotwórczych komórek macierzystych (HSCT),</li> <li>terapia immunosupresyjna (IST: ATG + CsA, CsA + androgen, sam CsA i inne),</li> <li>tradycyjna medycyna chińska (TCM),</li> <li>monoterapia androgenowa,</li> <li>leczenie podtrzymujące (transfuzja, hematopoetyczne czynniki wzrostu, izolacja ochronna, antybiotyki i chelatacja żelaza)</li> </ul>	<b>Kryteria włączenia:</b> Ciężka anemia aplastyczna (SAA) definiowana jako hipokomórkowy szpik kostny $<25\%$ (lub $25\text{--}50\%$ z $<30\%$ resztkowych komórek krwiotwórczych) spełniająca dodatkowo co najmniej 2 z następujących kryteriów: <ul style="list-style-type: none"> <li>liczba neutrofilii <math>&lt;0,5 \times 10^9/l</math>;</li> <li>liczba płytek krwi <math>&lt;20 \times 10^9/l</math> oraz</li> <li>liczba retikulocytów <math>&lt;20 \times 10^9/l</math></li> </ul> Bardzo ciężka anemia aplastyczna (VSAA) spełniająca kryteria SAA, z liczbą neutrofilii $<0,2 \times 10^9/l$ . Nieciężka niedokrwistość aplastyczna zależna od transfuzji (TDNSAA) AA niespełniająca kryteriów SAA lub VSAA, ale spełniająca dodatkowo z co najmniej 2 z poniższych kryteriów: <ul style="list-style-type: none"> <li>hemoglobina <math>&lt;100\text{ g/l}</math>; liczba płytek krwi <math>&lt;50 \times 10^9/l</math> oraz liczba</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Ogólny wskaźnik odpowiedzi (ORR)</li> <li>Odpowiedź całkowita (CR);</li> <li>Odpowiedź częściowa (PR);</li> <li>Bezpieczeństwo</li> </ul>

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
	<ul style="list-style-type: none"> <li>inne</li> </ul> <p><b>Okres obserwacji:</b> nowo zdiagnozowani pacjenci leczeni w 22 ośrodkach w Chinach w okresie od października 2012 do kwietnia 2014 roku obserwowani przez co najmniej 1 rok.</p> <p>Pacjenci byli obserwowani średnio przez 485 ± 213 dni.</p>	<p>neutrofilii <math>&lt;1,5 \times 10^9/l</math> i szpik kostny o niskiej zawartości komórek</p> <p>oraz którekolwiek z następujących wskazań do uzależnienia od transfuzji:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>bezwzględna liczba neutrofilii <math>&lt;0,5 \times 10^9 /L</math>; liczba płytek krwi <math>&lt;20 \times 10^9/l</math> lub hemoglobina <math>&lt;80 g/l</math> i liczba retikulocytów <math>&lt;20 \times 10^9/l</math>.</li> </ul> <p><b>Kryteria wyłączenia:</b> Wykluczono pacjentów z wrodzonym AA, zespołem mielodysplastycznym, klasyczną napadową nocną hemoglobinurią oraz AA związaną z leczeniem nowotworu złośliwego.</p> <p><b>Liczebność populacji:</b> N=352 Spośród 352 włączonych pacjentów, 12 albo nie miało dokumentacji klinicznej diagnozy AA, albo było leczone IST przez ponad 8 tygodni i zostało wykluczonych z analiz FAS (n = 340).</p> <p>IST: n=248 (72,9%), w tym większość była leczona CsA w monoterapii (n = 86) HSCT: n=12 (3,5%) TCM: n=43 (12,6%) monoterapia androgenowa: n= 8 (2,4%)</p>	
<b>Białaczka z dużych granulanych limfocytów T</b>			
<p><b>Dong 2021</b></p> <p><u>Źródło finansowania:</u> brak danych</p>	<p><b>Cel:</b> Ocena terapii i czynników prognostycznych w białaczce z dużych granulanych limfocytów (LGLL).</p> <p><b>Rodzaj badania:</b> retrospektywne</p> <p><b>Interwencja:</b> Cyklofosamid 50-100 mg doustnie codziennie z lub bez prednizonu; Metotreksat 10 mg/m<sup>2</sup> doustnie raz w tygodniu z lub bez prednizonu; Cyklosporyna 3-5 mg/kg albo 100-150 mg doustnie codziennie. Leczenie powyższymi substancjami trwało min. 4 miesiące. Prednizon odstawiano w ciągu 2 miesięcy.</p> <p><b>Okres obserwacji:</b> pacjenci leczeni w latach 2001-2020</p>	<p>Do badania włączani byli pacjenci z Moffitt Cancer Center od 2001 do 2020 roku z diagnozą białaczki z dużych granulanych limfocytów T (T-LGLL) lub przewlekłą chorobą limfoproliferacyjną z komórek NK (CLPD-NK).</p> <p>Wykluczani byli pacjenci z agresywną formą NK-LGL.</p> <p><b>Liczebność populacji:</b> 319 pacjentów (295 z T-LGLL; 24 z CLPD-NK)</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Odsetek odpowiedzi (OR);</li> <li>• Odpowiedź całkowita (CR);</li> <li>• Odpowiedź częściowa (PR);</li> <li>• Przeżycie całkowite (OS)</li> </ul>
<b>Wybiórcza aplazja układu czerwonokrwinkowego</b>			
<p><b>Dong 2021</b></p>	Do badania Dong 2021 byli włączani pacjenci z białaczką z dużych granulanych limfocytów, jednak część z pacjentów miała ponadto PRCA. Opis jak wyżej.		
<p><b>Wu 2019</b></p> <p><u>Źródło finansowania:</u> brak danych</p>	<p><b>Cel:</b> Ocena, czy dorośli pacjenci z nabytą wybiórczą aplazją układu czerwonokrwinkowego (PRCA) mogą odnieść większe korzyści z leczenia cyklosporyną A w połączeniu z kortykosteroidami niż z monoterapii cyklosporyną lub kortykosteroidami.</p> <p><b>Rodzaj badania:</b> retrospektywne</p> <p><b>Interwencja:</b> Kortykosteroidy (CS): prednizon 0,5-1 mg/kg/dziennie Cyklosporyna A (CsA): 5 mg/kg/dziennie</p>	<p>Do badania włączani byli pacjenci z nabytą wybiórczą aplazją układu czerwonokrwinkowego (PRCA) w wieku lub powyżej 18 lat.</p> <p><b>Liczebność populacji:</b> 72 pacjentów</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Całkowita remisja (CR);</li> <li>• Częściowa remisja (PR);</li> <li>• Przeżycie całkowite (OS)</li> <li>• Przeżycie wolne od nawrotu;</li> <li>• Bezpieczeństwo.</li> </ul>

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
	<b>Okres obserwacji:</b> pacjenci leczeni w od października 2009 r. do marca 2018 r.		
<b>Zespół aktywacji makrofagów (MAS)</b>			
<b>Zou 2019</b>  <i>Źródło finansowania:</i> Zhejiang Basic Public Welfare Research Project (LGF19H100002)	<b>Cel:</b> Ocena ścieżek terapeutycznych oraz wyników pacjentów z MAS i innymi chorobami podstawowymi: młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów (SJIA), choroba Kawasaki (KD), choroby tkanki łącznej (CTD) – w tym toczeń rumieniowaty układowy u pacjentów pediatrycznych. <b>Rodzaj badania:</b> retrospektywne <b>Interwencja:</b> Różne (m. in. <b>cyklosporyna</b> , kortykosteroidy, immunoglobuliny stosowane dożylnie) <b>Okres obserwacji:</b> pacjenci leczeni od września 2012 r. do grudnia 2018 r.	Do badania włączano pacjentów z nowo rozpoznanym zespołem aktywacji makrofagów. Z badania wykluczono pacjentów z innymi obciążeniami chorobą, m in. nowotworami, chorobami hematologicznymi, wadami rozwojowymi, genetycznymi chorobami metabolizmu lub pierwotnymi chorobami dużych narządów.  <b>Liczebność populacji:</b> 80 pacjentów.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Charakterystyka pacjentów z poszczególnymi chorobami podstawowymi,</li> <li>• wentylacja mechaniczna</li> <li>• śmiertelność</li> </ul>
<b>Małopłytkowość oporna na leczenie</b>			
<b>Mousavi-Hasanzadeh 2020</b>  <i>Źródło finansowania:</i> badanie zostało wsparte grantem prorektora ds. badań Uniwersytetu Medycznego w Arak	<b>Cel:</b> Porównanie skuteczności terapii sirolimusem (SIR) vs cyklosporyną (Cs) w leczeniu przewlekłej małopłytkowości immunologicznej (ITP, <i>immune thrombocytopenia</i> ) u dzieci <b>Rodzaj badania:</b> RCT, w grupach równoległych zaślepione, jednośrodkowe (szpital Amir-Kabir w Araku, Iran) <b>Interwencja:</b> badani zostali przydzieleni w stosunku 1:1 do: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Sirolimusu, dawka nasycająca: 6 mg/m<sup>2</sup> powierzchni ciała &gt;40 kg i 3 mg/m<sup>2</sup> powierzchni ciała &lt;40 kg; dawka podtrzymująca 2 mg/m<sup>2</sup> powierzchni ciała &gt;40 kg i 1 mg/m<sup>2</sup> powierzchni ciała &lt;40 kg na dobę</li> <li>• Cyklosporyny, 5 mg/kg 2x dziennie.</li> </ul> <b>Okres obserwacji:</b> marzec-grudzień 2019 r. Leczenie kontynuowano przez 6 miesięcy, następnie pacjenci byli obserwowani przez 3 miesiące po zakończeniu badania.	<b>Kryteria włączenia:</b> Do badania włączono pacjentów w wieku 5-15 lat z przewlekłą ITP. <b>Kryteria wyłączenia:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• stężenie hemoglobiny &lt;10 g/dl,</li> <li>• niewydolność nerek,</li> <li>• stężenie bilirubiny całkowitej &gt;2 mg/dl,</li> <li>• dodatni wynik testu Coombsa,</li> <li>• choroby zakaźne,</li> <li>• nowotwory złośliwe,</li> <li>• jakiegokolwiek choroby autoimmunologiczne związane z ITP,</li> <li>• pierwotny niedobór odporności związany z ITP oraz powszechny zmienne niedobór odporności.</li> </ul> <b>Liczebność populacji:</b> N=67 6 pacjentów nie ukończyło 6-miesięcznego badania (2 uczestników nie stosowało przydzielonej interwencji, a 4 spełniało kryteria wyłączenia). Pozostałych 61 pacjentów przeszło pełną 6-miesięczną obserwację i zostało włączonych do analizy. Grupa SIR: n=30 Grupa Cs: n=31 <b>Wcześniejsze leczenie:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• wszyscy włączeni pacjenci mieli historię wcześniejszego leczenia kortykosteroidami (5 mg prednizonu),</li> <li>• 3 pacjentów (10%) w grupie SIR zadeklarowało w wywiadzie stosowanie danazolu,</li> <li>• 5 pacjentów (16%) w grupie Cs otrzymywało azatioprynę.</li> </ul> Na początku badania żaden pacjent nie otrzymywał aktywnego leczenia (pacjenci musieli odstawić lek 2 miesiące przed rozpoczęciem badania).	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Odpowiedź na leczenie zdefiniowana jako zwiększona liczba płytek krwi.</li> <li>• Monitorowanie ilości płytek krwi przeprowadzono w tygodniu 1, tygodniu 2, a następnie co miesiąc. Kryteria odpowiedzi na leczenie mierzono zgodnie z kryteriami Międzynarodowej Grupy Roboczej ITP:</li> <li>• Pełna odpowiedź: płytki krwi <math>\geq 100\ 000/\text{mcL}</math></li> <li>• Odpowiedź częściowa: płytki krwi <math>\geq 30\ 000/\text{mcL}</math> i co najmniej 2-krotny wzrost w stosunku do liczby wyjściowej</li> <li>• Brak odpowiedzi: płytki krwi <math>&lt; 30\ 000/\text{mcL}</math> lub mniej niż 2-krotny wzrost w stosunku do liczby wyjściowej</li> <li>• Ocena bezpieczeństwa. W celu oceny działań niepożądanych leków pacjenci byli co miesiąc oceniani pod kątem przerostu dżiąseł, drżenia, nadciśnienia, obrzęku i hirsutyzmu. Ponadto co miesiąc sprawdzano stężenie kreatyniny, potasu, magnezu i enzymów wątrobowych.</li> </ul>
<b>Sun 2020</b>	<b>Cel:</b> Porównanie skuteczności i bezpieczeństwa dwóch powszechnych opcji leczenia (rytuksymab i cyklosporyna) u pacjentów z oporną CTD-ITP	<b>Kryteria włączenia:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• zdiagnozowany SLE (toczeń rumieniowaty układowy), pSS (pierwotny zespół Sjögrena),</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Współczynnik remisji;</li> <li>• Całkowita remisja;</li> <li>• Częściowa remisja;</li> </ul>

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<p><u>Źródło finansowania:</u> poszczególne źródła finansowania zostały przedstawione w publikacji</p>	<p>(małopłytkowość immunologiczna związana z chorobami układowymi tkanki łącznej).</p> <p><b>Rodzaj badania:</b> retrospektywne, RWD (real-world data)</p> <p><b>Interwencja:</b> Rytuksymab (RTX) Cyklosporyna (CsA)</p> <p><b>Okres obserwacji:</b> pacjenci leczeni w od stycznia 2013 r. do czerwca 2018 r.</p>	<p>UCTD (niezróżnicowana choroba tkanki łącznej) lub APS (zespół antyfosfolipidowy) zgodnie z odpowiednimi kryteriami klasyfikacji;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• zdiagnozowana wtórna małopłytkowość (ITP) z liczbą płytek mniejszą niż 50 x 10<sup>9</sup>/L;</li> <li>• oporność na prednizon w dawce większej niż 1 mg/kg dziennie lub nawrót na zmniejszaniu dawki prednizonu z liczbą płytek niemożącą osiągnąć lub utrzymać poziomu wyższego niż 50 x 10<sup>9</sup>/L;</li> <li>• immunoglobuliny i inne substancje immunosupresyjne są dozwolone, ale nie można stosować RTX i CsA przez przynajmniej 6 miesięcy przed zmianą na jakąkolwiek terapię.</li> </ul> <p><b>Kryteria wykluczenia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• małopłytkowość spowodowana lub współistniejąca z zakażeniami jak HBV;</li> <li>• małopłytkowość spowodowana anemią aplastyczną (AA), zespołem mielodysplastycznym (MDS) lub innymi chorobami mieloproliferacyjnymi (MPD);</li> <li>• małopłytkowość spowodowana lekami;</li> <li>• zakrzepowa płamica małopłytkowa (TTP)/ mikroangiopatia zakrzepowa (TMA);</li> <li>• okres obserwacji trwający mniej niż 6 miesięcy.</li> </ul> <p><b>Liczebność populacji:</b> 83 pacjentów (RTX=53; CsA=30)</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Bezpieczeństwo.</li> </ul>

### 3.1.3. Wyniki badań włączonych do przeglądu

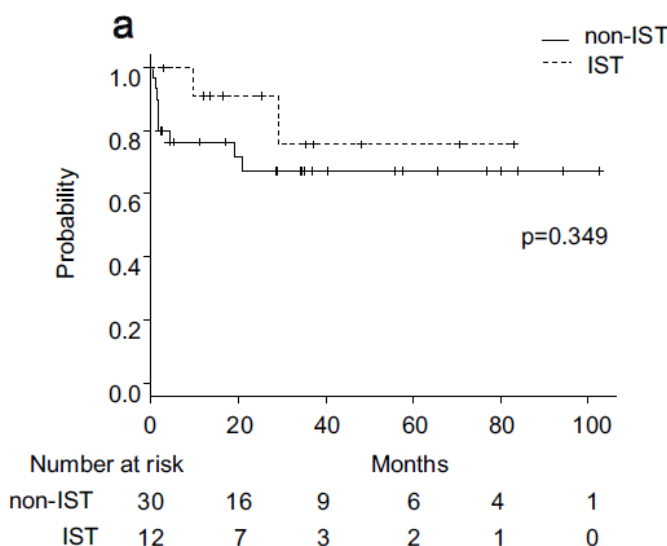
#### 3.1.3.1. Aplazja lub hipoplazja szpiku kostnego

##### **Matsuda 2019**

##### Wpływ terapii immunosupresyjnej na przeżycie bez transfuzji

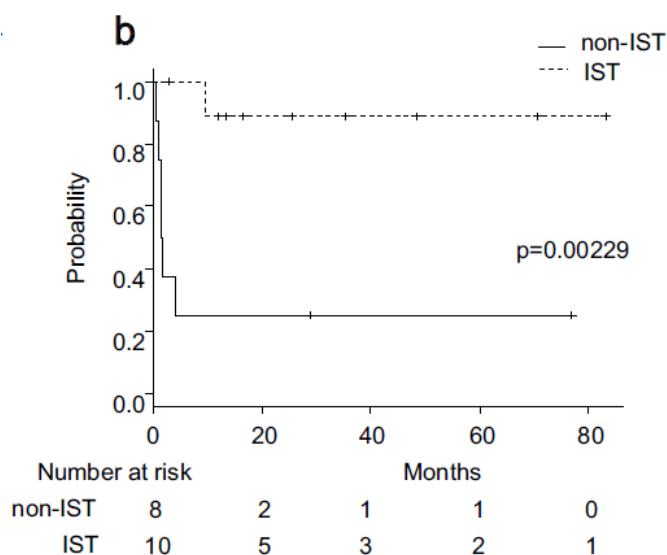
Jedenastu (26%) z 42 pacjentów stało się zależnych od transfuzji. Mediana czasu od rozpoznania do progresji (pierwszej infuzji) wyniosła 49 dni (zakres: 15-882).

Szacowana analiza TFS nie wykazała istotnej różnicy między grupami non-IST i IST w całej kohorcie (p=0,349). TFS oszacowano metodą Kaplana-Meiera (Rysunek 1), a do porównań między dwiema grupami zastosowano test log-rank, poziom istotności określono jako dwustronny p<0,05.



**Rysunek 1. Przeżycie bez transfuzji (TFS) w grupach IST i non-IST u pacjentów z NSAA niezależną od transfuzji, w tym NSAA w stadium I i II [Matsuda 2019]**

Analiza TFS została także przeprowadzona zgodnie ze stopniem zaawansowania choroby w subpopulacji pacjentów w stadium II, ponieważ większość pacjentów w stadium II otrzymywała IST. Wyniki wykazały, że IST znacząco wydłużyła TFS wśród pacjentów w stadium II ( $p=0,002$ ) (Rysunek 2).



**Rysunek 2. Przeżycie bez transfuzji (TFS) w grupach IST i non-IST u pacjentów z NSAA niezależną od transfuzji, w tym NSAA w stadium II [Matsuda 2019]**

#### Czynniki ryzyka związane z progresją do niedokrwistości aplastycznej (AA) zależnej od transfuzji

W całej kohorcie analizy jednoczynnikowe wykazały, że niski poziom hemoglobiny ( $p=0,006$ ) i mała liczba retikulocytów ( $p=0,005$ ) wiązały się z dużym prawdopodobieństwem progresji choroby. W grupie non-IST 9 (30%) z 30 pacjentów rozwinęło się do AA zależnej od transfuzji, a analizy jednowymiarowe wykazały, że stadium II choroby ( $p=0,003$ ), niski poziom hemoglobiny ( $p=0,022$ ), niska liczba retikulocytów ( $p=0,020$ ) i mała liczba płytek krwi ( $p=0,019$ ) były związane z progresją choroby. Pacjentów, u których nie rozwinęła się AA zależna od transfuzji, zdefiniowano jako pacjentów stabilnych.

W przeciwieństwie do tego, 2 (17%) z 12 pacjentów wykazało progresję do AA zależnej od transfuzji w grupie IST. Chociaż niski poziom hemoglobiny był również związany z progresją ( $p=0,027$ ), stadium zaawansowania klinicznego nie było związane z progresją ( $p=0,318$ ) w grupie leczonej IST.

#### Zdarzenia niepożądane terapii immunosupresyjnej

Głównym skutkiem ubocznym IST była dysfunkcja nerek. U wszystkich 12 pacjentów, którym podawano CsA, stwierdzono wzrost poziomu kreatyniny w surowicy: 2 (17%) pacjentów miało stopień 2, a pozostali (83%) stopień 1. Średnie minimalne stężenia CsA u 2 pacjentów z chorobą stopnia II były zwykle wyższe

niż u pozostałych pacjentów o stopniu 1 [odpowiednio 314 µg/L (zakres: 258-370) i 205 µg/L (zakres: 117-303)]. Żaden z pacjentów nie musiał przerywać CsA z powodu niewydolności nerek. Z wyjątkiem podwyższonego poziomu kreatyniny nie wystąpiły żadne skutki uboczne wymagające dodatkowej interwencji.

### Wnioski autorów

Zdaniem autorów IST jako monoterapia cyklosporyną u pacjentów z NSAA niezależną od transfuzji krwi z wysokim ryzykiem progresji do AA zależnej od transfuzji była dobrze tolerowana i znacząco wydłużała TFS. W przeszłości uzasadnione jest przeprowadzenie wielośrodkowego badania prospektywnego.

### Norasethada 2021

Do badania włączono 348 pacjentów, natomiast ocenę przeprowadzono dla 322 osób. Zgodnie z oceną ciężkości choroby stwierdzono 45 (13,1%) przypadków VSAA, 238 (69,5%) przypadków SAA oraz 59 (17,2%) przypadków NSAA. Mediana wieku pacjentów wyniosła 59 lat (zakres: 15-93), w tym 72% osób powyżej 50 rż.

Spośród pacjentów ze stanem ciężkim (SAA) i bardzo ciężkim (VSAA) leczenie zastosowano u 283 pacjentów, w tym u 3 zastosowano przeszczep krwiotwórczych komórek macierzystych. Zastosowane terapie oraz linie leczenia przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 4. Schematy terapii stosowane w poszczególnych liniach w ocenianej grupie pacjentów [Norasethada 2021]**

<i>n</i> = 280	Frontline treatment, <i>n</i> (%)	Subsequent treatment, <i>n</i> (%)
rATG ± CsA*	143 (51.1)	rATG ± CsA 20 (14.0)
		Anabolic steroids 20 (14.0)
		CsA-based 5 (3.5)
Anabolic steroids	102 (36.4)	rATG ± CsA 9 (8.8)
		CsA-based 1 (1.0)
CsA-based <sup>#</sup>	12 (4.3)	rATG ± CsA 1 (8.3)
		Anabolic steroids 1 (8.3)
	No specific treatment 23 (8.2)	-

rATG - immunoglobulina przeciw ludzkim tymocytom (królicza), CsA - cyklosporyna A, CsA-based - cyklosporyna podana bez immunoglobuliny, rATG + CsA - *n*=123, rATG bez CsA *n*=20

Zgodnie z wynikami analizy jedno i wieloczynnikowej pacjenci leczeni schematami cyklosporyny bez immunoglobuliny mieli niższy współczynnik odpowiedzi na leczenie w porównaniu ze stosującymi ATG. Dla analizy jednoczynnikowej odpowiednio 44,4% vs 36,4%, *p*<0,001, natomiast dla wieloczynnikowej przedstawiono iloraz szans - OR=0,66, 95%CI: 0.18-2.35, *p*=0.52.

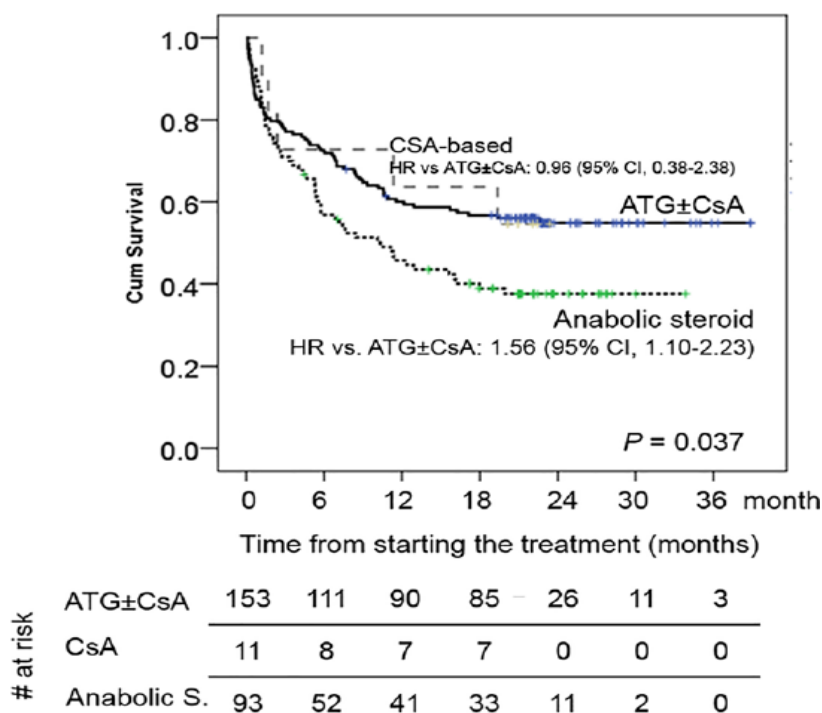
**Tabela 5. Odpowiedź na leczenie u pacjentów z SAA lub VSAA zgodnie z wynikami analizy odpowiedzi na leczenie [Norasethada 2021]**

Clinical Response Outcome ( <i>n</i> = 280)					Odds Ratios for treatment response (95% confidence interval)
	N	Non-responder ( <i>n</i> = 179)	Responder ( <i>n</i> = 101)	<i>P</i> -value	
		<i>n</i> (%)	<i>n</i> (%)		
Sex					Model
Male	150	95	55 (36.7)	0.8	Severity
Female	130	84	46 (35.4)		SAA Ref.
Age (years)					VSAA 0.45 (0.19-1.11), <i>P</i> = 0.08
≤ 60	151	92	59 (39.1)	0.3	Treatment modality
>60	129	87	42 (32.6)		ATG-based Ref.
Median (IQR)		60 (49-69)	58 (46-66)	0.3	Anabolic steroids 0.57 (0.33-0.98), <i>P</i> = 0.04*
Severity					Non-specific 0.00 (0.00-), <i>P</i> = 0.99
SAA	235	141	94 (40.0)	0.002**	CsA-based 0.66 (0.18-2.35), <i>P</i> = 0.52
VSAA	45	38	7 (15.6)		
Treatment modality					
ATG±CsA†	153	85	68 (44.4)	0.039*	
Anabolic steroids	93	64	29 (31.2)		
Non-specific	23	23	0 (0.0)		
CsA-based	11	7	4 (36.4)	<0.001**	

W przypadku oceny śmiertelności ogółem nie stwierdzono istotnych różnic pomiędzy cyklosporyną bez immunoglobuliny co przedstawiono w tabeli oraz na wykresie Kaplana-Meiera poniżej.

**Tabela 6. Przeżycie całkowite ocenione w ramach analizy jednoczynnikowej (panel lewy) i wieloczynnikowej (panel prawy) [Norasetthada 2021]**

Overall Survival Outcome (n = 280)				Multivariate Cox Regression	
	Univariate Cox Regression N	Hazard Ratio (95% confidence interval)	P-value	Hazard ratio (95% confidence interval)	
Sex				Model	
Male	150	Ref.	0.18	Age (year)	
Female	130	1.24 (0.90-1.71)		≤ 60	Ref.
Age (year)				> 60	1.63 (1.14-2.33), <i>P</i> = 0.007**
≤ 60	151	Ref.	0.037*	Severity	
> 60	129	1.40 (1.02-1.93)		SAA	Ref.
Severity				VSAA	2.25 (1.46-3.46), <i>P</i> < 0.001**
SAA	235	Ref.	< 0.001**	Treatment	
VSAA	45	2.63 (1.78-3.81)		ATG±CsA	Ref.
Treatment modality				Anabolic steroid	1.28 (0.88 - 1.86), <i>P</i> = 0.2
ATG±CsA†	153	Ref.	0.013*	Non-specific	4.96 (2.88-8.55), <i>P</i> < 0.001**
Anabolic steroids	93	1.57 (1.10-2.23)		CsA-based	0.84 (0.34-2.12), <i>P</i> = 0.7
Non-specific	23	6.84 (4.11-11.36)	0.93		
CsA-based	11	0.96 (0.39-2.38)			



**Rysunek 3. Wykres przeżycia całkowitego dla ocenionej populacji (łącznie) [Norasetthada 2021]**

### Zhang 2021

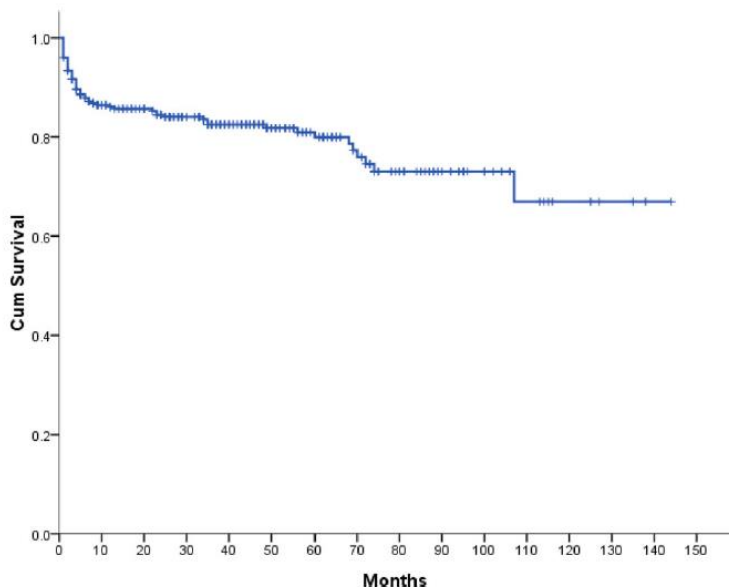
Do badania włączono 301 pacjentów z anemią aplastyczną (AA), w tym 178 mężczyzn i 123 kobiety. Mediana wieku podczas diagnozy wynosiła 27 lat (zakres: 2-93). 157 pacjentów (52%) miało nieciężką anemię aplastyczną (NSAA), 78 pacjentów (26%) miało ciężką anemię aplastyczną (SAA) i 66 pacjentów (22%) miało bardzo ciężką postać anemii aplastycznej (VSAA).

Wśród wszystkich 301 pacjentów, 233 (77%) było początkowo leczonych cyklosporyną w skojarzeniu z androgenem lub monoterapią cyklosporyną. Pozostali pacjenci byli leczeni: skojarzeniem ATG/ALG + cyklosporyna (n=26, 9%), allo-HSCT (n=20, 7%) lub nie mieli specyficznej terapii (n=22, 7%). Z tych pacjentów,



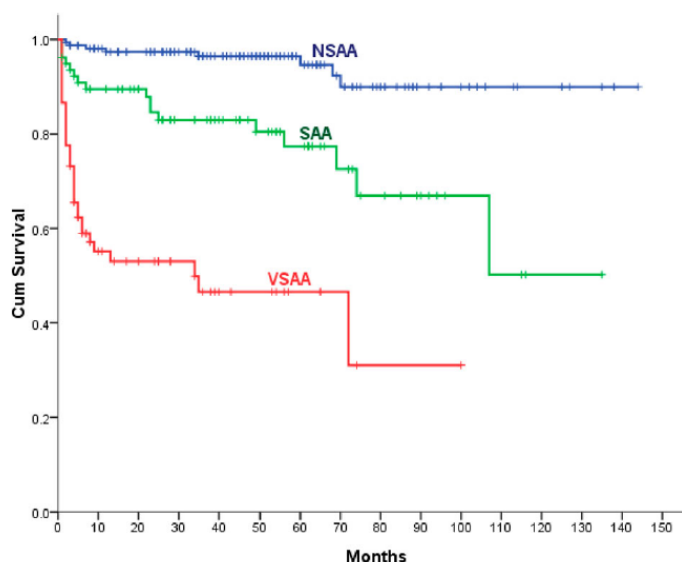
którzy nie odpowiedzieli na cyklosporynę lub brak specyficznej terapii, dwóch leczono allo-HSCT, a siedmiu przeszło na leczenie ATG/ALG w skojarzeniu z cyklosporyną.

Mediana czasu obserwacji wyniosła w badaniu 38 miesięcy (zakres: 1-144 miesiące). 50 pacjentów (19%) zmarło podczas obserwacji, 23 pacjentów zmarło w ciągu 3 miesięcy od diagnozy, a czas przeżycia 40 pacjentów wynosił mniej niż 12 miesięcy. Głównym powodem zgonu były zakażenia – 40 pacjentów (69%).



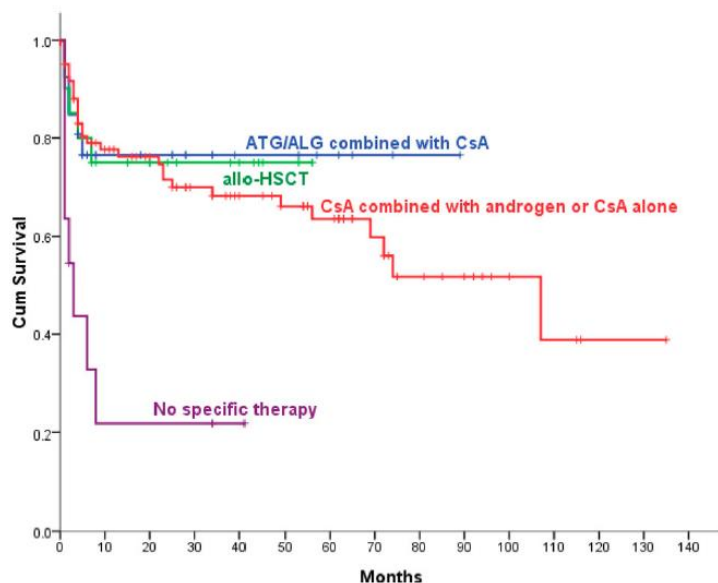
Rysunek 4. Przeżycie całkowite (OS) u wszystkich pacjentów [Zhang 2021]

5-letnie przeżycie całkowite po diagnozie wszystkich pacjentów wynosiło 79,9%, bez różnic dot. płci ( $p=0,64$ ). 5-letnie przeżycie całkowite u pacjentów z grupy wiekowej 1-18 lat oraz 19-35 lat wynosiło odpowiednio 82,2% i 87,9%, bez różnic istotnych statystycznie ( $p=0,481$ ).



Rysunek 5. Przeżycie całkowite (OS) zgodnie z ciężkością choroby w trakcie diagnozy (VSAA – bardzo ciężka, SAA – ciężka, NSAA – nieciężka anemia aplastyczna) [Zhang 2021]

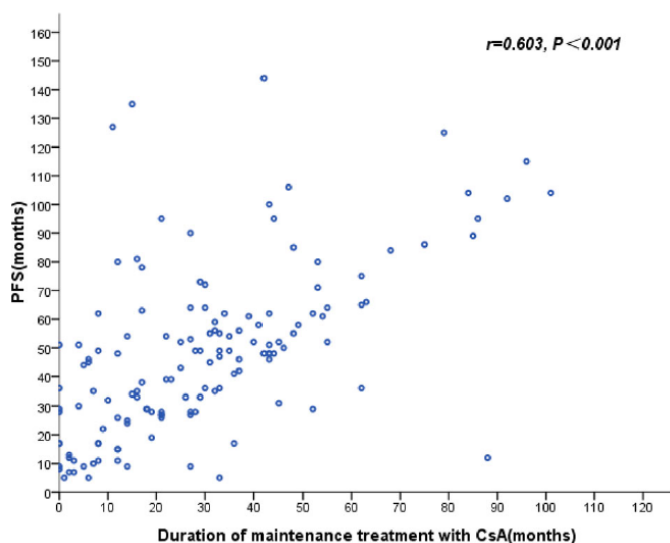
5-letnie przeżycie było istotnie statystycznie wyższe u pacjentów z NSAA (94,6%) w porównaniu z pacjentami z SAA (66,6%,  $p<0,001$ ) i VSAA (27,2%,  $p<0,001$ ).



Rysunek 6. Przeżycie całkowite (OS) u pacjentów z SAA/VSAA zgodnie z początkową terapią [Zhang 2021]

5-letni OS wyniósł 76,5% u pacjentów z SAA/VSAA leczonych ATG/ALG + cyklosporyna, 85,4% allo-HSCT ( $p=0,797$ ), 63,6% w grupie cyklosporyny ( $p=0,557$ ), który wynosił istotnie statystycznie więcej niż pacjenci bez specyficznej terapii (21,8%,  $p=0,002$ ).

W niniejszym badaniu, 5-letnie i 10-letnie przeżycie całkowite (OS) u 144 pacjentów z SAA/VSAA wyniosło odpowiednio 63% i 39,4%.



Rysunek 7. Korelacja pomiędzy czasem trwania leczenia podtrzymującego a PFS u pacjentów z AA po odpowiedzi na cyklosporynę [Zhang 2021]

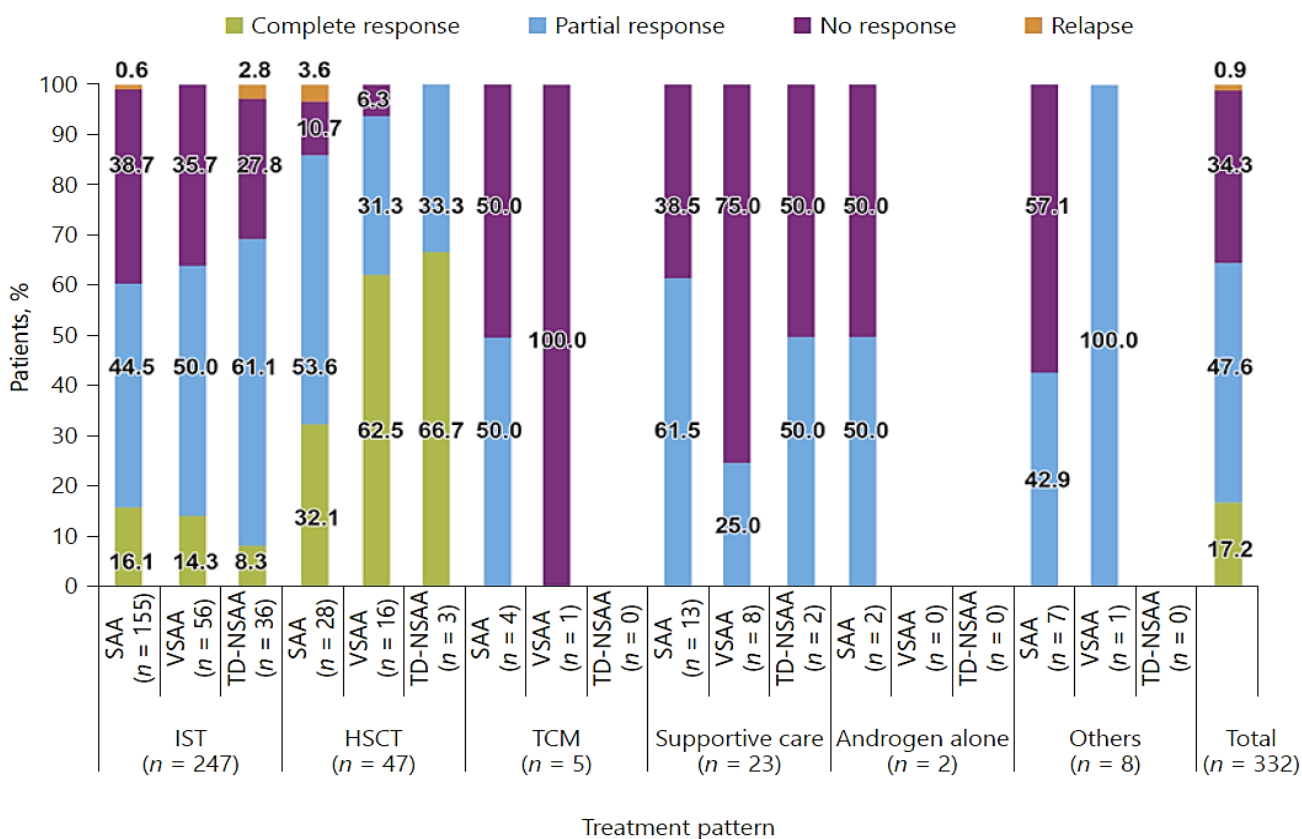
U pacjentów z AA, którzy odpowiedzieli na początkowe leczenie cyklosporyną, czas trwania leczenia podtrzymującego CsA (mediana czasu obserwacji: 27 miesięcy, 1-101 miesięcy) był dodatnio skorelowany z przeżyciem bez progresji ( $r=0,603$ ,  $p<0,001$ ).

#### Wnioski autorów

Cyklosporyna ma korzystne efekty dla przeżycia pacjentów z SAA/VSAA. Pacjenci z anemią aplastyczną, którzy odpowiedzieli na początkowe leczenie cyklosporyną, mogą odnieść korzyści z przedłużonego leczenia. Ze względu na skutki uboczne cyklosporyny, należy przeprowadzić kolejne badania mające na celu określenie czasu odstawienia leku.

**Zhu 2019****Odpowiedź na leczenie**

Wśród wszystkich pacjentów z AA, pełną odpowiedź uzyskano tylko po leczeniu HSCT i IST. Analizując powyższe grupy tylko 0,9% (2 IST i 1 HSCT) pacjentów doświadczyło nawrotu choroby. Wśród pacjentów leczonych schematami zawierającymi IST 62,8% osiągnęło pełną lub częściową odpowiedź. Wskaźnik odpowiedzi był najwyższy wśród pacjentów leczonych cyklosporyną (CsA) w skojarzeniu z androgenem (odpowiedź ogólna 56,3%, n = 67; odpowiedź pełna 14,3%, n = 17; odpowiedź częściowa 42,0%, n = 50), z których 92,0% miało ciężką lub bardzo ciężką postać choroby, a następnie monoterapia CsA (ogólna odpowiedź 53,8%, n = 86; całkowita odpowiedź 10,0%, n = 16; częściowa odpowiedź 43,8%, n = 70).



**Rysunek 8. Wyniki leczenia AA otrzymane pod koniec okresu obserwacji [Zhu 2019]**

**Bezpieczeństwo**

Spośród 352 pacjentów uwzględnionych w analizie bezpieczeństwa, łącznie 51 poważnych zdarzeń niepożądanych (SAE) zgłosiło 35 pacjentów (9,9%). Najczęstszymi SAE były infekcje (3,1%), zaburzenia układu nerwowego (2,3%) oraz zaburzenia krwi i układu chłonnego (1,7%).

**Wnioski autorów**

Wyniki badania prospektywnego przeprowadzonego w warunkach rzeczywistych wykazały, że więcej pacjentów leczonych cyklosporyną (CsA) w monoterapii lub w połączeniu z androgenem osiągnęło częściową lub całkowitą odpowiedź niż pacjenci leczeni kombinacją globuliny antytymocytowej (ATG) i CsA. Dane sugerują, że CsA sama lub w połączeniu z androgenem jest akceptowalną, bezpieczną, skuteczną i przystępną cenowo alternatywą, która oferuje porównywalne wyniki dla pacjentów z AA w Chinach.

3.1.3.2. **Białaczka z dużych granularnych limfocytów T****Dong 2021**

Mediana wieku pacjentów włączonych do badania wynosiła 65 lat (zakres: 17-90 lat). 83 pacjentów (26%) miało choroby autoimmunologiczne. 119 pacjentów (37,3%) miało współistniejące nowotwory złośliwe, 66 (20,7%) guzy lite, a 59 (18,5%) nowotwory hematologiczne. Większość z tych nowotworów była zdiagnozowana przed białaczką z dużych granularnych limfocytów (LGLL).

W większości przypadków wybór leczenia zależał od bezpieczeństwa terapii, choroby współistniejącej i preferencjach pacjenta, z kilkoma wyjątkami: dla pacjentów z wybiórczą aplazją układu czerwonerwinkowego (PRCA) cyklosporyna lub cyklofosfamid był pierwszym wyborem, ale jeśli pacjent miał niewydolność nerek, cyklofosfamid był preferowany; u pacjentów z chorobami autoimmunologicznymi, takimi jak reumatoidalne zapalenie stawów, MTX był preferowany jako schemat w pierwszej linii.

Z 319 włączonych pacjentów 19 (6%) miało wybiórczą aplazję układu czerwonerwinkowego (PRCA).

**Tabela 7. Odpowiedź na leczenie [Dong 2021]**

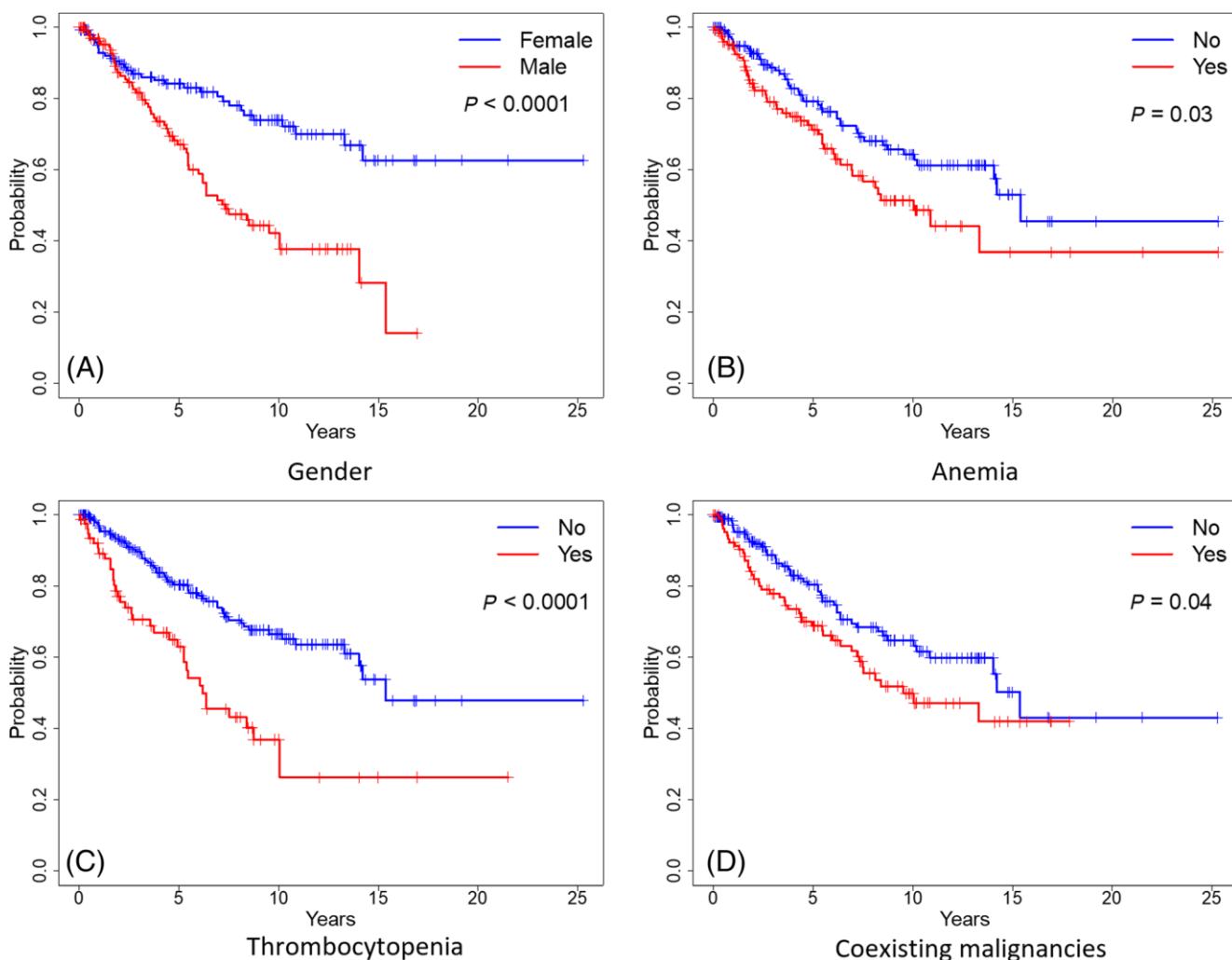
	First-line			Subsequent lines			All lines		
	No.	OR rate, no. (%)	CR rate, no. (%)	No.	OR rate, no. (%)	CR rate, no. (%)	No.	OR rate, no. (%)	CR rate, no. (%)
MTX	75	49 (65.3%)	12 (16.0%)	14	9 (64.3%)	2 (14.3%)	89	58 (65.2%)	14 (15.7%)
Cy	41	24 (58.5%)	12 (29.3%)	24	16 (66.7%)	9 (37.5%)	65	40 (61.5%)	21 (32.3%)
CSA	21	15 (71.4%)	4 (19.0%)	18	14 (77.8%)	5 (27.8%)	39	29 (74.4%)	9 (23.1%)
Growth factors	8	2 (25.0%)	2 (25.0%)	8	2 (25.0%)	0 (0.0%)	16	4 (25.0%)	2 (12.5%)
Alemtuzumab				6	3 (50.0%)	1 (16.7%)	6	3 (50.0%)	1 (16.7%)
Splenectomy	1	1 (100.0%)	1 (100.0%)	2	0 (0.0%)	0 (0.0%)	3	1 (33.3%)	1 (33.3%)
Combination chemotherapy	3	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2	0 (0.0%)	0 (0.0%)	5	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Tipifarnib				3	1 (33.3%)	0 (0.0%)	3	1 (33.3%)	0 (0.0%)
Mycophenolate	1	1 (100.0%)	0 (0.0%)	1	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2	1 (50.0%)	0 (0.0%)
Rituximab				2	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Tacrolimus	1	1 (100.0%)	0 (0.0%)				1	1 (100.0%)	0 (0.0%)
Other				4	0 (0.0%)	0 (0.0%)	4	0 (0.0%)	0 (0.0%)

Abbreviations: CR, complete response; CSA, cyclosporine A; Cy, cyclophosphamide; MTX, Methotrexate; OR, overall response.

W badaniu 57% pacjentów wymagało leczenia. Najczęściej stosowano metotreksat (MTX), cyklofosfamid (Cy) i cyklosporynę A (CSA), a odsetek odpowiedzi był podobny i wynosił pomiędzy 61,5% a 74,4%. U pacjentów leczonych cyklofosfamidem odnotowano więcej całkowitych odpowiedzi (32,3%) w porównaniu z MTX i CSA (odpowiednio 15,7% i 23,1%).

Pacjenci z PRCA mieli podobne wskaźniki odpowiedzi, gdy byli leczeni cyklosporyną, cyklofosfamidem lub metotreksatem.

Spośród 181 pacjentów, którzy wymagali leczenia, 41 (22,6%) nie zareagowało na powszechnie stosowane leki immunosupresyjne i wymagane były inne terapie ratunkowe.



**Rysunek 9. Charakterystyka pacjentów związana z przeżyciem [Dong 2021]**

Małopłytkowość, splenomegalia i płeć żeńska (po kontroli chorób autoimmunologicznych) były związane ze zmniejszonymi wskaźnikami odpowiedzi na MTX, CSA lub Cy. Choroby autoimmunologiczne wiązały się ze zwiększonym odsetkiem odpowiedzi. Małopłytkowość była niezależnym czynnikiem ryzyka, gorszego przeżycia wśród badanych pacjentów.

Mediana follow-up wyniosła 4,5 lat (1,7-8,9 lat). Mediana przeżycia całkowitego wyniosła 14,2 lata (95% CI 10,1-niemożliwe do oszacowania).

#### Wnioski autorów

Zdaniem autorów obecne metody leczenia LGLL są niezadowolające. Mała liczba pacjentów osiąga odpowiedź całkowitą (CR) za pomocą powszechnie stosowanego leczenia immunosupresyjnego, a leczenie metotreksatem lub cyklosporyną zwykle wymaga terapii przez całe życie. Chociaż terapia w pierwszej linii nie jest dobrze zdefiniowana, w niniejszym badaniu w grupie cyklofosfamidu odnotowano więcej odpowiedzi całkowitej. Dostępne terapie mają znaczące skutki uboczne. W badaniu wykazano, że małopłytkowość i powiększenie śledziona były związane z niekorzystną odpowiedzią na metotreksat, cyklofosfamid i cyklosporynę.

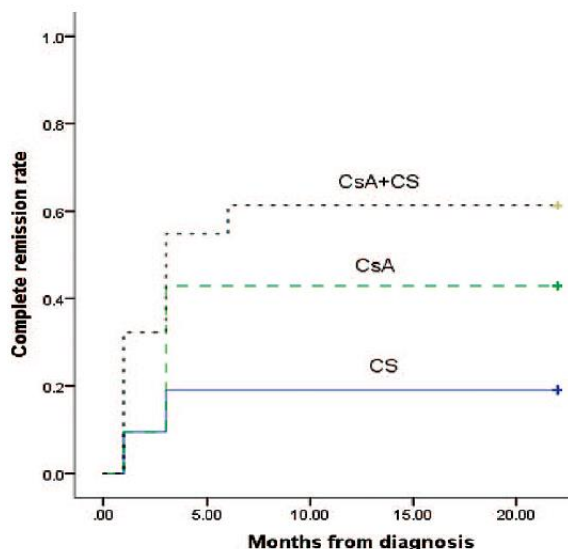
### 3.1.3.3. Wybiórcza aplazja układu czerwonokrwinkowego

#### Dong 2021

Do badania Dong 2021 byli włączani pacjenci z białaczką z dużych granulanych limfocytów, jednak część z pacjentów miała ponadto PRCA. Wyniki przedstawiono w podrozdziale 3.1.3.2. Białaczka z dużych granulanych limfocytów T.

#### Wu 2019

Terapia indukująca w niniejszym badaniu składa się z cyklosporyny (n=21), kortykosteroidów (n=21) lub terapii skojarzonej cyklosporyna + kortykosteroidy (n=31).



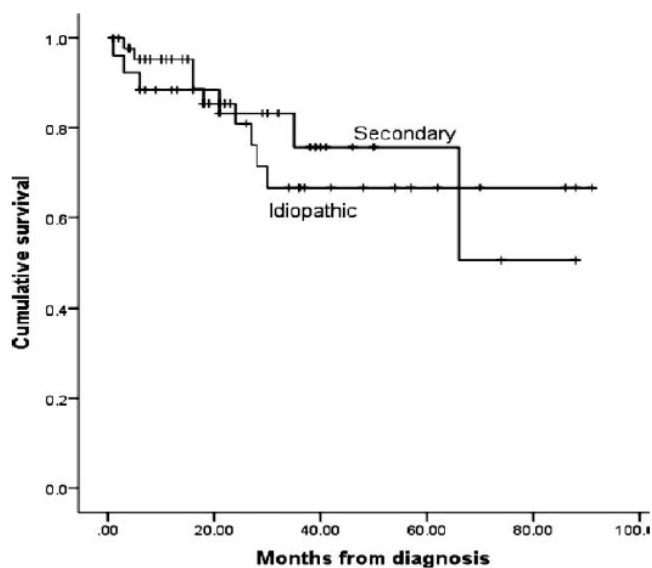
Rysunek 10. Remisja całkowita – krzywa Kaplana-Meiera [Wu 2019]

Remisję odnotowano u 16/21 pacjentów (76,2%) stosujących cyklosporynę, 10/21 (47,6%) pacjentów stosujących kortykosteroidy, a u 21/31 pacjentów (71%), którzy byli w grupie terapii skojarzonej.

Większy odsetek całkowitej remisji (CR) uzyskano w grupie cyklosporyny połączonej z kortykosteroidami niż w grupie stosującej same kortykosteroidy (61,3% vs 19,0%,  $p=0,003$ ). Pacjenci osiągnęli CR szybciej w grupie CsA + CS niż w grupie CS lub grupie CsA (mediana czasu=1 miesiąc vs 2 miesiące vs 3 miesiące,  $p=0,010$ ).

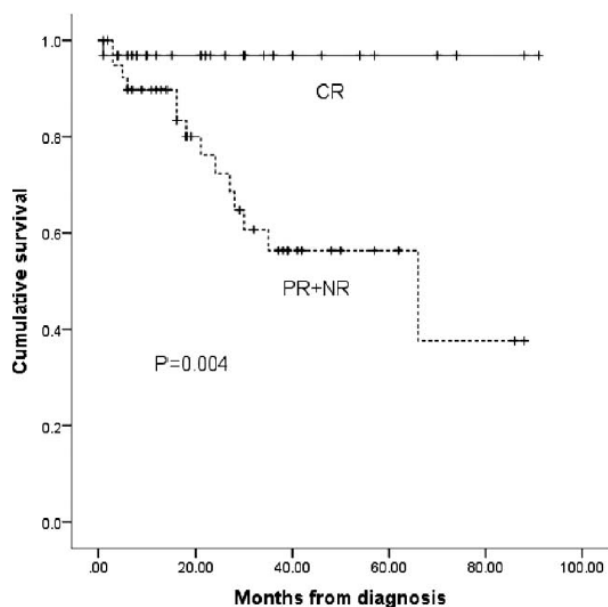
W dodatkowej analizie zaobserwowano, że CsA + CS i pierwotna PRCA były czynnikami wpływającymi na odsetek CR.

Więcej pacjentów z grupy leczenia skojarzonego niż z grupy leczenia kortykosteroidami uzyskało całkowitą remisję w 3, 6 i 12 miesiącu obserwacji (odpowiednio 54,8% vs 21,1%,  $p=0,019$ ; 63,3% vs 21,1%,  $p=0,004$ ; 62,1% vs 16,7%,  $p=0,002$ ).



Rysunek 11. Skumulowane przeżycie całkowite w zależności od PRCA – krzywa Kaplana-Meiera [Wu 2019]

Nie odnotowano różnic istotnych statystycznie pomiędzy pierwotną (n=47) a wtórną (n=26) PRCA (p=0,925).



Rysunek 12. Skumulowane przeżycie całkowite pacjentów – porównanie pacjentów z CR vs PR+NR – krzywa Kaplana-Meiera [Wu 2019]

Przeżycie całkowite było istotnie statystycznie wyższe u pacjentów, którzy osiągnęli całkowitą remisję (n=32) niż u pacjentów, którzy uzyskali częściową remisję i u których nie powiodła się wstępna indukcja (n=41), p=0,004.

Dwudziestu siedmiu pacjentów miało nawrót choroby z powodu przerwania terapii lub zmniejszania dawki, a 19 pacjentów uzyskało odpowiedź poprzez zwiększenie dawek początkowych schematów leczenia lub zmianę na inną terapię immunosupresyjną. Całkowita remisja leczenia indukującego była skorelowana z wystąpieniem zgonu (p=0,035).

Mediana czasu do nawrotu wyniosła w badaniu 16 miesięcy (zakres: 3-69 miesięcy).

Estymowana mediana przeżycia wolnego od nawrotu wynosiła 18 miesięcy (zakres: 10-36 miesięcy).

#### Zdarzenia niepożądane

Niepożądanymi skutkami leczenia immunosupresyjnego były: nawracająca infekcja (23/73, 31,5%) oraz dysfunkcja wątroby i nerek. Najczęściej występującym zakażeniem była infekcja płuc (18/73, 24,7%).

Piętnastu pacjentów zmarło podczas obserwacji. Przyczyną śmierci była infekcja, niewydolność serca, niewydolność układu oddechowego lub przyczyny nieznane.

### Wnioski autorów

Zgodnie z badaniem, dorośli pacjenci z wybiórczą aplazją układu czerwokrwinkowego wykazali dobrą odpowiedź na kortykosteroidy lub cyklosporynę A. Autorzy sugerują, że cyklosporyna A w połączeniu z kortykosteroidami powodowała szybszy i wyższy odsetek całkowitej remisji u dorosłych pacjentów z PRCA.

#### 3.1.3.4. Zespół aktywacji makrofagów

### Zou 2019

Do badania włączono 80 dzieci zgodnie z charakterystyką wyszczególnioną w tabeli poniżej.

**Tabela 8. Charakterystyka grup pacjentów włączonych do analizy [Zou 2019]**

Wyszczególnienie	SJIA (N=53)	KD (N=10)	CTD (N=17)
Liczba kobiet, n (%)	28 (52,8)	2 (20)	11 (64,7)
Wiek pojawienia się choroby podstawowej, mediana (IQR) w latach	5.7 (3.2–9.1)	1.9 (1.0–7.0)	10.5 (8.1–13.1)
Wiek pojawienia się MAS mediana (IQR) w latach	6.0 (3.7–9.8)	1.9 (1.0–7.1)	11.1 (9.2–13.3)
Obecność MAS w momencie rozpoznania choroby pierwotnej, n (%)	28 (52.8)	8 (80.0)	5 (29.4)
SJIA - młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów, KD - choroba Kawasaki, CTD - choroby tkanki łącznej, w tym toczeń rumieniowaty układowy			

Cyklosporynę łącznie stosowano u 43 (53,7%) pacjentów. Śmiertelność oszacowano na 7,5% (n=6), natomiast wentylacji mechanicznej wymagało 4 (5%) pacjentów. Szczegółowe wyniki dot. stosowanych substancji, wraz z podziałem na grupy związane z chorobą podstawową, przedstawiono zgodnie z poniższą tabelą.

**Tabela 9. Interwencje stosowane w poszczególnych grupach pacjentów wraz z wynikiem (śmiertelnością lub koniecznością wentylacji mechanicznej) [Zou 2019]**

Therapeutic intervention	SJIA (n= 53)	KD (n= 10)	CTD (n= 17)	Total (n= 80)
Any corticosteroids	52 (98.1)	10 (100)	17 (100)	79 (98.8)
Pulse methylprednisolone	41 (77.3)	7 (70.0)	16 (94.1)	64 (80.0)
Cyclosporine	31 (58.5)	2 (80.0)	10 (58.8)	43 (53.7)
Intravenous immunoglobulin	26 (49.1)	10 (100)	8 (47.1)	44 (55.0)
Biologic medications				
Tocilizumab	8 (15.1)	0 (0)	0 (0)	8 (10.0)
Infliximab	2 (3.8)	0 (0)	0 (0)	2 (2.5)
Other immunosuppressants				
Methotrexate	4 (7.5)	0 (0)	0 (0)	4 (5.0)
Thalidomide	2 (3.8)	0 (0)	0 (0)	2 (2.5)
Leflunomide	1 (1.9)	0 (0)	0 (0)	1 (1.3)
Cyclophosphamide	0 (0)	0 (0)	3 (17.6)	3 (3.8)
Tacrolimus	2 (3.8)	0 (0)	1 (5.9)	3 (3.8)
Mycophenolate mofetil	0 (0)	0 (0)	3 (17.6)	3 (3.8)
Mesenchymal stem cells	1 (1.9)	0 (0)	0 (0)	1 (1.3)
Plasmapheresis	6 (11.3)	0 (0)	1 (5.9)	7 (8.8)
Mechanical ventilation	4 (7.5)	0 (0)	0 (0)	4 (5.0)
Outcome of dead	5 (9.4)	0 (0)	1 (5.9)	6 (7.5)

### Wnioski autorów

Zgodnie z przeprowadzoną analizą, cyklosporyna była powszechnie stosowana u pacjentów z SJIA, KD i CTD w pierwszej linii leczenia zespołu aktywacji makrofagów. Schematy zawierające cyklosporynę również wykazały skuteczność terapeutyczną (kortykosteroidy + cyklosporyna + tocylizumab).



3.1.3.5. **Zespół hemofagocytowy****Knaak 2020**

Do przeglądu włączono 65 badań i opisów serii przypadków obejmujących łącznie 661 dorosłych pacjentów. Mediana wieku pacjentów – 47 (IQR: 34-89). Najczęstszym powodem wystąpienia zespołu hemofagocytowego były: zakażenie – n=330 (49,9%) pacjentów, nowotwory – n=185 (28%) pacjentów, choroby autoimmunologiczne – 80 (12,1%) osób.

Zastosowano 52 schematy leczenia przy zastosowaniu 17 typów leków. Cyklosporynę stosowano u 91 (13,8%) pacjentów, w tym (w nawiasie procent wszystkich chorych dla danego czynnika wystąpienia HLH):

- z powodu zakażenia – 52 (15,8%);
- z powodu nowotworu – 5 (2,7%);
- z powodu czynnika autoimmunologicznego – 17 (21,3%);
- inne czynniki – 17 (27,4%)

Schematy zawierające cyklosporynę oraz śmiertelność (ujęta procentowo w nawiasie) przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 10. Zestawienie liczby pacjentów leczonych schematami zawierającymi cyklosporynę oraz efektywność wyrażona poprzez śmiertelność.**

Wyszczególnienie	Łącznie leczonych	Ze względu na zakażenie	Ze względu na nowotwór	Ze względu na obciążenie autoimmunologiczne	Z nieokreślonego powodu	Wywołane lekami
CS + Cyclos	8 (100 %)	4 (100 %)	1 (100 %)	2 (100 %)	1 (100 %)	0
CS + Cyclos + IVIG	9 (55.6 %)	3 (100 %)	0	6 (33.3 %)	0	0
CS + Etoposide + Cyclos	57 (98.2 %)	40 (100 %)	2 (100 %)	1 (100 %)	14 (92.9 %)	0
CS + Etoposide + Cyclos + IVIG	7 (57.1 %)	3 (66.7 %)	0	4 (50.0 %)	0	0
CS + Cyclos + IVIG + Rituximab	1 (100 %)	0	1 (100 %)	0	0	0
CS + Cyclos + IVIG + Tocilizumab	1 (0 %)	0	0	1 (0 %)	0	0
Cyclos + Infliximab	1 (100 %)	1 (100 %)	0	0	0	0
CS + Cyclos + IVIG + Infliximab + Daclizumab	1 (100 %)	0	0	0	1 (100 %)	0
CS + Cyclos + Plasmaph	2 (50.0 %)	0	1 (100 %)	1 (0 %)	0	0
CS + Cyclos + IVIG + Plasmaph	1 (0 %)	0	0	1 (0 %)	0	0
CS + Cyclos + Cyclophos	1 (100%)	0	0	1 (100%)	0	0
CS – kortykosteroidy, Cyclos – cyklosporyna, Cyclophos – cyklofosfamid, Plasmaph – plazmaferezy, IVIG – immunoglobuliny dożylnie						

Zgodnie z wynikami analizy wieloczynnikowej stosowanie cyklosporyny wiązało się z istotnie statystycznie częstszym występowaniem zgonu ogółem (7,6 krotnie) – OR=7,571 (95%CI: 3.702–15.483). Zależność ta była istotna w podgrupie chorych leczonych z powodu zakażenia (OR= 26.487 [95%CI: 5.937–118.161]), natomiast nie wykazano takiej zależności w przypadku chorych z pozostałymi czynnikami.

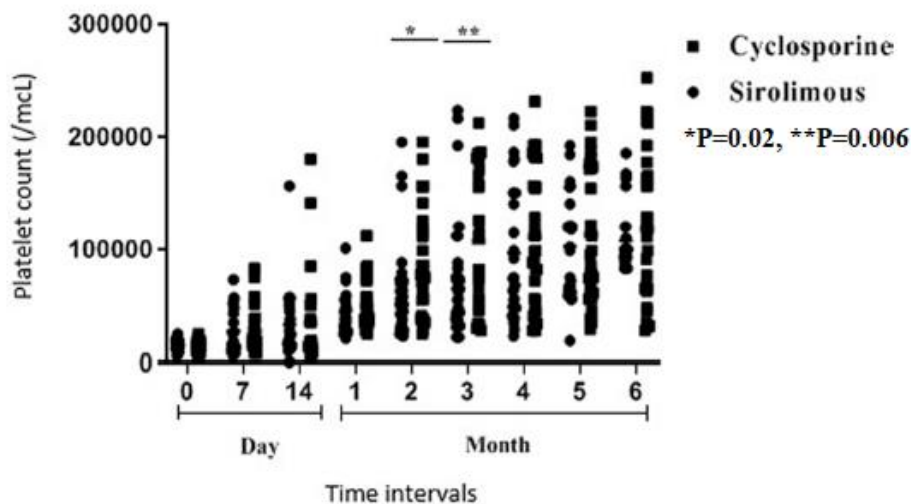
Wykazano istotnie statystyczną efektywność w zakresie częstości występowania zgonów w przypadku dożylnych immunoglobulin (OR = 0.548 [95%CI: 0.337–0.891]).

**Wnioski autorów**

Wykazano, iż immunoglobuliny stosowane dożylnie zmniejszają ryzyko zgonu o 45,2% natomiast pacjenci stosujący **cyklosporynę** byli narażeni na zgon 7,6 razy częściej. Brak szczegółowej informacji na temat choroby podstawowej związanej z wystąpieniem HLH w znaczący sposób ogranicza wnioskowanie. Wskazano na konieczność równoległego leczenia choroby podstawowej na przeciwdziałanie zgonom.

3.1.3.6. **Małopłytkowość oporna na leczenie****Mousavi-Hasanzadeh 2020**

W porównaniu ze stanem wyjściowym oba leki znacząco zwiększyły liczbę płytek krwi w ciągu 6-miesięcznej terapii: grupa SIR: 15 800/mcL vs 96 566/mcL, ( $p < 0,001$ ), grupa cyklosporyny: 14 400/mcL vs 111 266/mcL, ( $p < 0,001$ ).



**Rysunek 13. Porównanie wpływu sirolimusa i cyklosporyny na liczbę płytek krwi w okresie 6 miesięcy; \*p = 0,02, \*\*p = 0,006 [Mousavi-Hasanzadeh 2020]**

**Odpowiedź na leczenie**

Obie terapie zwiększały liczbę płytek krwi w kolejnych dwóch tygodniach obserwacji. Po 1 miesiącu liczba płytek krwi wzrosła do 45 000/mcL w grupie SIR i 49 700/mcL w grupie Cs, jednak różnica nie była istotna statystycznie ( $p > 0,05$ ). Istotne różnice między grupami w liczbie płytek krwi zaobserwowano w 2. i 3. miesiącu leczenia, odpowiednio: 87 933/mcL w grupie Cs vs 63 566/mcL w grupie SIR,  $p=0,02$  oraz 107 266/mcL w grupie Cs vs 74 133/mcL w grupie SIR,  $p=0,006$ . Wzrost liczby płytek krwi nastąpił również w kolejnych odstępach czasu, jednak różnice między grupami badanymi nie były istotne statystycznie. Szczegóły przedstawia poniższa tabela.

**Tabela 11. Porównanie wpływu cyklosporyny i sirolimusa na liczbę płytek krwi w różnych odstępach czasu [Mousavi-Hasanzadeh 2020]**

Platelet count (/mcL)	Baseline	Day 7	Day 14	Month 1	Month 2	Month 3	Month 4	Month 5	Month 6
Sirolimus	15,800	16,845	19,409	45,000	63,566*	74,133**	107,700	102,966	96,566
Cyclosporine	14,400	16,302	21,120	49,700	87,933	107,266	118,200	113,166	111,266

\*P = 0.02, \*\*P = 0.006. Analyzed by repeated measure ANOVA.

Pełną odpowiedź na leczenie cyklosporyną uzyskano w trzecim miesiącu leczenia, natomiast w przypadku sirolimusa zostało to osiągnięte w piątym miesiącu leczenia, co oznacza szybszą odpowiedź zaobserwowaną u dzieci otrzymujących cyklosporynę. Po zakończeniu 6-miesięcznego leczenia w grupie Cs 16 osób (53,3%) odpowiedziało całkowicie na leczenie, a 14 osób (46,6%) odpowiedziało częściowo. W grupie SIR uzyskano podobny współczynnik odpowiedzi, połowa pacjentów charakteryzowała się pełną odpowiedzią, a druga połowa miała odpowiedź częściową.

Z wyjątkiem 2 pacjentów, wszyscy pacjenci z uzyskaną całkowitą odpowiedzią na leczenie utrzymali odpowiedź po 3 miesiącach obserwacji i rozważano u nich stopniowe odstawianie badanych leków. U 2 pacjentów dodano sterydy. Wśród pacjentów sklasyfikowanych jako osoby z częściową odpowiedzią, 1 pacjent nie utrzymał odpowiedzi pomimo dodania steroidów i ostatecznie przeszedł splenektomię. Podczas obserwacji 11 pacjentów z częściową odpowiedzią osiągnęło odpowiedź całkowitą i wprowadzono stopniowe odstawianie leków. U pozostałych pacjentów z częściową odpowiedzią kontynuowano leczenie.

**Bezpieczeństwo**

W grupie SIR 4 pacjentów (13%) miało łagodną infekcję dróg oddechowych (kichanie i ból gardła), a 4 pacjentów (13%) miało łagodny rozstrój przewodu pokarmowego (nudności i dyskomfort w jamie brzusznej).

W grupie Cs u 5 pacjentów (16%) wystąpił przerost dziąseł, a u 11 pacjentów (35%) rozwinął się hirsutyzm. Ponadto u 2 (6%) pacjentów leczonych cyklosporyną odnotowano łagodne zaburzenia żołądkowo-jelitowe (nudności i biegunka).

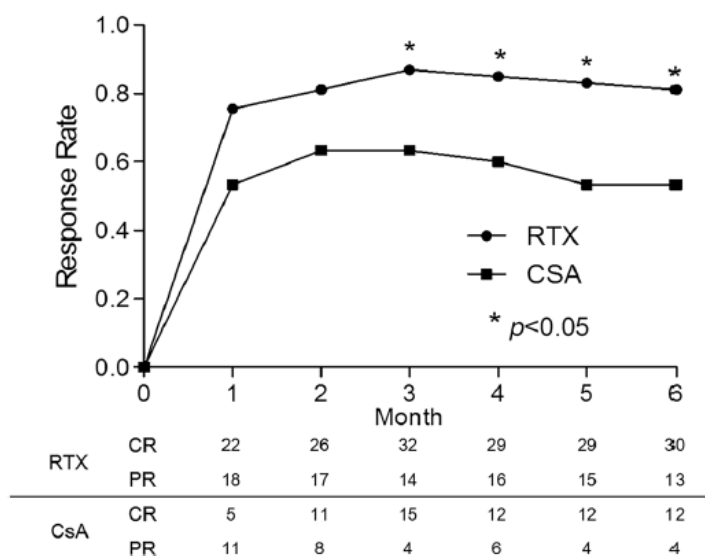
Żaden pacjent nie zmarł oraz nie został wycofany z powodu poważnych działań niepożądanych związanych z leczeniem powyższymi lekami.

### Wnioski autorów

Wyniki tego badania sugerują, że zarówno sirolimus, jak i cyklosporyna mogą być skuteczne w leczeniu przewlekłego ITP u dzieci. Sirolimus wiązał się z rzadszymi zdarzeniami niepożądanymi, natomiast w grupie pacjentów leczonych cyklosporyną zaobserwowano szybszą pełną odpowiedź na leczenie. Obie grupy pacjentów uzyskały podobny ogólny wskaźnik odpowiedzi na leczenie.

### Sun 2020

Do badania włączono 83 pacjentów, z czego u 43 pacjentów (51,8%) podstawową chorobą był toczeń rumieniowaty układowy (SLE), u 24 pacjentów (27,7%) niezróżnicowana choroba tkanki łącznej (UCTD) oraz u 16 pacjentów (19,3%) pierwotny zespół Sjögrena (pSS).



Rysunek 14. 6-miesięczny współczynnik remisji u pacjentów otrzymujących RTX lub CsA [Sun 2020]

Grupa pacjentów leczonych rytuksymabem miała znacznie wyższy i bardziej trwały odsetek remisji niż pacjenci leczeni cyklosporyną po 3 miesiącach od rozpoczęcia leczenia (3 miesiące: 86,8% vs 63,6%,  $p=0,025$ ; 6 miesięcy: 81,8% vs 53,5%,  $p=0,011$ ).

### Zdarzenia niepożądane

W grupie pacjentów leczonych rytuksymabem zaobserwowano dwie łagodne reakcje alergiczne, ale objawy zostały złagodzone przez tymczasowe dodanie małej dawki deksametazonu. Ponadto podczas 6-miesięcznej obserwacji w tej grupie wystąpiło 13 infekcji, z których sześć to zakażenia inwazyjne: 4 przypadki zapalenia płuc, jeden przypadek posocznicy wywołanej przez *Escherichia coli*, a ostatni przypadek to zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych wywołane przez *Cryptococcus*.

W grupie pacjentów leczonych cyklosporyną zaobserwowano siedem infekcji, z których trzy były zakażeniami inwazyjnymi – zapalenie płuc.

Podczas obserwacji wystąpiły dwa ciężkie powikłania krwotoczne (jeden przypadek krwotoku podpajęczynówkowego w grupie RTX i jeden przypadek krwawienia z przewodu pokarmowego w grupie CsA). Nie było statystycznie istotnej różnicy pod względem tych ciężkich zdarzeń niepożądanych (SAE) pomiędzy grupami. W grupie rytuksymabu wystąpił jeden zgon, a w grupie cyklosporyny wystąpiły dwa zgony, które były spowodowane ciężkim zapaleniem płuc.

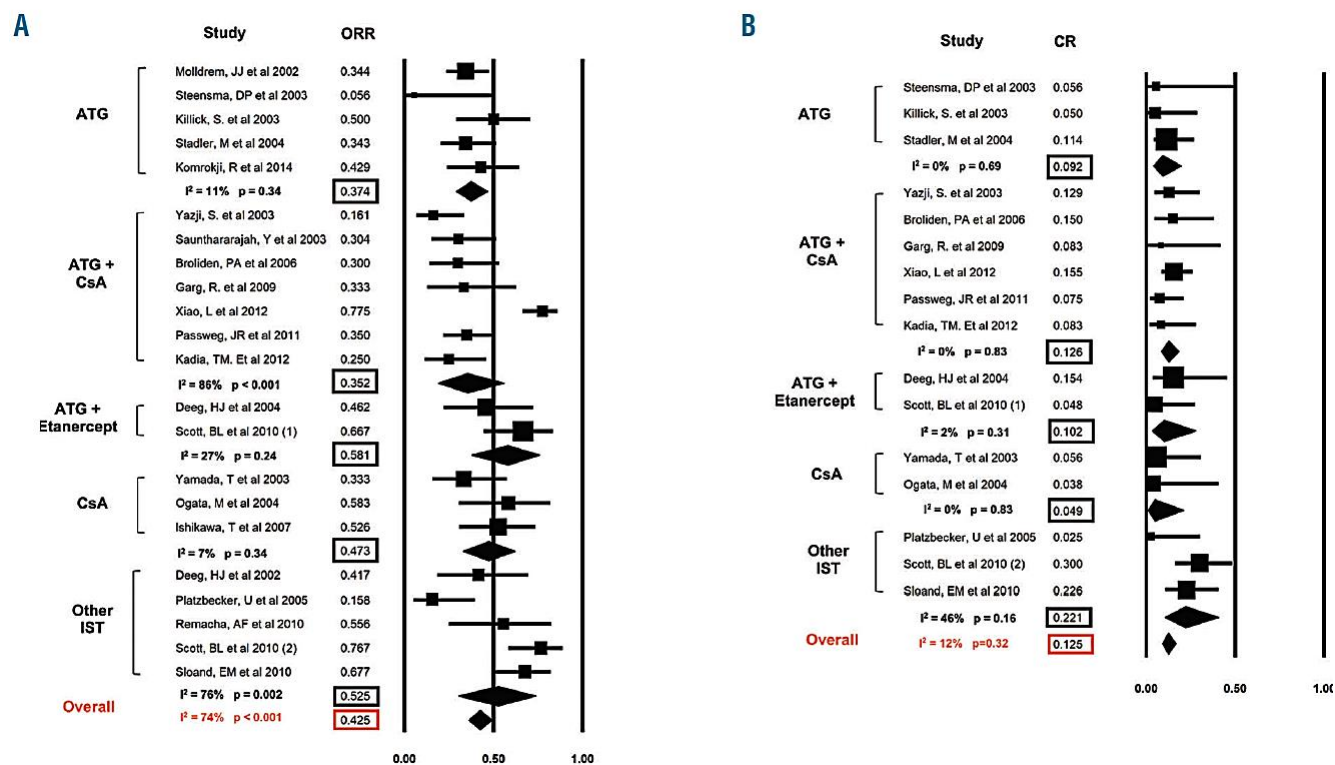
### Wnioski autorów

Zdaniem autorów rytuksymab jest bardziej skuteczny niż cyklosporyna w leczeniu małopłytkowości immunologicznej związanej z chorobami układowymi tkanki łącznej (CTD-ITP).

## 3.1.3.7. Zespół mielodysplastyczny - leczenie paliatywne

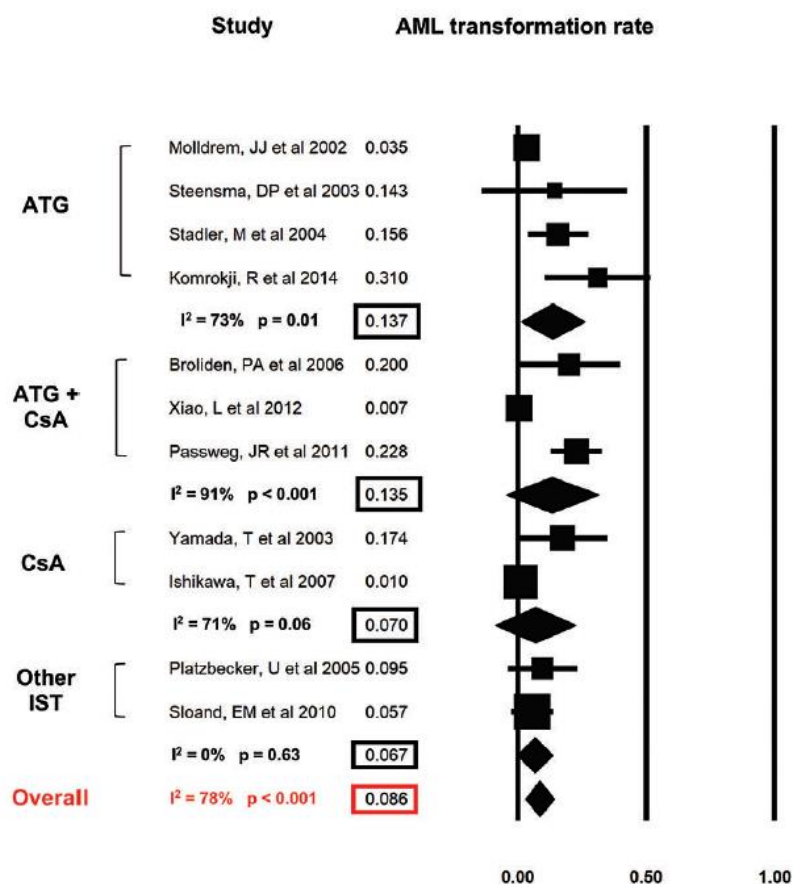
**Stahl 2020**

Do przeglądu z metaanalizą włączono 9 prospektywnych badań kohortowych i 13 badań klinicznych obejmujących łącznie 570 pacjentów.



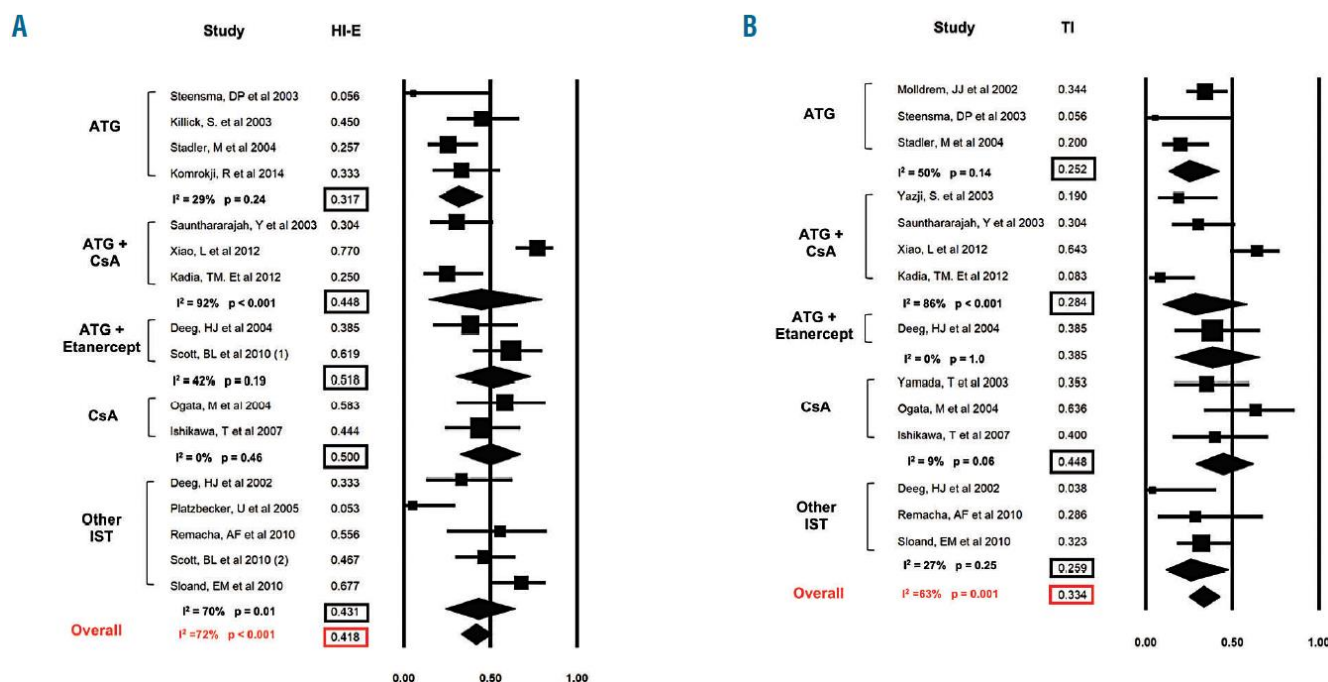
Rysunek 15. Odsetek obiektywnych odpowiedzi (ORR) i całkowitej remisji (CR), wyniki przedstawiono jako iloraz szans (OR) [Stahl 2020]

Całkowity odsetek odpowiedzi (ORR) wyniósł 42,5% (95% CI: 36,1–49,2), w tym odsetek całkowitej remisji (CR) 12,5% (95% CI: 9,3–16,6). W przypadku analizy podgrup ORR był najwyższy w grupie ATG + Etanercept 58,1% (95% CI: 37,8-75,9), a następnie: inne leczenie IST 52,5% (95% CI: 30,4-73,7), cyklosporyna 47,3% (95% CI: 33-62), ATG 37,4% (95% CI: 29,1-46,6) oraz ATG + cyklosporyna 35,2% (95% CI: 18,9-55,9). Natomiast w analizie podgrup CR wynosił w grupach ATG, ATG + cyklosporyna, ATG + Etanercept, cyklosporyna i inne IST odpowiednio 9,2% (95%CI: 4,0-19,6), 12,6% (95%CI: 8,6-18,1), 10,2% (95%CI: 3,3-27,8), 4,9% (95%CI: 1,0-21,1) oraz 22,1% (95%CI: 10,6-40,4).



Rysunek 16. Wskaźnik progresji do ostrej białaczki szpikowej (AML), wyniki jako OR [Stahl 2020]

Wskaźnik progresji do ostrej białaczki szpikowej wynosił 8,6% na pacjentorok (95% CI: 3,3-13,9). W analizie podgrup niniejszy wskaźnik wynosił w grupach ATG, ATG + cyklosporyna, cyklosporyna i inne IST odpowiednio 13,7% (95%CI: 1,4-25,9), 13,5% (95%CI: 0-31,3), 7,0% (95%CI: 0-22,4) oraz 6,7% (95%CI: 0-13,5).



Rysunek 17. Wskaźnik HI-E oraz wskaźnik niezależności od transfuzji krwinek czerwonych (TI), wyniki jako OR [Stahl 2020]

Wskaźnik niezależności od transfuzji krwinek czerwonych (TI) wyniósł 33,4% (95 % CI: 25,1–42,9), a wskaźnik HI-E 41,8% (95% CI: 33,3-50,8). W przypadku analizy podgrup HI-E był najwyższy w grupie ATG + Etanercept 51,8% (95%CI: 29,8-73,1), a następnie: cyklosporyna 50% (95%CI: 32,7-67,3), ATG + cyklosporyna 44,8% (95%CI:14,3-79,8), inne terapie 43,1% (95%CI:24,0-64,4) oraz ATG 31,7% (95%CI: 20,3-45,8%). Natomiast wskaźnik TI był najwyższy w grupie cyklosporyny 44,8% (95%CI: 28,8-61,9), a następnie: ATG + Etanercept 38,5% (95%CI:17-65,6), ATG 25,2% (95%CI: 13,3-42,5), ATG + cyklosporyna 28,4% (95%CI: 10,0-58,6), oraz inne IST 25,9% (95%CI: 11,7-48,0).

Całkowity czas przeżycia i zdarzenia niepożądane były zgłaszane niespójnie. Autorzy publikacji nie byli w stanie zweryfikować żadnych biomarkerów pozwalających przewidzieć odpowiedź terapeutyczną na leczenie immunosupresyjne.

### **Wnioski autorów**

Zgodnie z publikacją dane wykazały ORR wynoszący 42,5% i wskaźnik TI 33,4% dla terapii immunosupresyjnych w leczeniu zespołu mielodysplastycznego, przy czym schematy leczenia oparte na ATG były najczęściej stosowaną opcją. Wskaźniki odpowiedzi były zwykle wyższe w przypadku terapii skojarzonej ATG w połączeniu głównie z cyklosporyną w porównaniu z monoterapią ATG. Ze względu na brak badań RCT, zdaniem autorów trudno jest ostatecznie określić wpływ leczenia immunosupresyjnego na odpowiedź i przeżycie u pacjentów z MDS.

#### **3.1.3.8. Stan po przeszczepie kończyny, rogówki, tkanek lub komórek**

##### **Yu 2021** (abstrakt)

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

### **Wnioski autorów**

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

## 3.2. Podsumowanie

Odnalezione dowody naukowe nie zmieniają wnioskowania z poprzedniego raportu odnośnie możliwości stosowania cyklosporyny w ocenianych jednostkach chorobowych i jakości dowodów naukowych. Odnalezione badania wskazują, że cyklosporyna jest stosowana w leczeniu aplazji lub hipoplazji szpiku kostnego; białaczki z dużych granularnych limfocytów T; wybiórczej aplazji układu czerwonekrwinkowego; zespołu aktywacji makrofagów; zespołu hemofagocytowego; małopłytkowości odpornej na leczenie; zespole mielodysplastycznym - leczenie paliatywne oraz stanie po przeszczepie kośćczyny, rogówki, tkanek lub komórek. Jednakże liczba dowodów naukowych uzasadniających jego zastosowanie jest ograniczona i są to dowody naukowe niskiej jakości.

W ramach przeglądu systematycznego odnaleziono: cztery publikacje dotyczące aplazji lub hipoplazji szpiku kostnego: badania prospektywne (Norasethada 2021, Zhu 2019) oraz badania retrospektywne (Matsuda 2019, Zhang 2021); jedną publikację dotyczącą białaczki z dużych granularnych limfocytów T: badanie retrospektywne (Dong 2021); dwie publikacje dotyczące wybiórczej aplazji układu czerwonekrwinkowego: badania retrospektywne (Dong 2021, Wu 2019); jedną publikację dotyczącą zespołu aktywacji makrofagów: badanie retrospektywne (Zou 2019); jedną publikację dotyczącą zespołu hemofagocytowego: przegląd systematyczny (Knaak 2020); dwie publikacje dotyczące małopłytkowości odpornej na leczenie: badanie RCT (Mousavi-Hasanzadeh 2020) oraz badanie retrospektywne (Sun 2020); jedną publikację dotyczącą zespołu mielodysplastycznego – leczenia paliatywnego: przegląd systematyczny z metaanalizą (Stahl 2020) oraz jedną publikację dotyczącą stanu po przeszczepie kośćczyny, rogówki, tkanek lub komórek: metaanaliza (Yu 2021 – abstrakt).

### Aplazja lub hipoplazja szpiku kostnego

Badanie retrospektywne Matsuda 2019 oceniało skuteczność terapii immunosupresyjnej (IST) w przypadku nieciężkiej niedokrwistości aplastycznej (NSAA) niezależnej od transfuzji w porównaniu z obserwacją lub inną terapią wspomagającą (non-IST). Zdaniem autorów IST jako monoterapia cyklosporyną u pacjentów z NSAA niezależną od transfuzji krwi wysokim ryzykiem progresji do AA zależnej od transfuzji była dobrze tolerowana i znacząco wydłużała TFS (przeżycie bez transfuzji).

Badanie prospektywne Norasethada 2021 określało występowanie, rodzaj terapii oraz skuteczność leczenia anemii aplastycznej. Zgodnie z wynikami analizy jedno i wieloczynnikowej pacjenci leczeni schematami cyklosporyny bez immunoglobuliny mieli niższy współczynnik odpowiedzi na leczenie w porównaniu ze stosującymi ATG (globulina anty-tymocytarna).

Badanie retrospektywne Zhang 2021 oceniało leczenie i rokowanie pacjentów z anemią aplastyczną (AA) w Chinach. Zgodnie z wynikami badania, cyklosporyna ma korzystne efekty dla przeżycia pacjentów z SAA/VSAA (ciężka/bardzo ciężka AA). Pacjenci z anemią aplastyczną, którzy odpowiedzieli na początkowe leczenie cyklosporyną, mogą odnieść korzyści z przedłużonego leczenia. Ze względu na skutki uboczne cyklosporyny, należy przeprowadzić kolejne badania mające na celu określenie czasu odstawienia leku.

Prospektywne badanie Zhu 2019 miało na celu scharakteryzowanie choroby u nowo zdiagnozowanych pacjentów z anemią aplastyczną (AA) w Chinach oraz zidentyfikowanie różnic między rzeczywistą praktyką kliniczną a wytycznymi klinicznymi. Wyniki badania wykazały, że więcej pacjentów leczonych cyklosporyną (CsA) w monoterapii lub w połączeniu z androgenem osiągnęło częściową lub całkowitą odpowiedź niż pacjenci leczeni kombinacją ATG i CsA. Dane sugerują, że CsA sama lub w połączeniu z androgenem jest akceptowalną, bezpieczną, skuteczną i przystępną cenowo alternatywą, która oferuje porównywalne wyniki dla pacjentów z AA w Chinach.

Populacje z powyższych badań są szersze niż wnioskowana.

### Białaczka z dużych granularnych limfocytów T

Badanie retrospektywne Dong 2021 miało na celu ocenę terapii i czynników prognostycznych w białaczce z dużych granularnych limfocytów (LGLL). Zdaniem autorów obecne metody leczenia LGLL są niezadowolające. Mała liczba pacjentów osiąga odpowiedź całkowitą za pomocą powszechnie stosowanego leczenia immunosupresyjnego, a leczenie metotreksatem lub cyklosporyną zwykle wymaga terapii przez całe życie. Chociaż terapia w pierwszej linii nie jest dobrze zdefiniowana, w niniejszym badaniu w grupie cyklofosfamidu odnotowano więcej odpowiedzi całkowitych.

### Wybiórcza aplazja układu czerwonekrwinkowego (PRCA)

Badanie Dong 2021 zostało opisane powyżej. Ponadto zgodnie z wynikami badania, pacjenci z PRCA mieli podobne wskaźniki odpowiedzi, gdy byli leczeni cyklosporyną, cyklofosfamidem lub metotreksatem.

Retrospektywne badanie Wu 2019 oceniało, czy dorośli pacjenci z nabytą wybiórczą aplazją układu czerwokrwinkowego (PRCA) mogą odnieść większe korzyści z leczenia cyklosporyną A w połączeniu z kortykosteroidami niż z monoterapii cyklosporyną lub kortykosteroidami. Zgodnie z badaniem, pacjenci wykazali dobrą odpowiedź na kortykosteroidy lub cyklosporynę A. Autorzy sugerują, że cyklosporyna A w połączeniu z kortykosteroidami powodowała szybszy i wyższy odsetek całkowitej remisji u dorosłych pacjentów z PRCA.

#### Zespół aktywacji makrofagów (MAS)

Badanie retrospektywne Zou 2019 miało na celu ocenę ścieżek terapeutycznych oraz wyników pacjentów z MAS i innymi chorobami podstawowymi: młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów (SJIA), choroba Kawasaki (KD), choroby tkanki łącznej (CTD) – w tym toczeń rumieniowaty układowy u pacjentów pediatrycznych. Zgodnie z przeprowadzoną analizą, cyklosporyna była powszechnie stosowana u pacjentów z SJIA, KD i CTD w pierwszej linii leczenia. Schematy zawierające cyklosporynę również wykazały skuteczność terapeutyczną (kortykosteroidy + cyklosporyna + tocylizumab).

#### Zespół hemofagocytowy (HLH)

Przegląd systematyczny z metaanalizą Knaak 2020 wykazał, iż immunoglobuliny stosowane dożylnie zmniejszają ryzyko zgonu o 45,2%, natomiast pacjenci stosujący cyklosporynę byli narażeni na zgon 7,6 razy częściej. Brak szczegółowej informacji na temat choroby podstawowej związanej z wystąpieniem HLH w znaczący sposób ogranicza wnioskowanie. Wskazano na konieczność równoległego leczenia choroby podstawowej na przeciwdziałanie zgonom.

#### Małopłytkowość oporna na leczenie

Badanie RCT Mousavi-Hasanzadeh 2020 porównywało skuteczność terapii sirolimusem (SIR) vs cyklosporyną (Cs) w leczeniu przewlekłej małopłytkowości immunologicznej (ITP) u dzieci. Wyniki badania sugerują, że zarówno sirolimus, jak i cyklosporyna mogą być skuteczne w leczeniu przewlekłego ITP u dzieci. Sirolimus wiązał się z rzadszymi zdarzeniami niepożądanymi, natomiast w grupie pacjentów leczonych cyklosporyną zaobserwowano szybszą pełną odpowiedź na leczenie. Obie grupy pacjentów uzyskały podobny ogólny wskaźnik odpowiedzi na leczenie.

Badanie retrospektywne Sun 2020 miało na celu porównanie skuteczności i bezpieczeństwa dwóch powszechnych opcji leczenia (rytuksymab i cyklosporyna) u pacjentów z oporną CTD-ITP (małopłytkowość immunologiczna związana z chorobami układowymi tkanki łącznej). Zdaniem autorów rytuksymab jest bardziej skuteczny niż cyklosporyna w leczeniu CTD-ITP.

#### Zespół mielodysplastyczny - leczenie paliatywne

Przegląd systematyczny z metaanalizą Stahl 2020 wykazał odsetek obiektywnych odpowiedzi wynoszący 42,5% i wskaźnik TI (niezależności od transfuzji krwinek czerwonych) 33,4% dla terapii immunosupresyjnych w leczeniu zespołu mielodysplastycznego, przy czym schematy leczenia oparte na ATG były najczęściej stosowaną opcją. Wskaźniki odpowiedzi były zwykle wyższe w przypadku terapii skojarzonej ATG w połączeniu głównie z cyklosporyną w porównaniu z monoterapią ATG. Ze względu na brak badań RCT, zdaniem autorów trudno jest ostatecznie określić wpływ leczenia immunosupresyjnego na odpowiedź i przeżycie u pacjentów z MDS.

Publikacja nie odnosiła się do leczenia paliatywnego.

#### Stan po przeszczepie kończyny, rogówki, tkanek lub komórek

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

Nie odnaleziono dowodów naukowych dotyczących stanu po przeszczepie kończyny lub tkanek.

Nie włączano badań dotyczących: zapobiegania odrzuceniu przeszczepu po przeszczepieniu narządów mięsnych; leczenia komórkowego odrzucenia przeszczepu u pacjentów uprzednio otrzymujących inne leki immunosupresyjne; zapobiegania odrzuceniu przeszczepu po allogenicnej transplantacji szpiku i transplantacji komórek macierzystych oraz zapobiegania lub leczenia choroby przeszczep przeciw gospodarzowi (GVHD, ang. graft-versus-host disease) ze względu na fakt, że są to wskazania aktualnie zarejestrowane dla produktów leczniczych zawierających cyklosporynę.

W ramach wyszukiwania odnaleziono 18 wytycznych klinicznych dotyczących stosowania cyklosporyny w leczeniu pacjentów z następującymi wskazaniami: białaczka z dużych granulanych limfocytów T (NCCN 2022, NCI 2022, PTHiT 2021, PTOK 2020, ESMO 2020), wybiórcza aplazja układu czerwokrwinkowego (NCCN 2022a, PTHiT 2021, PTOK 2020, ESMO 2020a), małopłytkowość oporna na leczenie (PTOK 2020b, ASH 2019a,



Provan 2019), zespół hemofagocytowy (ASH 2019, The Histiocyte Society 2021), zespołu aktywacji makrofagów (The Histiocyte Society 2021), zespoły mielodysplastyczne – leczenie paliatywne (NCCN 2022b, BSH 2021, PTOK 2020b, ESMO 2020a) oraz stan po przeszczepieniu kończyny, rogówki, tkanek lub komórek (PTT 2021, ASTCT 2021, ESBMT 2020).

Wytyczne dotyczące białaczki z dużych granularnych limfocytów T, NCCN 2022 oraz NCI 2022 wymieniają cyklosporynę ± kortykosteroidy oraz metotreksat lub cyklofosfamid w skojarzeniu jako opcję leczenia pacjentów. Wytyczne PTHiT 2021 i ESMO 2020 dotyczące przewlekłej białaczki limfocytowej oraz PTOK 2020 dotyczące nowotworów z dojrzałych komórek T i NK nie odnoszą się do niniejszego wskazania.

Dla wybiórczej aplazji układu czerwokrwinkowego (PRCA) odnaleziono 4 dokumenty. Wytyczne NCCN 2022a zalecają stosowanie kortykosteroidów, rytuksymabu, immunoglobulin, cyklosporyny A. Rekomendacje PTHiT 2021 wyszczególniają, iż aktualnie nie ma ogólnie przyjętych zasad postępowania w przypadku takich cytopenii, jednakże eksperci wymieniają jako terapię m.in. cyklosporynę. Wytyczne ESMO 2020 i PTOK 2020a nie wymieniają jako leczenia PRCA cyklosporyny.

Dla zespołu aktywacji makrofagów odnaleziono jedynie abstrakt wytycznych The Histiocyte Society 2021, w którym wymieniono cyklosporynę jako terapię choroby nie odpowiadającej w wystarczającym stopniu na wcześniejsze leczenie.

W ramach wyszukiwania odnaleziono wytyczne ASH 2019 dla zespołu hemofagocytowego (HLH). Zgodnie z wytycznymi cyklosporyna wchodzi w skład zalecanej terapii skojarzonej w HLH. Wytyczne The Histiocyte Society 2021 wyszczególniły leczenie cyklosporyną w zespole aktywacji makrofagów.

Wytyczne dotyczące małopłytkowości odpornej na leczenie PTOK 2020b, ASH 2019a oraz Provan 2019 wyszczególniają do stosowania cyklosporynę, jednakże w wytycznych ASH 2019a zaznaczono, że eksperci nie wydali stosownej rekomendacji dotyczącej m.in. tej substancji. Natomiast w rekomendacji światowej Provan 2019 cyklosporyna ma umiarkowane dowody naukowe jako kolejna linia leczenia, ale podkreślono, że leki immunosupresyjne (w tym mykofenolan mofetylu, cyklosporyna A i azatiopryna) mogą być stosowane u pacjentów, u których inne terapie nie powiodły się. Wytyczne ASH 2019a w leczeniu małopłytkowości odpornej na kortykosteroidy zalecają u dorosłych pacjentów eltrombopag, romiplostym, rytuksymab oraz TPO-RA (agonista receptora trombopoetyny).

Odnalezione wytyczne dla MDS nie odnosiły się do leczenia paliatywnego, przedstawiono jedynie ogólne informacje odnośnie leczenia MDS. Wytyczne NCCN 2022, ESMO 2020 i PTOK 2020 wymieniają cyklosporynę w skojarzeniu z ATG (globulina anty-tymocytarna) ± eltrombopag w leczeniu niedokrwistości oraz małopłytkowości (oprócz ESMO 2020). Wytyczne BSH 2021 wymieniają jako opcję terapeutyczną także ATG + CSA (cyklosporyna) do rozważenia u osób z hipoplastyczną postacią MDS.

W ramach wyszukiwania dla wskazania stan po przeszczepie kończyny, rogówki, tkanek lub komórek odnaleziono wytyczne PTT, które w sposób kompleksowy odnoszą się do leczenia immunosupresyjnego po przeszczepieniu narządu, uwzględniając między innymi przeszczep kończyny. Zalecenia ogólne wskazują, że cyklosporyna i takrolimus w połączeniu z mykofenolanem mofetylu oraz glikokortykosteroidami pozwalają na osiągnięcie porównywalnego przeżycia pacjentów z czynnym przeszczepem nerki przez co najmniej pięć lat. Zaleca się jednak aby lekiem pierwszego wyboru był takrolimus, gdyż zapewnia on mniejszą częstość procesu ostrego odrzucania w pierwszym roku po transplantacji. Europejskie wytyczne dotyczące profilaktyki i leczenia choroby przeszczep przeciwko gospodarzowi (GVHD) po przeszczepieniu komórek macierzystych w celu leczenia złośliwych nowotworów hematologicznych wśród substancji stosowanych w profilaktyce GVHD wskazują cyklosporynę jako preferencyjnie stosowana terapia w Europie. Odnalezione amerykańskie wytyczne dotyczące zapobiegania i postępowania w przypadku wystąpieniu GVHD po przeszczepieniu krwi pępowinowej wskazują, że w Stanach Zjednoczonych i w Europie najczęściej stosowanym schematem profilaktycznym zapobiegającym GVHD jest inhibitor kalcyneuryny, np. cyklosporyna-A lub takrolimus w skojarzeniu z mykofenolanem mofetylu. W rzadziej stosowanych schematach wymienia się zastosowanie sirolimusu. Nie odnaleziono żadnych wytycznych dotyczących terapii immunosupresyjnej po przeszczepie rogówki.

Ze względu na brak aktualnych wytycznych dotyczących aplazji lub hipoplazji szpiku kostnego przedstawiono skrótove informacje z poprzedniego raportu Agencji z 2019 roku.

W opracowaniu Agencji OT.4321.17.2019 odnaleziono wytyczne dotyczące aplazji lub hipoplazji szpiku kostnego BSH 2017, które obejmowały leczenie anemii aplastycznej w populacji pediatrycznej. Rekomendacje wskazały, iż w przypadku braku rodzeństwa zgodnego w HLA, terapię immunosupresyjną ATG + cyklosporyna można uznać za terapię pierwszego rzutu.

## 4. Źródła

### Badania pierwotne i wtórne

- Dong 2021** Dong N, Castillo Tokumori F, Isenalumhe L, Zhang Y, Tandon A, Knepper TC, Mo Q, Shao H, Zhang L, Sokol L. Large granular lymphocytic leukemia - A retrospective study of 319 cases. *Am J Hematol.* 2021 Jul 1;96(7):772-780. doi: 10.1002/ajh.26183. Epub 2021 Apr 24. PMID: 33819354.
- Knaak 2020** Knaak C, Schuster FS, Nyvlt P, Spies C, Feinkohl I, Beutel G, Schenk T, La Rosée P, Janka G, Brunkhorst FM, Keh D, Lachmann G. Treatment and Mortality of Hemophagocytic Lymphohistiocytosis in Adult Critically Ill Patients: A Systematic Review With Pooled Analysis. *Crit Care Med.* 2020 Nov;48(11):e1137-e1146. doi: 10.1097/CCM.0000000000004581. PMID: 32947471.
- Matsuda 2019** Matsuda K, Koya J, Arai S, Nakazaki K, Nakamura F, Kurokawa M. Cyclosporine Therapy in Patients with Transfusion-independent Non-severe Aplastic Anemia: A Retrospective Analysis. *Intern Med.* 2019 Feb 1;58(3):355-360. doi: 10.2169/internalmedicine.1372-18. Epub 2018 Aug 24. PMID: 30146592; PMCID: PMC6395135.
- Mousavi-Hasanzadeh 2020** Mousavi-Hasanzadeh M, Bagheri B, Mehrabi S, Eghbali A, Eghbali A. Sirolimus versus cyclosporine for the treatment of pediatric chronic immune thrombocytopenia: A randomized blinded trial. *Int Immunopharmacol.* 2020 Nov;88:106895. doi: 10.1016/j.intimp.2020.106895. Epub 2020 Aug 29. PMID: 32871473.
- Norasetthada 2021** Norasetthada L, Wongkhantee S, Chaipokam J, Charoenprasert K, Chuncharunee S, Rojnuckarin P, Sirijerachai C, Wanachiwanawin W, Issaragrisil S; Thai Aplastic Anemia Study Group. Adult aplastic anemia in Thailand: incidence and treatment outcome from a prospective nationwide population-based study. *Ann Hematol.* 2021 Oct;100(10):2443-2452. doi: 10.1007/s00277-021-04566-0. Epub 2021 Jul 16. PMID: 34269837; PMCID: PMC8440252.
- Stahl 2020** Stahl M, Bewersdorf JP, Giri S, Wang R, Zeidan AM. Use of immunosuppressive therapy for management of myelodysplastic syndromes: a systematic review and meta-analysis. *Haematologica.* 2020 Jan;105(1):102-111. doi: 10.3324/haematol.2019.219345. Epub 2019 Apr 19. PMID: 31004015; PMCID: PMC6939518.
- Sun 2020** Sun F, Chen J, Wu W, Geng S, Xu W, Sun S, Chen Z, Gu L, Wang X, Li T, Ye S. Rituximab or cyclosporin in refractory immune thrombocytopenia secondary to connective tissue diseases: a real-world observational retrospective study. *Clin Rheumatol.* 2020 Oct;39(10):3099-3104. doi: 10.1007/s10067-020-05152-x. Epub 2020 May 16. PMID: 32418039.
- Wu 2019** Wu X, Yang Y, Lu X, Yin H, Wang S, Wang S, Hong M, Zhu Y, Lu R, Qiao C, Wu Y, He G, Li J. Induced complete remission faster in adult patients with acquired pure red cell aplasia by combining cyclosporine A with corticosteroids. *Medicine (Baltimore).* 2019 Oct;98(41):e17425. doi: 10.1097/MD.00000000000017425. PMID: 31593095; PMCID: PMC6799648.
- Yu 2021** Yu K, Lian XF, Jiang XY, Zhou SY. Efficacy of Immunosuppressants in High Rejection Risk Keratoplasty: A Meta-Analysis of Comparative Studies. *Cornea.* 2021 Jun 1;40(6):800-807. doi: 10.1097/ICO.0000000000002709. PMID: 33941717.
- Zhang 2021** Zhang XT, Wang X, Cao J, Chen W, Qi KM, Qi N, Liang F, Dong XY, Tang GF, Li DP, Sang W, Li ZY, Cheng H, Xu KL. Treatment outcome of 301 aplastic anemia patients in China: a 10-year follow-up and real-world data from single institute experience. *Hematology.* 2021 Dec;26(1):1025-1030. doi: 10.1080/16078454.2021.2009646. PMID: 34895103.
- Zhu 2019** Zhu XF, He HL, Wang SQ, Tang JY, Han B, Zhang DH, Wu LQ, Wu DP, Li W, Xia LH, Zhu HL, Liu F, Shi HX, Zhang X, Zhou F, Hu JD, Fang JP, Chen XQ, Ye TZ, Liang YM, Jin J, Zhang FK. Current Treatment Patterns of Aplastic Anemia in China: A Prospective Cohort Registry Study. *Acta Haematol.* 2019;142(3):162-170. doi: 10.1159/000499065. Epub 2019 May 15. PMID: 31091521; PMCID: PMC6878741.
- Zou 2019** Zou LX, Zhu Y, Sun L, Ma HH, Yang SR, Zeng HS, Xiao JH, Yu HG, Guo L, Xu YP, Lu MP. Clinical and laboratory features, treatment, and outcomes of macrophage activation syndrome in 80 children: a multi-center study in China. *World J Pediatr.* 2020 Feb;16(1):89-98. doi: 10.1007/s12519-019-00256-0. Epub 2019 Oct 14. PMID: 31612427.

### Rekomendacje kliniczne

- ASH 2019** Paul La Rosée, AnnaCarin Horne, Melissa Hines, Tatiana von Bahr Greenwood, Rafal Machowicz, Nancy Berliner, Sebastian Birndt, Juana Gil-Herrera, Michael Girschikofsky, Michael B. Jordan, Ashish Kumar, Jan A. M. van Laar, Gunnar Lachmann, Kim E. Nichols, Athimalaipet V. Ramanan, Yini Wang, Zhao Wang, Gritta Janka, Jan-Inge Henter; Recommendations for the management of hemophagocytic lymphohistiocytosis in adults. *Blood* 2019; 133 (23): 2465–2477. doi: <https://doi.org/10.1182/blood.2018894618>
- ASH 2019a** Cindy Neunert, Deirdra R. Terrell, Donald M. Arnold, George Buchanan, Douglas B. Cines, Nichola Cooper, Adam Cuker, Jenny M. Despotovic, James N. George, Rachael F. Grace, Thomas Kühne, David J. Kuter, Wendy Lim, Keith R. McCrae, Barbara Pruitt, Hayley Shimanek, Sara K. Vesely; American Society of Hematology 2019 guidelines for immune thrombocytopenia. *Blood Adv* 2019; 3 (23): 3829–3866. doi: <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2019000966>
- ASTCT 2021** Ponce D.M., Politikos J., Alous A. et al. Guidelines for the Prevention and Management of Graft-versus-Host Disease after Cord Blood Transplantation. *Transplantation and Cellular Therapy* Volume 27, Issue 7, July 2021, Pages 540-544.
- BSH 2021** Killick SB, Ingram W, Culligan D, Enright H, Kell J, Payne EM, Krishnamurthy P, Kulasekararaj A, Raghavan M, Stanworth SJ, Green S, Mufti G, Quek L, Cargo C, Jones GL, Mills J, Sternberg A, Wiseman DH, Bowen D. British Society for Haematology guidelines for the management of adult myelodysplastic syndromes. *Br J Haematol.* 2021 Jul;194(2):267-281. doi: 10.1111/bjh.17612. Epub 2021 Jun 27. PMID: 34180045.
- ESBMT 2020** Penack O., Marchetti M., Ruutu T. et al. Prophylaxis and management of graft versus host disease after stem-cell transplantation for haematological malignancies: updated consensus recommendations of the European Society for Blood and Marrow Transplantation. *Lancet Haematol* 2020; 7: e157–67.
- ESMO 2020** Eichhorst, B. et al., Chronic lymphocytic leukaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up, *Annals of Oncology*, Volume 32, Issue 1, 23 - 33

<b>ESMO 2020a</b>	Fenaux P, Haase D, Santini V, Sanz GF, Platzbecker U, Mey U; ESMO Guidelines Committee. Electronic address: clinicalguidelines@esmo.org. Myelodysplastic syndromes: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up†☆. <i>Ann Oncol.</i> 2021 Feb;32(2):142-156. doi: 10.1016/j.annonc.2020.11.002. Epub 2020 Nov 19. PMID: 33221366.				
<b>NCCN 2022</b>	National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines). T-Cell Lymphomas. Version 1.2022 – December 22, 2021.				
<b>NCCN 2022a</b>	National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines). Chronic Lymphocytic Leukemia / Small Lymphocytic Lymphoma. Version 2.2022 – January 18, 2022.				
<b>NCCN 2022b</b>	National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines). Myelodysplastic Syndromes. Version 3.2022 – January 13, 2022.				
<b>NCI 2022</b>	PDQ® Adult Treatment Editorial Board. PDQ Chronic Lymphocytic Leukemia Treatment. Bethesda, MD: National Cancer Institute. Updated 25/02/2022. Available at: <a href="https://www.cancer.gov/types/leukemia/hp/cll-treatment-pdq">https://www.cancer.gov/types/leukemia/hp/cll-treatment-pdq</a> . [PMID: 26389470]				
<b>Provan 2019</b>	Provan D, Arnold DM, Bussel JB, Chong BH, Cooper N, Gernsheimer T, Ghanima W, Godeau B, González-López TJ, Grainger J, Hou M, Kruse C, McDonald V, Michel M, Newland AC, Pavord S, Rodeghiero F, Scully M, Tomiyama Y, Wong RS, Zaja F, Kuter DJ. Updated international consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. <i>Blood Adv.</i> 2019 Nov 26;3(22):3780-3817. doi: 10.1182/bloodadvances.2019000812. PMID: 31770441; PMCID: PMC6880896.				
<b>PTHiT 2021</b>	Hus I., et al., Diagnostic and therapeutic recommendations of the Polish Society of Haematologists and Transfusiologists and Polish Adult Leukemia Group-CLL for chronic lymphocytic leukemia in 2021, <i>Acta Haematologica Polonica</i> 2021; 52, 5: 456–482				
<b>PTOK 2020</b>	Warzocha K., Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych. Nowotwory z dojrzałych komórek T i NK, PTOK 2020				
<b>PTOK 2020a</b>	Hus I., Wołowicz D., Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych. Przewlekła białaczka limfocytowa, PTOK 2020				
<b>PTOK 2020b</b>	Dwilewicz-Trojaczek J., Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych. Zespoły mielodysplastyczne, PTOK 2020				
<b>PTT 2021</b>	Durlik M., Danielewicz R. Zalecenia dotyczące leczenia immunosupresyjnego po przeszczepieniu narządów unaczynionych opracowane przez Polskie Towarzystwo Transplantacyjne. Fundacja Zjednoczeni dla Transplantacji, Warszawa, grudzień 2021.				
<b>The Histiocyte Society 2021</b>	<a href="https://journals.lww.com/ccmjournals/abstract/9000/consensus_based_guidelines_for_the_recognition..95054.aspx">https://journals.lww.com/ccmjournals/abstract/9000/consensus_based_guidelines_for_the_recognition..95054.aspx</a>				
<b>Pozostałe publikacje</b>					
<b>ChPL Cyclaid</b>	Charakterystyka Produktu Leczniczego	Cyclaid.	<a href="https://rejestrmedyczne.ezdrowie.gov.pl">https://rejestrmedyczne.ezdrowie.gov.pl</a> [dostęp 08.03.2022 r.]		
<b>ChPL Equoral</b>	Charakterystyka Produktu Leczniczego	Equoral.	<a href="https://rejestrmedyczne.ezdrowie.gov.pl">https://rejestrmedyczne.ezdrowie.gov.pl</a> [dostęp 08.03.2022 r.]		
<b>Obwieszczenie MZ</b>	Wykaz refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych - załącznik do obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 21 lutego 2022 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 marca 2022 r.				
<b>Raport OT.4321.17.2019</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Wydział Oceny Technologii Medycznych, Cyklosporyna w wybranych wskazaniach pozarejestacyjnych. Opracowanie na potrzeby oceny zasadności dalszego finansowania leków zawierających daną substancję czynną we wskazaniach innych niż wymienione w Charakterystyce Produktu Leczniczego				

## 5. Załączniki

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

Tabela 12. Produkty lecznicze refundowane w ocenianych wskazaniach zgodnie z obwieszczeniem MZ z dnia 21 lutego 2022 r.

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Kod EAN	UCZ [zł]	CHB [zł]	CD [zł]	WLF [zł]	PO	WDS [zł]
<b>137.1, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - leki immunosupresyjne - inhibitory kalcyneuryny - cyklosporyna do stosowania doustnego - stałe postacie farmaceutyczne</b>								
Cyclaid, kaps. miękkie, 100 mg	50 szt.	05909990787463	238,08	249,98	268,45	267,74	ryczałt	3,91
Cyclaid, kaps. miękkie, 25 mg	50 szt.	05909990787289	53,95	56,65	67,12	66,94	ryczałt	3,38
Cyclaid, kaps. miękkie, 50 mg	50 szt.	05909990787357	113,89	119,58	134,05	133,87	ryczałt	3,38
Equoral, kaps. elastyczne, 100 mg	50 szt.	05909990946624	237,60	249,48	267,95	267,74	ryczałt	3,41
Equoral, kaps. elastyczne, 25 mg	50 szt.	05909990946426	53,95	56,65	67,12	66,94	ryczałt	3,38
Equoral, kaps. elastyczne, 50 mg	50 szt.	05909990946525	113,72	119,41	133,87	133,87	ryczałt	3,20
Sandimmun Neoral, kaps. miękkie, 10 mg	60 szt.	05909990406111	46,72	49,06	55,86	32,13	ryczałt	26,93
Sandimmun Neoral, kaps. miękkie, 100 mg	50 szt.	05909990336814	245,01	257,26	275,73	267,74	ryczałt	11,19
Sandimmun Neoral, kaps. miękkie, 25 mg	50 szt.	05909990336616	61,19	64,25	74,72	66,94	ryczałt	10,98
Sandimmun Neoral, kaps. miękkie, 50 mg	50 szt.	05909990336715	122,18	128,29	142,76	133,87	ryczałt	12,09
<b>138.2, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - leki immunosupresyjne - inhibitory kalcyneuryny - cyklosporyna do stosowania doustnego - płynne postacie farmaceutyczne</b>								
Equoral, roztwór doustny, 100 mg/ml	50 ml	05909991460679	268,38	281,80	301,57	301,57	ryczałt	3,20
Equoral, roztwór doustny, 100 mg/ml	50 ml	05909990946716	277,02	290,87	310,64	310,64	ryczałt	3,20
Sandimmun Neoral, roztwór doustny, 100 mg/ml	50 ml	05909990336913	307,30	322,67	342,44	310,64	ryczałt	35,00

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

### 5.2. Strategia wyszukiwania publikacji

Tabela 13. Strategia wyszukiwania w bazie Medline cz. 1 (data ostatniego wyszukiwania: 04.03.2022 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	Anemia, Aplastic[MeSH Terms]	17,265
#2	aplasia[tiab] or hypoaplasia[tiab]	10,609
#3	bone marrow[tiab]	232,037
#4	#2 and #3	2,250
#5	#1 or #4	18,930
#6	Leukemia, Large Granular Lymphocytic[MeSH Terms]	477
#7	T-Cell Large Granular Lymphocyte Leukemia[tiab]	113
#8	#6 or #7	527
#9	Red-Cell Aplasia, Pure[MeSH Terms]	2,171
#10	Pure red cell[tiab]	1,961

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#11	#2 and #10	1,885
#12	#9 or #11	2,854
#13	Macrophage Activation Syndrome[MeSH Terms]	603
#14	Macrophage Activation Syndrome*[tiab]	1,280
#15	#13 or #14	1,356
#16	Cyclosporine[MeSH Terms]	40,184
#17	Cyclosporin*[tiab] or Neoral[tiab] or CyA-NOF[tiab] or Sandimmun*[tiab] or OL 27-400[tiab] or OL 27400[tiab]	50,980
#18	#16 or #17	59,844
#19	#5 and #18	120
#20	#8 and #18	10
#21	#12 and #18	32
#22	#15 and #18	24
#23	#19 or #20 or #21 or #22	167

Tabela 14. Strategia wyszukiwania w bazie Medline cz. 2 (data ostatniego wyszukiwania: 04.03.2022 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	cyclosporine[MeSH Terms]	40,184
#2	Cyclosporin*[tiab] or Neoral[tiab] or CyA-NOF[tiab] or Sandimmun*[tiab] or OL 27-400[tiab] or OL 27400[tiab]	50,984
#3	#1 or #2	59,848
#4	Lymphohistiocytosis, Hemophagocytic[MeSH Terms]	3,445
#5	Hematopoetic Syndrome*[tiab] or Histiocytos*[tiab] or Reticulos*[tiab] or Lymphohistiocytos*[tiab] or Lymphocytos*[tiab] or Lymphohistiocytos*[tiab]	23,756
#6	#4 or #5	24,860
#7	Myelodysplastic Syndromes[MeSH Terms]	22,530
#8	Myelodysplasia*[tiab] or Myelodysplastic Syndrome*[tiab] or Dysmyelopoietic Syndrome*[tiab]	21,586
#9	#7 or #8	30,280
#10	Thrombocytopenia[MeSH Terms]	51,076
#11	Thrombocytopenia*[tiab] or Thrombopenia*[tiab]	56,253
#12	#10 or #11	81,913
#13	Transplantation[MeSH Terms]	549,697
#14	transplantation*[tiab] or transplant*[tiab] or graft*[tiab] or grafting[tiab]	762,272
#15	cell transplantation[MeSH Terms]	108,898
#16	Tissue Transplantation[MeSH Terms]	197,210
#17	Corneal Transplantation[MeSH Terms]	16,582
#18	Hand Transplantation[MeSH Terms]	454
#19	Vascularized Composite Allotransplantation[MeSH Terms]	1,293
#20	#13 or #14	927,936
#21	arm[tiab] or limb[tiab] or extremity[tiab]	324,808
#22	#20 and #21	19,234
#23	cornea*[tiab]	102,984
#24	#20 and #23	18,474
#25	Keratoplasty*[tiab]	12,584
#26	#24 or #25	23,104

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#27	tissue*[tiab]	2,027,998
#28	#20 and #27	128,762
#29	cell*[tiab]	5,676,404
#30	#20 and #29	307,638
#31	#15 or #16 or #17 or #18 or #19 or #22 or #26 or #28 or #30	530,427
#32	#3 and #6	407
#33	#3 and #6	61
#34	#3 and #9	39
#35	#3 and #12	75
#36	#3 and #31	591
#37	#33 or #34 or #35 or #36	715
#38	"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]))	1,658,684
#39	"systematic"[filter] OR "meta-analysis"[pt] OR "meta-analysis as topic"[mh] OR meta analy*[tw] OR metanaly*[tw] OR metaanaly*[tw] OR met analy*[tw] OR integrative research[tiab] OR integrative review*[tiab] OR integrative overview*[tiab] OR research integration*[tiab] OR research overview*[tiab] OR collaborative review*[tiab] OR collaborative overview*[tiab] OR "systematic review"[pt] OR "systematic reviews as topic"[mh] OR systematic review*[tiab] OR technology assessment*[tiab] OR technology overview*[tiab] OR technology appraisal*[tiab] OR "Technology Assessment, Biomedical"[mh] OR HTA[tiab] OR HTAs[tiab] OR comparative efficacy[tiab] OR comparative effectiveness[tiab] OR outcomes research[tiab] OR indirect comparison*[tiab] OR Bayesian comparison[tiab] OR ((indirect treatment[tiab] OR mixed-treatment[tiab]) AND comparison*[tiab]) OR Embase*[tiab] OR Cinahl*[tiab] OR systematic overview*[tiab] OR methodological overview*[tiab] OR methodologic overview*[tiab] OR methodological review*[tiab] OR methodologic review*[tiab] OR quantitative review*[tiab] OR quantitative overview*[tiab] OR quantitative syntheses*[tiab] OR pooled analy*[tiab] OR Cochrane[tiab] OR Medline[tiab] OR Pubmed[tiab] OR Medlars[tiab] OR handsearch*[tiab] OR hand search*[tiab] OR meta-regression*[tiab] OR metaregression*[tiab] OR data syntheses*[tiab] OR data extraction[tiab] OR data abstraction*[tiab] OR mantel haenszel[tiab] OR peto[tiab] OR der-simonian[tiab] OR dersimonian[tiab] OR fixed effect*[tiab] OR multiple treatment comparison[tiab] OR mixed treatment meta-analys*[tiab] OR umbrella review*[tiab] OR ((multiple paramet*[tiab]) AND (evidence synthesis[tiab])) OR ((multi-paramet*[tiab]) AND (evidence synthesis[tiab])) OR ((multiparameter*[tiab]) AND (evidence synthesis[tiab])) OR "Cochrane Database Syst Rev"[Journal] OR "health technology assessment winchester, england"[Journal] OR "Evid Rep Technol Assess (Full Rep)"[Journal] OR "Evid Rep Technol Assess (Summ)"[Journal] OR "Int J Technol Assess Health Care"[Journal] OR "GMS Health Technol Assess"[Journal] OR "Health Technol Assess (Rockv)"[Journal] OR "Health Technol Assess Rep"[Journal]	549,796
#40	#38 or #39	2,025,874
#41	#33 and #40	3
#42	#34 and #40	6
#43	#35 and #40	9
#44	#36 and #40	64
#45	#37 and #40	78

Tabela 15. Strategia wyszukiwania w bazie Embase cz. 1 (data ostatniego wyszukiwania: 04.03.2022 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	exp aplastic anemia/	46 470
#2	(aplasia or hypoplasia).ti,ab,kw.	13 334
#3	bone marrow.ti,ab,kw.	337 233
#4	2 and 3	3 325
#5	1 or 4	48 965
#6	exp large granular lymphocyte leukemia/	1 101

#7	T-Cell Large Granular Lymphocyte Leukemia.ab,kw,ti.	172
#8	6 or 7	1 166
#9	exp pure red cell anemia/	2 991
#10	pure red cell*.ti,ab,kw.	2 593
#11	2 and 10	2 464
#12	9 or 11	3 605
#13	exp macrophage activation syndrome/	3 049
#14	Macrophage Activation Syndrome*.ab,kw,ti.	2 487
#15	13 or 14	3 441
#16	exp cyclosporine/	21 309
#17	(Cyclosporin* or Neoral or CyA-NOF or Sandimmun* or OL 27-400 or OL 27400).ti,ab,kw.	71 680
#18	16 or 17	85 556
#19	5 and 18	3 425
#20	8 and 18	154
#21	12 and 18	451
#22	15 and 18	502
#23	19 or 20 or 21 or 22	4 168
#24	limit 19 to (human and (article-in-press status or embase status or in-process status) and (english or polish) and yr="2019 -Current")	678
#25	limit 20 to (human and (article-in-press status or embase status or in-process status) and (english or polish) and yr="2019 -Current")	35
#26	limit 21 to (human and (article-in-press status or embase status or in-process status) and (english or polish) and yr="2019 -Current")	93
#27	limit 22 to (human and (article-in-press status or embase status or in-process status) and (english or polish) and yr="2019 -Current")	155
#28	limit 23 to (human and (article-in-press status or embase status or in-process status) and (english or polish) and yr="2019 -Current")	885

Tabela 16. Strategia wyszukiwania w bazie Embase cz. 2 (data ostatniego wyszukiwania: 04.03.2022 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	exp cyclosporine/	21 310
#2	(Cyclosporin* or Neoral or CyA-NOF or Sandimmun* or OL 27-400or OL 27400).ti,ab,kw.	71 681
#3	1 or 2	85 557
#4	exp hemophagocytic syndrome/	11 245
#5	(Hematopoetic Syndrome* or Hemophagocytic Syndrome* or Histiocytos* or Reticulos* or Lymphohistiocytos* or Lymphocytos*).ab,kw,ti.	32 595
#6	4 or 5	36 947
#7	exp myelodysplastic syndrome/	50 956
#8	(Myelodysplasia* or Myelodysplastic Syndrome* or Dysmyelopoietic Syndrome*).ab,kw,ti.	37 566
#9	7 or 8	57 052
#10	exp thrombocytopenia/	202 629
#11	(Thrombocytopenia* or Thrombopenia*).ab,kw,ti.	95 320
#12	10 or 11	215 373
#13	exp cell transplantation/	195 256
#14	exp tissue transplantation/	545 152
#15	exp cornea transplantation/	11 570
#16	exp hand transplantation/	358

#17	exp vascularized composite allotransplantation/	1 582
#18	(arm or limb or extremity).ti,ab,kw.	464 251
#19	(transplantation or transplant* or graft*).ti,ab,kw.	1 057 099
#20	18 and 19	26 771
#21	cornea*.ti,ab,kw.	119 527
#22	20 and 21	75
#23	keratoplasty*.ti,ab,kw.	13 812
#24	22 or 23	13 870
#25	tissue*.ti,ab,kw.	2 539 803
#26	20 and 25	4 794
#27	cell*.ti,ab,kw.	6 957 545
#28	20 and 27	7 982
#29	13 or 14 or 15 or 16 or 17 or 20 or 24 or 26 or 28	562 271
#30	3 and 6	1 479
#31	3 and 9	1 846
#32	3 and 12	3 396
#33	3 and 29	11 702
#34	30 or 31 or 32 or 33	15 500
#35	limit 30 to (human and (article-in-press status or embase status or in-process status) and (english or polish) and yr="2019 -Current")	445
#36	limit 31 to (human and (article-in-press status or embase status or in-process status) and (english or polish) and yr="2019 -Current")	498
#37	limit 32 to (human and (article-in-press status or embase status or in-process status) and (english or polish) and yr="2019 -Current")	914
#38	limit 33 to (human and (article-in-press status or embase status or in-process status) and (english or polish) and yr="2019 -Current")	2 313
#39	limit 34 to (human and (article-in-press status or embase status or in-process status) and (english or polish) and yr="2019 -Current")	3 216
#40	(systematic review or meta-analysis).pt.	-
#41	meta-analysis/ or systematic review/ or systematic reviews as topic/ or meta-analysis as topic/ or "meta analysis (topic)"/ or "systematic review (topic)"/ or exp technology assessment, biomedical/ or network meta-analysis/	516 475
#42	((systematic* adj3 (review* or overview*)) or (methodologic* adj3 (review* or overview*))).ti,ab,kf,kw.	320 512
#43	((quantitative adj3 (review* or overview* or syntheses*) or (research adj3 (integrati* or overview*))).ti,ab,kf,kw.	15 800
#44	((integrative adj3 (review* or overview*)) or (collaborative adj3 (review* or overview*)) or (pool* adj3 analy*)).ti,ab,kf,kw.	47 543
#45	(data syntheses* or data extraction* or data abstraction*).ti,ab,kf,kw.	41 901
#46	(handsearch* or hand search*).ti,ab,kf,kw.	12 583
#47	(mantel haenszel or peto or der simonian or dersimonian or fixed effect* or latin square*).ti,ab,kf,kw.	41 580
#48	(met analy* or metanaly* or technology assessment* or HTA or HTAs or technology overview* or technology appraisal*).ti,ab,kf,kw.	17 707
#49	(meta regression* or metaregression*).ti,ab,kf,kw.	14 875
#50	(meta-analy* or metaanaly* or systematic review* or biomedical technology assessment* or bio-medical technology assessment*).mp,hw.	619 404
#51	(medline or cochrane or pubmed or medlars or embase or cinahl).ti,ab,hw.	374 188
#52	(cochrane or (health adj2 technology assessment) or evidence report).jw.	29 216



#53	(comparative adj3 (efficacy or effectiveness)).ti,ab,kf,kw.	22 959
#54	(outcomes research or relative effectiveness).ti,ab,kf,kw.	15 012
#55	((indirect or indirect treatment or mixed-treatment or bayesian) adj3 comparison*).ti,ab,kf,kw.	6 664
#56	(multi* adj3 treatment adj3 comparison*).ti,ab,kf,kw.	389
#57	(mixed adj3 treatment adj3 (meta-analy* or metaanaly*).ti,ab,kf,kw.	254
#58	umbrella review*.ti,ab,kf,kw.	943
#59	(multi* adj2 paramet* adj2 evidence adj2 synthesis).ti,ab,kf,kw.	26
#60	(multiparamet* adj2 evidence adj2 synthesis).ti,ab,kf,kw.	18
#61	(multi-paramet* adj2 evidence adj2 synthesis).ti,ab,kf,kw.	21
#62	or/40-61	846 695
#63	(Randomized Controlled Trial or Controlled Clinical Trial or Pragmatic Clinical Trial or Equivalence Trial or Clinical Trial, Phase III).pt.	-
#64	Randomized Controlled Trial/	698 692
#65	exp Randomized Controlled Trials as Topic/	221 673
#66	Randomized Controlled Trial (topic)/	221 578
#67	Controlled Clinical Trial/	465 122
#68	exp Controlled Clinical Trials as Topic/	230 169
#69	Controlled Clinical Trial (topic)/	12 228
#70	Randomization/	93 261
#71	Random Allocation/	89 442
#72	Double-Blind Method/	168 485
#73	Double Blind Procedure/	192 864
#74	Double-Blind Studies/	151 815
#75	Single-Blind Method/	43 397
#76	Single Blind Procedure/	45 401
#77	Single-Blind Studies/	45 401
#78	Placebos/	321 912
#79	Placebo/	377 665
#80	Control Groups/	109 825
#81	Control Group/	109 825
#82	(random* or sham or placebo*).ti,ab,hw,kf,kw.	2 306 353
#83	((singl* or doubl*) adj (blind* or dumm* or mask*).ti,ab,hw,kf,kw.	334 853
#84	((tripl* or trebl*) adj (blind* or dumm* or mask*).ti,ab,hw,kf,kw.	1 730
#85	(control* adj3 (study or studies or trial* or group*).ti,ab,kw,kf.	1 553 379
#86	(Nonrandom* or non random* or non-random* or quasi-random* or quasirandom*).ti,ab,hw,kf,kw.	62 954
#87	allocated.ti,ab,hw.	97 637
#88	((open label or open-label) adj5 (study or studies or trial*).ti,ab,hw,kf,kw.	75 755
#89	((equivalence or superiority or non-inferiority or noninferiority) adj3 (study or studies or trial*).ti,ab,hw,kf,kw.	15 260
#90	(pragmatic study or pragmatic studies).ti,ab,hw,kf,kw.	756
#91	((pragmatic or practical) adj3 trial*).ti,ab,hw,kf,kw.	7 092
#92	((quasiexperimental or quasi-experimental) adj3 (study or studies or trial*).ti,ab,hw,kf,kw.	16 126
#93	(phase adj3 (III or "3") adj3 (study or studies or trial*).ti,hw,kf,kw.	110 182
#94	or/63-93	3 423 751

#95	62 or 94	3 938 582
#96	35 and 95	36
#97	36 and 95	72
#98	37 and 95	141
#99	38 and 95	279
#100	39 and 95	424

Tabela 17. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane cz. 1 (data ostatniego wyszukiwania: 04.03.2022 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	MeSH descriptor: [Anemia, Aplastic] explode all trees	212
#2	(aplasia or hypoaplasia):ti,ab,kw	232
#3	bone marrow:ti,ab,kw	14 977
#4	#2 and #3	121
#5	#1 or #4	328
#6	MeSH descriptor: [Leukemia, Large Granular Lymphocytic] explode all trees	4
#7	(T-Cell Large Granular Lymphocyte Leukemia):ti,ab,kw	4
#8	#6 or #7	8
#9	MeSH descriptor: [Red-Cell Aplasia, Pure] explode all trees	5
#10	Pure red cell:ti,ab,kw	80
#11	#2 and #10	24
#12	#9 or #11	26
#13	MeSH descriptor: [Macrophage Activation Syndrome] explode all trees	7
#14	(Macrophage Activation Syndrome):ti,ab,kw	118
#15	#13 or #14	118
#16	MeSH descriptor: [Cyclosporins] explode all trees	3 238
#17	(Cyclosporin* or Neoral or CyA-NOF or Sandimmun* or OL 27 400 or OL 27400):ti,ab,kw	7 599
#18	#16 or #17	7 599
#19	#5 and #18 with Cochrane Library publication date from Mar 2019 to present	10
#20	#8 and #18 with Cochrane Library publication date from Mar 2019 to present	1
#21	#12 and #18 with Cochrane Library publication date from Mar 2019 to present	1
#22	#15 and #18 with Cochrane Library publication date from Mar 2019 to present	4
#23	#19 or #20 or #21 or #22	15

Tabela 18. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane cz. 2 (data ostatniego wyszukiwania: 04.03.2022 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	MeSH descriptor: [Cyclosporins] explode all trees	3 238
#2	(Cyclosporin* or Neoral or CyA-NOF or Sandimmun* or OL 27 400 or OL 27400):ti,ab,kw	7 599
#3	#1 or #2	7 599
#4	MeSH descriptor: [Lymphohistiocytosis, Hemophagocytic] explode all trees	8
#5	(Hematopoetic Syndrome* or Histiocytos* or Reticulos* or Lymphohistiocytos* or Lymphocytos* or Lymphohistiocytos*):ti,ab,kw	390
#6	#4 or #5	390
#7	MeSH descriptor: [Myelodysplastic Syndromes] explode all trees	748
#8	(Myelodysplasia* or Myelodysplastic Syndrome* or Dysmyelopoietic Syndrome*):ti,ab,kw	2 550

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#9	#7 or #8	2 612
#10	MeSH descriptor: [Thrombocytopenia] explode all trees	1 346
#11	(Thrombocytopenia* or Thrombopenia*):ti,ab,kw	10 697
#12	#10 or #11	10 900
#13	MeSH descriptor: [Transplantation] explode all trees	12 391
#14	(transplantation* or transplant* or graft* or grafting):ti,ab,kw	59 528
#15	#13 or #14	60 021
#16	MeSH descriptor: [Bone Marrow Transplantation] explode all trees	1 396
#17	MeSH descriptor: [Corneal Transplantation] explode all trees	319
#18	MeSH descriptor: [Tissue Transplantation] explode all trees	4 519
#19	bone marrow:ti,ab,kw	14 977
#20	#15 and #19	5 899
#21	tissue:ti,ab,kw	105 879
#22	#15 and #21	9 575
#23	cornea*:ti,ab,kw	9 515
#24	#15 and #23	988
#25	limb*:ti,ab,kw	29 861
#26	#15 and #25	1 321
#27	cell*:ti,ab,kw	156 777
#28	#15 and #27	17 850
#29	#16 or #17 or #18 or #20 or #22 or #24 or #26 or #28	28 907
#30	#3 and #6 with Cochrane Library publication date from Mar 2019 to present	4
#31	#3 and #9 with Cochrane Library publication date from Mar 2019 to present	39
#32	#3 and #12 with Cochrane Library publication date from Mar 2019 to present	44
#33	#3 and #29 with Cochrane Library publication date from Mar 2019 to present	354
#34	#30 or #31 or #32 or #33 with Cochrane Library publication date from Mar 2019 to present	392