



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji  
Wydział Oceny Technologii Medycznych

**Cyklosporyna**  
**we wskazaniach:**  
**choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL;**  
**zespół Alporta z białkomoczem u dzieci do 18 roku życia;**  
**anemia aplastyczna u dzieci do 18 roku życia;**  
**nieswoiste zapalenie jelit u dzieci do 18 roku życia**

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

Nr: OT.422.1.35.2024

(aneks do opracowania nr OT.4321.10.2021)

Data ukończenia: 28.08.2024 r.

## KARTA NIEJAWNOŚCI

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

**Zakres wyłączenia jawności:** dane objęte oświadczeniem (nie dotyczy) o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz.902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233), art 35 ust. 4a - 4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (z. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.)<sup>1)</sup> i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (z. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.)<sup>2)</sup>.

**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 (nie dotyczy) o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz.902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233) i, art. 35 ust. 4a - 4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (z. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.)<sup>1)</sup> i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (z. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.)<sup>2)</sup>.

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

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

Dane zakreślone **kolorem szarym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorców (nie dotyczy).

**Zakres wyłączenia jawności:** dane objęte oświadczeniem (nie dotyczy) o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz.902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233) i, art. 35 ust. 4a - 4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (z. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.)<sup>1)</sup> i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (z. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.)<sup>2)</sup>.

**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 2022 r., poz. 902) w zw. z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE (ogólne rozporządzenie o ochronie danych) (Dz. U. UE.L. z 2016 r.119.1).

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

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

## Wykaz wybranych skrótów

<b>AA</b>	Anemia aplastyczna
<b>Agencja / AOTMiT</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
<b>AIH</b>	Autoimmunologiczne zapalenie wątroby, ang. <i>autoimmune hepatitis</i>
<b>APASL</b>	ang. <i>Asian Pacific Association for the Study of the Liver</i>
<b>ASC</b>	Ostre, ciężkie zapalenie jelita grubego, ang. <i>acute severe colitis</i>
<b>ASUC</b>	Ostre, ciężkie wrzodziejące zapalenie jelita grubego, ang. <i>acute severe ulcerative colitis</i>
<b>ATG</b>	Globulina antytymocytarna, ang. <i>anti-thymocyte globulin</i>
<b>CD</b>	Cena detaliczna
<b>CHB</b>	Cena hurtowa brutto
<b>ChPL</b>	Charakterystyka Produktu Leczniczego
<b>CR</b>	Całkowita odpowiedź na leczenie, ang. <i>complete response</i>
<b>CsA</b>	Cyklosporyna
<b>EADV</b>	ang. <i>European Academy of Dermatology and Venereology</i>
<b>ERS</b>	ang. <i>European Respiratory Society</i>
<b>GDEDIIB</b>	ang. <i>Brazilian Organization for Crohn's Disease and Colitis</i>
<b>GKS</b>	Glikokortykosteroidy
<b>HLA</b>	Antygeny leukocytów ludzkich, ang. <i>human leukocyte antigen</i>
<b>HSCT</b>	Transplantacja hematopoetycznych komórek macierzystych, ang. <i>hematopoietic stem-cell transplantation</i>
<b>IAP</b>	ang. <i>Indian Academy of Pediatrics</i>
<b>IgA</b>	Immunoglobulina A
<b>ILD</b>	Śródmiąższowa choroba płuc, ang. <i>interstitial lung disease</i>
<b>ITP</b>	Małopłytkowość immunologiczna, ang. <i>immune thrombocytopenia</i>
<b>KASL</b>	ang. <i>Korean Association for the Study of the Liver</i>
<b>KSHAAWP</b>	ang. <i>Korean Society of Hematology Aplastic Anemia Working Party</i>
<b>MMF</b>	Mykofenolan mofetylu
<b>MTX</b>	Metotreksat
<b>MZ</b>	Ministerstwo Zdrowia
<b>NAPAAC</b>	ang. <i>North American Pediatric Aplastic Anemia Consortium</i>
<b>NSAA</b>	nieciężka anemia aplastyczna, ang. <i>non-severe aplastic anemia</i>
<b>PAH</b>	Tętnicze nadciśnienie płucne, ang. <i>pulmonary arterial hypertension</i>
<b>PR</b>	Częściowa odpowiedź na leczenie, ang. <i>partial response</i>
<b>PTD</b>	Polskie Towarzystwo Dermatologiczne
<b>RCT</b>	Badanie randomizowane z grupą kontrolną ang. <i>randomized controlled trial</i>
<b>SARD</b>	Układowa autoimmunologiczna choroba reumatyczna, ang. <i>systemic autoimmune rheumatic disease</i>
<b>Treg</b>	Limfocyty T regulatorowe
<b>TSIBD</b>	ang. <i>Taiwan Society of Inflammatory Bowel Disease</i>
<b>UCZ</b>	Urzędowa cena zbytu

<b>Ustawa o refundacji</b>	Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. z 2024 r., poz. 930)
<b>Ustawa o świadczeniach</b>	Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2024 r. poz. 146)
<b>WDŚ</b>	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
<b>WLF</b>	Wysokość limitu finansowania

## Spis treści

<b>Wykaz wybranych skrótów .....</b>	<b>3</b>
<b>Spis treści .....</b>	<b>5</b>
<b>1. Podstawowe informacje o zleceniu .....</b>	<b>6</b>
<b>2. Przedmiot i historia zlecenia .....</b>	<b>7</b>
2.1. Korespondencja w sprawie .....	7
<b>3. Rekomendacje kliniczne .....</b>	<b>9</b>
<b>4. Wskazanie dowodów naukowych .....</b>	<b>13</b>
4.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych .....	13
4.1.1. Opis badań włączonych do analizy.....	14
4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa .....	15
4.3. Omówienie wyników badań oraz ograniczenia analizy klinicznej .....	20
<b>5. Źródła.....</b>	<b>22</b>
<b>6. Załączniki.....</b>	<b>23</b>
6.1. Wykaz leków zawierających ocenianą substancję czynną finansowanych ze środków publicznych w ramach ocenianego wskazania .....	23
6.2. Strategia wyszukiwania publikacji .....	23
6.2.1. Zespół Alporta z białkomoczem u dzieci do 18 r. ż. ....	23
6.2.2. Anemia aplastyczna u dzieci do 18 r.ż. ....	24
6.2.3. Nieswoiste zapalenie jelit u dzieci do 18 r.ż. ....	25
6.2.4. Choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL.....	26
6.2.4.1. Autoimmunologiczne zapalenie wątroby .....	26
6.2.4.2. Przewlekła zapalna poliradikuloneuropatia demielinizacyjna .....	27
6.2.4.3. Zapalenie skórno-mięśniowe .....	28
6.2.4.4. Cukrzyca typu 1 .....	28
6.2.4.5. Zapalenie naczyń związane z IgA (dawniej: choroba Schönleina-Henocha) ....	29
6.2.4.6. Nefropatia IgA .....	30
6.2.4.7. Myasthenia Gravis .....	31
6.2.4.8. Wieloogniskowa neuropatia ruchowa .....	32
6.2.4.9. Łuszczycowe zapalenie stawów .....	32
6.2.4.10. Pierwotna marskość żółciowa wątroby .....	33
6.2.4.11. Zapalenie wielomięśniowe .....	34
6.2.4.12. Sarkoidoza płucna .....	34
6.2.4.13. Pęcherzyca liściasta i pęcherzyca zwykła .....	35
6.2.4.14. Choroby reumatyczne.....	36
6.2.4.15. Twardzina układowa .....	38
6.2.4.16. Toczeń rumieniowaty układowy .....	39

## 1. Podstawowe informacje o zleceniu

---

Data wpłynięcia zlecenia do AOTMiT  
i znak pisma zlecającego

06.02.2024  
PLR2.4506.13.2023.2.JW/  
23.07.2024  
PLR2.4506.11.2024.1.JW

---

Pełna nazwa świadczenia opieki zdrowotnej (z pisma zlecającego):

ciclosporinum – choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL; zespół Alporta z białkomoczem u dzieci do 18 roku życia; anemia aplastyczna u dzieci do 18 roku życia; nieswoiste zapalenie jelit u dzieci do 18 roku życia;

---

Typ zlecenia: art. 31 n pkt 5 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej (Dz. U. z 2024 r. poz. 146) realizacja innych zadań zleconych przez ministra właściwego do spraw zdrowia

- zlecenie Ministra Zdrowia złożone z urzędu
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek stowarzyszenia będącego zgodnie z postanowieniami statutu towarzystwem naukowym o zasięgu krajowym – za pośrednictwem konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek stowarzyszenia lub fundacji, których celem statutowym jest ochrona praw pacjenta – za pośrednictwem konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej
- 

Oceniana technologia medyczna:

- ciclosporinum
-

## 2. Przedmiot i historia zlecenia

### 2.1. Korespondencja w sprawie

W związku z art. 40 pkt. 4 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. z 2024 r., poz. 930) niniejsze opracowanie stanowi aneks do opracowania nr: OT.4221.10.2021. Na podstawie ww. opracowania wydano Opinię Rady Przejrzystości nr 141/2021 (z dnia 4 października 2021 r.) w sprawie refundacji leków zawierających substancję czynną ciclosporinum w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego.

Produkty lecznicze zawierające substancję czynną ciclosporinum były oceniane w ww. wskazaniach czterokrotnie, tj. w latach 2013, 2016, 2018 i 2021.

W 2013 roku Rada Przejrzystości wydała dwie pozytywne opinie: nr 356/2013 z dnia 10.12.2013 w sprawie zasadności dalszego finansowania produktów leczniczych zawierających substancję czynną ciclosporinum we wskazaniach:

1. Choroby autoimmunizacyjne;
2. Zespół Alporta z białkomoczem, nefropatia toczniowa, anemia aplastyczna oraz nieswoiste zapalenia jelit – u dzieci do 18 roku życia;
3. Aplazja lub hipoplazja szpiku kostnego;
4. LGL Leukemia (białaczka z dużych granularnych limfocytów T; Large granular lymphocytic leukemia);
5. PRCA (wybiórcza aplazja układu czerwonych krwinek; pure red cell aplasia);
6. Zespół aktywacji makrofagów (MAS);
7. Zespół hemofagocytowy (HLH);
8. Małopłytkowości odporne na leczenie;
9. Paliatywne leczenie zespołów mielodysplastycznych (MDS);
10. Stan po przeszczepie kośćczyny, rogówki, tkanek lub komórek;

oraz opinię nr 391/2013 z dnia 30.12.2013 w sprawie zasadności dalszego finansowania produktów leczniczych zawierających substancję czynną ciclosporinum we wskazaniach:

1. Choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL;
2. Zespół Alporta z białkomoczem, nefropatia toczniowa, anemia aplastyczna oraz nieswoiste zapalenia jelit - u dzieci do 18 roku życia;"

W 2016 roku Rada Przejrzystości wydała pozytywną opinię nr 20/2016 z dnia 25.01.2016 r. dotyczącą finansowania produktów leczniczych zawierających substancję czynną ciclosporinum we wskazaniu: choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL; zespół Alporta z białkomoczem u dzieci do 18 roku życia; anemia aplastyczna u dzieci do 18 roku życia; nieswoiste zapalenie jelit u dzieci do 18 roku życia.

W 2018 roku pozytywna opinia Rady Przejrzystości została podtrzymana (opinia nr 338/2018 z dnia 20.12.2018 r.) dla produktów zawierających ciclosporinum we wskazaniach: choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL; anemia aplastyczna u dzieci do 18 roku życia; nieswoiste zapalenie jelit u dzieci do 18 roku życia. Jednocześnie Rada Przejrzystości uznała za niezasadną kontynuację refundacji produktów leczniczych, zawierających substancję czynną ciclosporinum we wskazaniu innym niż ujęte w charakterystyce produktu leczniczego, tj.: zespół Alporta z białkomoczem u dzieci do 18 roku życia.

W 2021 roku Rada Przejrzystości opinią nr 141/2021 z dnia 4.10.2021 r. uznała za zasadną kontynuację refundacji produktów leczniczych, zawierających substancję czynną ciclosporinum we wskazaniu: choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL; zespół Alporta z białkomoczem u dzieci do 18 roku życia; anemia aplastyczna u dzieci do 18 roku życia; nieswoiste zapalenie jelit u dzieci do 18 roku życia.

Szczegółowy wykaz leków zawierających ocenianą substancję finansowanych ze środków publicznych w ramach ocenianego wskazania znajduje się w rozdziale 6.1.

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

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



### 3. Rekomendacje kliniczne

W dniu 13.08.2024 r. przeprowadzono wyszukiwanie, którego celem było zaktualizowanie informacji o wytycznych praktyki klinicznej, opisanych w opracowaniu AOTMiT z 2021 roku.

Przeszukano następujące źródła:

W celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej opublikowanych od 2021 roku przeszukano następujące źródła:

- Guidelines International Network (<http://www.g-i-n.net/>);
- National Guideline Clearinghouse ([www.guideline.gov](http://www.guideline.gov/));
- Turning Research into Practice – TRIP ([https://www.tripdatabase.com](https://www.tripdatabase.com/));
- UpToDate (<https://www.uptodate.com/home>);
- DynaMed Plus ([http://www.dynamed.com](http://www.dynamed.com/));
- National Institute for Health and Care Excellence (<http://guidance.nice.org.uk/CG>);
- strony polskich i zagranicznych towarzystw naukowych, obejmujących swoją działalnością wnioskowane wskazania (Polskie Towarzystwo Gastroenterologii, Hepatologii i Żywienia Dzieci; Polskie Towarzystwo Pediatryczne itp.).

Dodatkowo przeprowadzono niesystematyczne wyszukiwanie przy użyciu wyszukiwarki internetowej z zastosowaniem słów kluczowych: nieswoiste zapalenie jelit inne niż o podłożu autoimmunizacyjnym (inflammatory bowel disease, pediatric bowel disease, Crohn disease), zespół Alporta (Alport syndrome, proteinuria, pediatric renal disease), anemia aplastyczna (aplastic anemia, pediatric bone marrow disease), choroby autoimmunizacyjne (autoimmune disease, immunosuppression)

W ramach wyszukiwania nie zidentyfikowano nowych wytycznych w zakresie następujących wskazań:

**Tabela 1. Przegląd wytycznych praktyki klinicznej dotyczących nieswoistego zapalenia jelit u dzieci do 18 r.ż.**

Organizacja, rok (kraj/region)	Opis zaleceń klinicznych
<b>GEDIB 2022 (Brazylia)</b>	<p><b>Metodologia:</b> przegląd systematyczny z konsensusem ekspertów.</p> <p><b>Rekomendacje:</b>  <u>Ostre, ciężkie zapalenie jelita grubego <i>Acute Severe Colitis (ASC)</i></u>            W wybranych przypadkach ASC w przebiegu aktywnego rzutu kiedy jest potrzeba użycia terapii trzeciej linii, sugeruje się użycie inhibitorów kalcyneuryny (takrolimus lub <b>cyklosporyna</b>). Zgodność: 83,3%.</p> <p>Organizacja zaleca odstawienie <b>cyklosporyny</b> lub takrolimusu (jeżeli leczenie nimi zostało rozpoczęte) i użycie tiopuryn lub innych leków podtrzymujących (takich jak wedolizumab) w celu ograniczenia działań niepożądanych.</p>
<b>TSIBD 2024 (Tajwan)</b>	<p><b>Metodologia:</b> konsensus ekspertów.</p> <p><b>Rekomendacje:</b>  <u>Ostre, ciężkie wrzodziejące zapalenie jelita grubego <i>Acute Severe Ulcerative Colitis (ASUC)</i></u>            Leczenie drugiej linii w przebiegu ASUC, po tym gdy zawiedzie leczenie glikokortykosteroidami podanymi dożylnie, może być prowadzone z wykorzystaniem infiksymbu, inhibitorów kalcyneuryny (takrolimus, <b>cyklosporyna</b>) lub kolektomii awaryjnej.</p>

**Tabela 2. Przegląd wytycznych praktyki klinicznej dotyczących anemii aplastycznej u dzieci do 18 r.ż.**

Organizacja, rok (kraj/region)	Opis zaleceń klinicznych
<b>EBMT Handbook 2024 (Europa)</b>	<p>Niniejsze zaktualizowane wytyczne dotyczące <b>cyklosporyny</b> nie zmieniły się względem EBMT Handbook 2019, które zostało opisane w poprzednim raporcie (OT.4221.10.2021).</p> <p><u>Leczenie ciężkiej anemii aplastycznej.</u></p> <p>I linia: Wybór leczenia pierwszego rzutu zależy od wieku pacjenta i dostępności dawcy (rodzeństwa) ze zgodnością HLA (antygeny leukocytów ludzkich). Standardowe leczenie pierwszego rzutu dla nowo zdiagnozowanego pacjenta z ciężką anemią aplastyczną to HSCT od</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Opis zaleceń klinicznych																						
	<p>spokrewnionego dawcy lub terapia immunosupresyjna z zastosowaniem kombinacji hATG i <b>cyklosporyny</b>.</p> <p>Siła zaleceń: brak informacji</p>																						
<p><b>NAPAAC 2024 (Ameryka Północna)</b></p>	<p>Zalecenia dot. leczenia nowo zdiagnozowanej ciężkiej anemii aplastycznej u dzieci.</p> <p><b>Metodologia:</b> przegląd systematyczny z konsensusem ekspertów.</p> <p><b>Rekomendacje:</b></p> <p>Jako leczenie pierwszego rzutu towarzystwo zaleca terapię immunosupresyjną z wykorzystaniem hATG w połączeniu z <b>cyklosporyną</b> (1A).</p> <p>Zaleca się rozpoczęcie podawania <b>cyklosporyny</b> w pierwszym dniu od podania ATG (1B).</p> <p>Towarzystwo zaleca, aby docelowy poziom <b>cyklosporyny</b> wynosił 200-350 ng/ml. W tym celu należy monitorować stężenie kreatyniny i bilirubiny w surowicy oraz dostosowywać dawkę i docelowy poziom cyklosporyny w oparciu o odpowiedź na leczenie i toksyczność (1C).</p> <p>W przypadku pacjentów nietolerujących <b>cyklosporyny</b>, jako alternatywę leczenia wskazuje się takrolimus (2C).</p> <p>W przypadku pacjentów, którzy tolerują zmniejszanie dawki <b>cyklosporyny</b>, zaleca się zmniejszanie dawki dziennej w tempie 5-15% miesięcznie, przy czym należy zaznaczyć, że niektórzy pacjenci wymagają wolniejszego tempa zmniejszania dawki (zmniejszanie dawki powinno być oparte o bieżące wyniki morfologii oraz odpowiedzi i toksyczności <b>cyklosporyny</b>) (1C).</p> <table border="1" data-bbox="411 882 1445 1429"> <thead> <tr> <th data-bbox="411 882 646 927">Stopień zaleceń</th> <th data-bbox="646 882 1445 927">Definicja</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="411 927 646 972">1A</td> <td data-bbox="646 927 1445 972">Silna rekomendacja, dowody wysokiej jakości</td> </tr> <tr> <td data-bbox="411 972 646 1016">1B</td> <td data-bbox="646 972 1445 1016">Silna rekomendacja, dowody umiarkowanej jakości</td> </tr> <tr> <td data-bbox="411 1016 646 1061">1C</td> <td data-bbox="646 1016 1445 1061">Silna rekomendacja, dowody niskiej jakości</td> </tr> <tr> <td data-bbox="411 1061 646 1106">2A</td> <td data-bbox="646 1061 1445 1106">Słaba rekomendacja, dowody wysokiej jakości</td> </tr> <tr> <td data-bbox="411 1106 646 1151">2B</td> <td data-bbox="646 1106 1445 1151">Silna rekomendacja, dowody umiarkowanej jakości</td> </tr> <tr> <td data-bbox="411 1151 646 1196">2C</td> <td data-bbox="646 1151 1445 1196">Silna rekomendacja, dowody niskiej jakości</td> </tr> <tr> <th colspan="2" data-bbox="411 1196 1445 1240">Jakość dowodów</th> </tr> <tr> <td data-bbox="411 1240 646 1285">Wysoka</td> <td data-bbox="646 1240 1445 1285">Dobrze zaprojektowane RCT</td> </tr> <tr> <td data-bbox="411 1285 646 1352">Umiarkowana</td> <td data-bbox="646 1285 1445 1352">RCT z ograniczeniami; duże lub dobrze zaprojektowane badania obserwacyjne</td> </tr> <tr> <td data-bbox="411 1352 646 1429">Niska</td> <td data-bbox="646 1352 1445 1429">Niewielka liczba lub małe badanie obserwacyjne; opisy przypadków; opinie ekspertów</td> </tr> </tbody> </table>	Stopień zaleceń	Definicja	1A	Silna rekomendacja, dowody wysokiej jakości	1B	Silna rekomendacja, dowody umiarkowanej jakości	1C	Silna rekomendacja, dowody niskiej jakości	2A	Słaba rekomendacja, dowody wysokiej jakości	2B	Silna rekomendacja, dowody umiarkowanej jakości	2C	Silna rekomendacja, dowody niskiej jakości	Jakość dowodów		Wysoka	Dobrze zaprojektowane RCT	Umiarkowana	RCT z ograniczeniami; duże lub dobrze zaprojektowane badania obserwacyjne	Niska	Niewielka liczba lub małe badanie obserwacyjne; opisy przypadków; opinie ekspertów
Stopień zaleceń	Definicja																						
1A	Silna rekomendacja, dowody wysokiej jakości																						
1B	Silna rekomendacja, dowody umiarkowanej jakości																						
1C	Silna rekomendacja, dowody niskiej jakości																						
2A	Słaba rekomendacja, dowody wysokiej jakości																						
2B	Silna rekomendacja, dowody umiarkowanej jakości																						
2C	Silna rekomendacja, dowody niskiej jakości																						
Jakość dowodów																							
Wysoka	Dobrze zaprojektowane RCT																						
Umiarkowana	RCT z ograniczeniami; duże lub dobrze zaprojektowane badania obserwacyjne																						
Niska	Niewielka liczba lub małe badanie obserwacyjne; opisy przypadków; opinie ekspertów																						
<p><b>IAP 2022 (Indie)</b></p>	<p><b>Metodologia:</b> konsensus ekspertów.</p> <p><b>Rekomendacje:</b></p> <p>Terapia immunosupresyjna po przeszczepie szpiku kostnego</p> <p>Organizacja zaleca zastosowanie dwóch leków w terapii immunosupresyjnej po przeszczepie szpiku kostnego, <b>cyklosporyny</b> przez okres co najmniej 9 miesięcy i metotreksatu w krótkim okresie.</p> <p>Początkowa, zalecana dawka <b>cyklosporyny</b> wynosi 3-5 mg/kg/d podawana dwa razy dziennie.</p> <p>Docelowe stężenie <b>cyklosporyny</b> we krwi powinno mieścić się w przedziale 150-200 µg/L.</p> <p>Po 9 miesiącach terapii, dawka powinna być stopniowo obniżana, aż do odstawienia leku w ciągu następujących 3 miesięcy.</p> <p><u>Terapia immunosupresyjna u osób z łagodną anemią aplastyczną, którzy otrzymują transfuzje krwinek i/lub płytek krwi i nie ma pasującego dawcy oraz osoby z poważną postacią choroby w przypadku braku dawcy ze zgodnością HLA lub braku możliwości przeszczepu komórek macierzystych.</u></p> <p>Organizacja rekomenduje zastosowanie doustnej połączonej z dużymi dawkami ATG (ang. <i>anti-thymocyte globulin</i>) jako terapii pierwszego rzutu <b>cyklosporyny</b> leczenia immunosupresyjnego w wyżej wymienionych przypadkach.</p>																						

Organizacja, rok (kraj/region)	Opis zaleceń klinicznych
	<p>Leczenie <b>cyklosporyną</b> powinno się zacząć pierwszego dnia terapii immunosupresyjnej lub po zakończonym leczeniu glikokortykosterydami w dawce 5 mg/kg/d. Optymalne stężenie leku we krwi powinno mieścić się w przedziale 150-200 ng/mL.</p> <p>Podczas terapii <b>cyklosporyną</b> rekomendowane jest monitorowanie funkcji nerek i dostosowywanie dawki, aby osiągnąć zamierzone stężenie we krwi.</p> <p>Zaburzenia funkcji nerek (ponad 1,5-krotność wartości wyjściowych) mogą wymagać tymczasowego zaprzestania stosowania <b>cyklosporyny</b> z późniejszym ponownym włączeniem jej w niższych dawkach.</p> <p>Należy rozważyć zaprzestanie leczenia w przypadku niedokrwistości mikroangiopatycznej i zespołu odwracalnej tylnej encefalopatii.</p> <p>Należy unikać jednoczesnego stosowania razem z innymi środkami nefrotoksycznymi.</p> <p>Istnieje duże ryzyko nawrotu przy szybkim odstawieniu <b>cyklosporyny</b>. Organizacja zaleca leczenie przez przynajmniej 12 miesięcy, a następnie powolne zmniejszanie dawki przez okres od 6 do 12 miesięcy.</p> <p>Podczas leczenia CsA powinno się regularnie monitorować ciśnienie krwi oraz funkcje nerek i wątroby.</p> <p>W przypadku potrzeby powtórzenia terapii immunosupresyjnej organizacja zaleca minimum 6 miesięczny odstęp od zakończenia pierwszej. W tym przypadku zaleca się zastosowanie małej dawki ATG w połączeniu z <b>cyklosporyną</b>.</p> <p>Organizacja nie zaleca stosowania monoterapii <b>cyklosporyną</b> u pacjentów z AA.</p> <p>W przypadku gdy przeszczep komórek macierzystych lub terapia ATG nie jest możliwa w początkowym okresie terapii AA, <b>cyklosporyna</b> razem z hormonami androgenowymi lub sama, może zostać zastosowana (odpowieź u około 20-30% pacjentów).</p>

Tabela 3. Przegląd wytycznych praktyki klinicznej dotyczących chorób autoimmunizacyjnych innych niż określone w ChPL

Organizacja, rok (kraj/region)	Opis zaleceń klinicznych
<b>Zapalenie skórno-mięśniowe</b>	
PTD 2021 (Polska)	<p>Wytyczne Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego w zakresie diagnostyki i leczenia zapalenia skórno-mięśniowego.</p> <p>Poniżej przedstawiono informacje odnoszące się do zastosowania <b>cyklosporyny</b> w ww. wskazaniu., zarówno u dzieci, jak i dorosłych.</p> <p>Eksperti powołują się na pojedyncze badania dot. skuteczności <b>cyklosporyny</b> u chorych z miopatiami zapalnymi, które były odporne na terapię skojarzoną glikokortykosteroidami (GKS) z innymi lekami immunosupresyjnymi, <b>zwłaszcza u dzieci</b>. Wskazano także, że <b>cyklosporyna</b> podawana w dużych dawkach (5-7,5 mg/kg m.c./dobę) może hamować progresję śródmiąższowej choroby płuc (ILD) w przebiegu miopatii zapalnych.</p> <p>Ze względu na stosunkowo dużą częstość występowania działań niepożądanych i mniejszą skuteczność niż azatiopryny (AZA) lub metotreksatu (MTX), <b>cyklosporyna powinna być stosowana dopiero w przypadkach niepowodzenia terapii innymi lekami immunosupresyjnymi</b>.</p> <p>Siła zaleceń: brak informacji.</p>
<b>Sarkoidoza</b>	
ERS 2021 (Europa)	<p><b>Metodologia:</b> przegląd systematyczny z konsensusem ekspertów.</p> <p><b>Rekomendacje:</b></p> <p>Nie jest możliwe postawienie żadnej rekomendacji odnośnie stosowania <b>cyklosporyny A</b>, golimumabu czy ustekinumabu w przypadku sarkoidozy z racji na brak różnicy między placebo a tymi lekami w badaniach RCT. Leki te powinny zostać wzięte pod uwagę indywidualnie, w odosobnionych przypadkach.</p>
<b>Pemfigoid pęcherzowy</b>	
EADV 2022 (Europa)	<p><b>Metodologia:</b> przegląd systematyczny z konsensusem ekspertów.</p> <p><b>Rekomendacje:</b></p> <p><b>Cyklosporyna</b> (w dawce 3-5 mg/kg/dobę) – z racji na obecny brak dowodów w zakresie jej skuteczności i dostępne dane nt. bezpieczeństwa (włączając w to ryzyko nefrotoksyczności,</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Opis zaleceń klinicznych
	wysokiego ciśnienia krwi i neurotoksyczności) w leczeniu pemfigoidu pęcherzowego, <b>cyklosporyna</b> nie jest zalecana.
<b>Małopłytkowość immunologiczna</b>	
<b>KSHAAWP 2022 (Korea)</b>	<p><b>Metodologia:</b> konsensus ekspertów.</p> <p><b>Rekomendacje:</b>  <u>Małopłytkowość immunologiczna immune thrombocytopenia (ITP)</u>  Organizacja wspomina o możliwości leczenia z użyciem <b>cyklosporyny</b> dorosłych z ITP w dawce 3-6 mg/kg/d, z dawką maksymalną 200 mg/d. Z powodów poważnych działań niepożądanych odradza się stosowanie u kobiet w ciąży i karmiących piersią.</p>
<b>Autoimmunologiczne zapalenie wątroby</b>	
<b>APASL 2021 (Azja)</b>	<p><b>Metodologia:</b> konsensus ekspertów.</p> <p><b>Rekomendacje:</b>  <u>Autoimmunologiczne zapalenie wątroby autoimmune hepatitis (AIH)</u>  Organizacja wymienia <b>cyklosporynę</b> jako jeden z leków w terapii alternatywnej AIH (gdy nie ma poprawy podczas terapii standardowej rekomendowanej). Pomimo odnalezienia kilku obiecujących wyników badań, organizacja uznała, że nie ma wystarczająco dużo jakościowych i ilościowych danych, aby rekomendować stosowanie <b>cyklosporyny</b> w leczeniu AIH.</p>
<b>KASL 2023 (Korea)</b>	<p><b>Metodologia:</b> przegląd systematyczny z konsensusem ekspertów.</p> <p><b>Rekomendacje:</b>  <u>Autoimmunologiczne zapalenie wątroby autoimmune hepatitis (AIH)</u>  Towarzystwo zaleca stosowanie MMF lub takrolimusu w drugiej linii terapii AIH (C1), można również zastosować <b>cyklosporynę</b>, 6-MP i 6-TG (C2).  <b>Cyklosporyna</b> może być zastosowana w połączeniu z glikokortykosteroidami jako druga linia terapii AIH, w dawce 2-3 mg/kg/d. Jednakże organizacja zwraca uwagę na brak dostatecznych dowodów użycia cyklosporyny w tym wskazaniu.  W terapii drugiej linii u dzieci z AIH organizacja zaleca stosowanie MMF (C1), <b>cyklosporyny</b> (B2) lub takrolimusu (C2), u tych pacjentów, którzy nie wykazali poprawy bądź była ona niewielka lub źle tolerują leczenie lekami z pierwszej linii.  Siła rekomendacji według przyjętych kryteriów przez organizację:  1. silna rekomendacja,  2. słaba rekomendacja.  Jakość dowodów według przyjętej skali:  A. Wysoka jakości (RCT bez poważnych uchybień).  B. Średnia jakości (RCT o niskiej jakości, badania obserwacyjne z istotnymi wynikami).  C. Niska jakości (badania obserwacyjne bez istotnych wyników lub z poważnymi ograniczeniami).</p>

## 4. Wskazanie dowodów naukowych

### 4.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych

W Agencji przeprowadzono aktualizację przeglądu systematycznego z 2021 roku w celu odnalezienia dowodów naukowych dotyczących skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania preparatów zawierających ciclosporinum w analizowanych wskazaniach.

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniach 13-14.08.2024 r. w bazach medycznych Medline (via PubMed) oraz Cochrane Library. Jako datę odcięcia przyjęto wrzesień 2021 r., tj. wyszukiwano badania opublikowane po dacie wyszukiwania przeprowadzonego w opracowaniu OT.4221.10.2021.

Poniżej przedstawiono kryteria włączenia badań do niniejszej analizy:

Element PICOS	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
<b>Populacja</b>	Pacjenci do 18 r.ż. ze zdiagnozowanym: <ul style="list-style-type: none"> <li>• zespołem Alporta z białkomoczem,</li> <li>• anemią aplastyczną,</li> <li>• nieswoistym zapaleniem jelit.</li> </ul> Pacjenci z chorobą autoimmunizacyjną, obejmującą: <ul style="list-style-type: none"> <li>• autoimmunologiczne zapalenie wątroby,</li> <li>• przewlekłą zapalną poliradikuloneuropatię demielinizacyjną,</li> <li>• zapalenie skórno-mięśniowe,</li> <li>• cukrzycę typu 1,</li> <li>• zapalenie naczyń związane z IgA,</li> <li>• nefropatię IgA,</li> <li>• Myasthenia Gravis,</li> <li>• wielogniskową neuropatię ruchową,</li> <li>• łuszczycowe zapalenie stawów,</li> <li>• pierwotną marskość żółciową wątroby,</li> <li>• zapalenie wielomięśniowe,</li> <li>• sarkoidozę płucną,</li> <li>• pęcherzycę liściastą i zwykłą,</li> <li>• chorobę reumatyczną,</li> <li>• twardzinę układową,</li> <li>• toczeń rumieniowaty układowy.</li> </ul>	Inna niż zdefiniowana w kryterium włączenia
<b>Interwencja</b>	ciclosporinum	Inna niż zdefiniowana w kryterium włączenia
<b>Komparator</b>	Nie ograniczono	Nie określono
<b>Punkty końcowe</b>	Punkty związane ze skutecznością i/lub bezpieczeństwem	Inne niż zdefiniowane w kryterium włączenia
<b>Typ badań</b>	Przeglądy systematyczne randomizowanych badań klinicznych (z metaanalizą lub bez), randomizowane badania kliniczne, jednoramienne badania obserwacyjne, opisy przypadków	Publikacje dostępne jedynie w postaci abstraktu, publikacje dotyczące farmakokinetyki czy mechanizmu działania.
<b>Inne</b>	Publikacje w języku angielskim lub polskim	Publikacje w języku innym niż polski lub angielski

Przeprowadzoną strategię wyszukiwania przedstawiono w rozdziale 6.2 do niniejszego opracowania.

#### 4.1.1. Opis badań włączonych do analizy

Do niniejszego raportu włączono:

- 1 jednoośrodkowe prospektywne badanie obserwacyjne Youssef 2023 dotyczące skuteczności monoterapii z użyciem cyklosporyny w zakresie leczenia dzieci ze stwierdzoną poważną anemią aplastyczną.
- 1 jednoośrodkowe retrospektywne badanie obserwacyjne Li 2022, oceniające skuteczność monoterapii cyklosporyną w leczeniu nieciężkiej anemii aplastycznej u dzieci;
- 1 przegląd systematyczny raportów i serii przypadków Baven-Pronk 2022 oceniający skuteczność terapii cyklosporyną w drugiej i trzeciej linii leczenia dorosłych pacjentów z autoimmunologicznym zapaleniem wątroby;
- 1 jednoośrodkowe retrospektywne badanie obserwacyjne Fang 2021 odnoszącego się do skuteczności i bezpieczeństwa leczenia pacjentów pediatrycznych z poważną anemią aplastyczną z wykorzystaniem intensywnej terapii immunosupresyjnej (cyklosporyna + globulina antytymocytowa).
- 1 populacyjne badanie kliniczno-kontrolne Chen 2021 oceniające związek ciężkiego nadciśnienia płucnego oraz stosowania m.in. cyklosporyny w układowych autoimmunologicznych chorobach reumatycznych.



## 4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

Tabela 4. Charakterystyka badań oraz wyniki dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

Badanie	Metodyka	Skuteczność	Bezpieczeństwo
<b>Anemia aplastyczna u dzieci do 18 r.ż.</b>			
<p><b>Youssef 2023</b>  <u>Źródło finansowania:</u>  <i>The Science, Technology &amp; Innovation Funding Authority (STDF), The Egyptian Knowledge Bank (EKB).</i>  <u>Konflikt interesów:</u>  <i>Zadeklarowano brak konfliktu interesów.</i></p>	<p><b>Cel badania:</b> porównanie efektywności monoterapii z użyciem cyklosporyny i skojarzenia cyklosporyny z E-PAG w zakresie leczenia dzieci ze stwierdzoną poważną anemią aplastyczną.  <b>Typ badania:</b>            Jednośrodkowe, prospektywne badanie obserwacyjne.  <b>Populacja:</b>            Populację docelową badania stanowiły dzieci z nowo lub wcześniej zdiagnozowaną poważną anemią aplastyczną (SAA), z zachowaną przy tym odpowiednią czynnością wątroby i nerek. Pacjenci musieli przy tym spełnić określone kryteria dotyczące diagnostyki i leczenia anemii aplastycznej lub SAA u dzieci. Do badania włączono łącznie 30 dzieci. Mediana wieku dzieci włączonych do badania wynosiła 10,5 lat (IQR: 7,5-12,7 lat).  <b>Interwencja:</b>            W ramach interwencji pacjenci między 1 a 5 r.ż. otrzymali inicjującą 25 mg dawkę E-PAG na dzień. Dzieci powyżej 5 r.ż. uzyskali natomiast inicjującą dawkę 50 mg/dzień tego leku. Dawki E-PAG były następnie stopniowo zwiększane o 25 mg co dwa tygodnie, do momentu osiągnięcia optymalnej maksymalnej dawki. W przypadku dzieci między 1 a 5 r.ż. maksymalna dawka wynosiła 75 mg/dzień, natomiast wśród tych powyżej 5 r.ż. wynosiła 150 mg/dzień. W zależności od potrzeby przeprowadzano redukcję i dostosowywanie dawki, o ile wystąpiły ku temu odpowiednie przesłanki. Lek ten podawano wspólnie z cyklosporyną. Leczenie było kontynuowane przez okres co najmniej 12 miesięcy. Omawianą terapię otrzymało 20 pacjentów.            Leczenie przy użyciu doustnej cyklosporyny (monoterapia) zostało wdrożone w obydwu grupach wiekowych w dawce 5-10 mg/kg/dzień. Dawka została następnie dostosowana i podtrzymana w taki sposób by utrzymać u pacjenta stężenie leku między 170 a 270 ng/ml. Leczenie było kontynuowane przez okres co najmniej 12 miesięcy. Omawianą terapię otrzymało 10 pacjentów.</p>	<p><b>Wyniki:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>W przypadku zastosowania wyłącznie cyklosporyny w leczeniu anemii aplastycznej, nie stwierdzono jakoby jej podanie determinowało uzyskanie przez pacjentów odpowiedniej odpowiedzi hematologicznej po 3 miesiącach stosowania. Żadne z dzieci nie spełniło przyjętych przez badaczy kryteriów odnoszących się do odpowiedzi hematologicznej. W odniesieniu natomiast do okresu obserwacji wynoszącego 6 miesięcy, odpowiednią odpowiedź stwierdzono u 20% pacjentów. W przypadku pozostałych w dalszym ciągu nie uzyskano odpowiedniej reakcji.</li> <li>Po 12 miesiącach z kolei, 2 pacjentów (25%) uzyskało całkowitą odpowiedź hematologiczną, dzięki czemu przestali być oni zależni od transfuzji. Kolejne dwie osoby z kolei, uzyskały zaledwie częściową odpowiedź na leczenie, przy czym jeden z nich pozostawał w stanie wymagającym dalszej transfuzji krwi. Pozostali pacjenci nie spełnili postawionych kryteriów dla odpowiedzi hematologicznej.</li> <li>W ramach badania stwierdzono także, że monoterapia z użyciem cyklosporyny, odznacza się wskaźnikiem 1 rocznych przeżyć na poziomie 80%.</li> <li>W ramach badania, autorzy przedstawili także wpływ leczenia cyklosporyną na morfologię krwi. Początkowa charakterystyka populacji przyjmującej cyklosporynę przedstawiała się w sposób następujący: całkowita liczba neutrofilii - 260 kom/ul (196,7-636,2); hemoglobina – 4,25 g/dl (4-5); liczba płytek krwi – 8,5 (10<sup>9</sup>/L (5,7-19,7)). Biorą pod uwagę okres czasu stosowania cyklosporyny w leczeniu anemii aplastycznej</li> </ul>	<p>Wśród pacjentów stosujących cyklosporynę stwierdzono jeden przypadek łagodnej dysfunkcji nerek, która z kolei ustąpiła natychmiastowo po zmniejszeniu dawki leku do 5 mg/kg. Dodatkowo stwierdzono także dwa przypadki hirsutyzmu. Podczas terapii z wykorzystaniem wyłącznie cyklosporyny dwóch pacjentów zmarło. U jednego z nich za przyczynę śmierci przyjęto masywny krwotok śródczaszkowy.</p>

Badanie	Metodyka	Skuteczność	Bezpieczeństwo
		<p>wśród dzieci, podanie omawianego leku doprowadziło do zwiększenia liczby neutrofilii zarówno w 3, 6 jak i 12 miesiącu leczenia – odpowiednio do poziomu 623 kom/ul (274,7-800,7), 500 kom/ul (435 - 800) oraz 640 kom/ul (470 - 1625). Podobną sytuację można także zauważyć w przypadku stężenia hemoglobiny – wzrost do poziomu odpowiednio 6 g/dl (5 – 6,7), 6,8 g/dl (5,5 - 7) oraz 7 g/dl (6 – 10,9). Terapia z użyciem cyklosporyny doprowadziła także do zwiększenia liczebności płytek krwi, zarówno po 3, 6 jak i 12 miesiącach od wdrożenia leczenia - odpowiednio do poziomu 27,5 (16,5 – 38,2), 25 (20 – 31,5) oraz 38 (30,7 – 92,5).</p>	
<p><b>Li 2022</b>  <u>Źródło finansowania:</u>  <i>National Natural Science Foundation of China, Beijing Natural Science Foundation of China, Pediatric Medical Coordinated Development Center of Beijing Municipal Administration of Hospitals, National Science and Technology Key Projects</i>  <u>Konflikt interesów:</u>  <i>Zadeklarowano brak konfliktu interesów.</i></p>	<p><b>Cel badania:</b>  Ocena skuteczności monoterapii cyklosporyną w leczeniu nieciężkiej anemii aplastycznej (NSAA, ang. <i>non-severe aplastic anemia</i>) u dzieci.</p> <p><b>Typ badania:</b>  Jednośrodkowe, retrospektywne badanie obserwacyjne (analiza danych klinicznych z oddziału pediatrycznego w Pekinie).</p> <p><b>Populacja:</b>  Pacjenci pediatryczni z rozpoznaną nieciężką niedokrwistością aplastyczną (N=95), objęci opieką ambulatoryjną w okresie od 01.2017 do 03.2021 r. Średnia wieku wynosiła 7 lat (1-14 lat). Mediana przebiegu choroby przed wprowadzeniem leczenia cyklosporyną wynosiła 7 miesięcy (1-132).</p> <p><b>Interwencja:</b>  Cyklosporynę podawano doustnie w dawce początkowej 3-5 mg/kg/dobę. Dawkę cyklosporyny dostosowywano w zależności od stężenia CsA w osoczu (docelowa wartość stężenia w zakresie 150-200 ng/ml). Kolejnym etapem było stopniowe zmniejszanie dawki CsA 1 rok po osiągnięciu odpowiedniej liczby komórek we krwi.</p>	<p><b>Wyniki:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Całkowity wskaźnik odpowiedzi na leczenie (CR + PR) wyniósł 57,9% (mediana czasu leczenia wynosiła 22 miesiące). 30,5% pacjentów (n/N=29/95) spełniło kryterium całkowitej odpowiedzi na leczenie, zaś kryterium częściowej odpowiedzi – 27,4% (n/N=26/95) pacjentów.</li> <li>• Mediana czasu od leczenia do początkowej odpowiedzi wyniosła 2,5 (0,5-12) miesięcy, a mediana czasu do całkowitej odpowiedzi wyniosła 8 (1,5-24) miesięcy.</li> <li>• Odsetek limfocytów T regulatorowych (Treg) w komórkach CD4+ zmniejszył się po rocznym leczeniu cyklosporyną u pacjentów zarówno reagujących, jak i nieodpowiadających na leczenie (<math>6,78 \pm 2,72</math> w porównaniu z <math>5,23 \pm 2,06</math>, <math>P = 0,001</math>; N=40).</li> <li>• U 10,9% pacjentów, którzy odpowiedzieli na leczenie (N=55), nastąpił nawrót i utrzymywanie się choroby bez dalszej jej progresji (mediana czasu od początkowej odpowiedzi do pojawienia się nawrotu choroby wyniosła 13 [5-33] miesięcy). Wśród 11 pacjentów, którzy nie reagowali na leczenie, rozwinęła się ostra postać anemii aplastycznej lub była konieczność przeprowadzenia transfuzji – całkowity wskaźnik progresji choroby wyniósł 11,6%, zaś mediana czasu od leczenia cyklosporyną</li> </ul>	-



Badanie	Metodyka	Skuteczność	Bezpieczeństwo
		<p>do wystąpienia progresji wyniosła 11 (5,5-18) miesięcy.</p> <p><b>Wnioski autorów:</b></p> <p>W przypadku pacjentów cierpiących na anemię należy rozważyć wprowadzenie bardziej agresywnego leczenia. W przypadku pacjentów z łagodnym NSAA, cyklosporyna nie jest zalecana i potrzebne są dalsze badania (RCT) w zakresie skuteczności leczenia immunosupresantami. Zaobserwowano spadek odsetka komórek Treg po zastosowaniu cyklosporyny, jednakże potwierdzenie jej długoterminowego wpływu wymaga dalszych badań.</p>	
<p><b>Fang 2021</b>  <u>Źródło finansowania:</u>  <i>Zhejiang Provincial Scientific Technology Department.</i>  <u>Konflikt interesów:</u>  <i>Zadeklarowano brak konfliktu interesów.</i></p>	<p><b>Cel badania:</b>  ocena bezpieczeństwa oraz efektywności terapii z wykorzystaniem eltrombopagu w skojarzeniu z intensywną terapią immunosupresyjną w zakresie leczenia pacjentów pediatrycznych ze stwierdzoną obecnością poważną anemią aplastyczną. (z uwagi na charakter raportu przedstawiono wyniki odnoszące się do zastosowania wyłącznie skojarzenia cyklosporyny z globuliną antytymocytową).</p> <p><b>Typ badania:</b>  Jednośrodkowe, retrospektywne badanie obserwacyjne.</p> <p><b>Populacja:</b>  Pacjenci pediatryczni z klinicznie rozpoznaną poważną anemią anaplastyczną (SAA) (N=57). Do badania zakwalifikowano wyłącznie pacjentów ≤16 r.ż. Wykluczono z kolei pacjentów z wrodzoną niedokrwistością aplastyczną lub obecność wtórnej niedokrwistości aplastycznej wynikającej z uszkodzenia innych narządów lub na skutek innych problemów zdrowotnych. Mediana wieku w chwili rozpoznania wynosiła 6,5 roku (IQR: 1,3-12,5 lat).</p> <p><b>Interwencja:</b>  W ramach badania dopuszczono dwie ścieżki leczenia. Leczenie poważnej anemii aplastycznej zorientowane było na podaniu pacjentom cyklosporyny skojarzonej z globuliną antytymocytową (pATG). W pierwszej kolejności pacjenci zostali poddani wlewowi dożylnym pATG w dawce 30 mg/kg/dzień przez pierwsze kolejne 18 godzin (całość terapii trwała 1-5 dni). Pierwsza dawka cyklosporyny, wynosząca między 3 a 5 mg/kg/dzień została następnie podana po ok. 8 dniach od rozpoczęcia terapii (i trwała przez okres kolejnych dwóch lat). Dawka cyklosporyny była także rewidowana a następnie dostosowywana w taki</p>	<p><b>Wyniki:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>W przypadku podania pacjentowi terapii immunosupresyjnej składającej się ze skojarzenia <u>cyklosporyny</u> z globuliną antytymocytową, całkowitą odpowiedź na leczenie po 3 miesiącach uzyskano wśród 12,8% [95%CI: (0,18; 0,24)] pacjentów. Natomiast po 6 miesiącach całkowitą odpowiedź uzyskano jedynie wśród 17,9% [95%CI: (0,05; 0,3)] pacjentów. Odpowiedź na leczenie oznaczało reakcję hematologiczną u pacjenta który przyjął zaplanowane leczenie w określonym schemacie.</li> <li>Zgodnie z przedstawionymi w publikacji informacjami częściową odpowiedź po 3 miesiącach uzyskano w przypadku 43,5% pacjentów, a po 6 miesiącach odpowiedź częściową uzyskano u 51,2% dzieci. Brak odpowiedzi na leczenie uzyskano z kolei wśród 43,5% (po 3 miesiącach) oraz 30,7% (po 6 miesiącach) pacjentów.</li> <li>Biorąc pod uwagę dostępne dane nt. odpowiedzi na zaplanowane leczenie, jakąkolwiek odpowiedź po 3 miesiącach od wdrożenia terapii stwierdzono u 56,4% [95%CI: (0,4; 0,72)] pacjentów. Po 6 miesiącach z kolei, jakąkolwiek odpowiedź na leczenie zidentyfikowano wśród 69,2% [95%CI: (0,54; 0,84)] pacjentów.</li> <li>W ramach analiz nie stwierdzono przypadków nawrotu choroby, w przypadku</li> </ul>	<p>—</p>

Badanie	Metodyka	Skuteczność	Bezpieczeństwo
	<p>sposób aby minimalne stężenie leku utrzymać między 200 a 250 ng/ml. Omawianą terapię otrzymało 39 dzieci.</p> <p>Druga docelowa opcja leczenia stanowiła połączenie pATG z cyklosporyną oraz z eltrombopag (E-PAG). Leczenie obejmowało podawania omawianej terapii przez okres 6 miesięcy w dawce 1 mg/kg/dzień (regulowana przez badaczy do maksymalnie 50 mg/dzień). Omawianą terapię otrzymało 18 dzieci.</p>	<p>leczenia z wykorzystaniem skojarzenia cyklosporyny z globuliną antytymocytową.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Ogólny wskaźnik dwuletniego przeżycia po zastosowaniu skojarzenia cyklosporyny z globuliną antytymocytową wyniósł 92,3%. Natomiast wśród pacjentów u których nie stwierdzono odpowiedzi hematologicznej, wskaźnik ten ukształtował się na poziomie 97,7%.</li> </ul>	
<b>Choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL</b>			
<p><b>Baven-Pronk 2022</b></p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Nie wskazano źródeł wsparcia finansowego.</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> Nie wskazano konfliktu interesów.</p>	<p><b>Cel badania:</b> Ocena skuteczności inhibitorów kalcyneuryny w leczeniu dorosłych pacjentów z autoimmunologicznym zapaleniem wątroby.</p> <p><b>Typ badania:</b> Przeгляд systematyczny raportów i serii przypadków.</p> <p><b>Populacja:</b> Pacjenci z autoimmunologicznym zapaleniem wątroby leczeni w drugiej lub trzeciej linii leczenia cyklosporyną (N=59) lub takrolimusem (N=211).</p> <p><b>Interwencja:</b> Terapia dorosłych pacjentów z autoimmunologicznym zapaleniem wątroby cyklosporyną dawką początkową 2-5 mg/kg/dzień w drugiej linii leczenia po wcześniejszej terapii prednizolonem, metyloprednizolonem, azatiopryną, 6-merkaptopuryną lub mykofenolanem mofetylu, .</p>	<p><b>Wyniki</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li><b>Terapia cyklosporyną:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>59% pacjentów osiągnęło remisję.</li> <li>22% pacjentów uzyskało odpowiedź bez remisji.</li> <li>12% pacjentów miało niepowodzenie leczenia cyklosporyną.</li> <li>W 7% przypadków nie można było określić odpowiedzi na leczenie cyklosporyną na podstawie dostarczonych danych.</li> <li>Wszyscy z 21 pacjentów ze znanym czasem do remisji osiągnęli remisję w ciągu 6 miesięcy od rozpoczęcia terapii cyklosporyną.</li> </ul> </li> <li>Leczenie cyklosporyną przerwano u 32 pacjentów (54%). Przyczynami przerwania były: <ul style="list-style-type: none"> <li>nietolerowane działania niepożądane u 9 pacjentów (15%);</li> <li>utrzymująca się remisja u 7 pacjentów (12%);</li> <li>niewystarczająca odpowiedź u 5 pacjentów (8%);</li> <li>u jednego pacjenta z własnej inicjatywy;</li> <li>u 10 pacjentów nie można było ustalić przyczyny przerwania terapii.</li> </ul> </li> </ul>	<p><b>Wyniki:</b> W większości badań działania niepożądane zgłaszano zbiorczo, a nie na pacjenta, a u jednego pacjenta mogło wystąpić wiele działań niepożądanych.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Odnotowane działania niepożądane leczenia cyklosporyną: <ul style="list-style-type: none"> <li>objawy neurologiczne (n=14),</li> <li>przerost dziąseł (n=14),</li> <li>wzrost kreatyniny (n=8),</li> <li>odczyn skóry (n=6),</li> <li>infekcje (n=5),</li> <li>nadciśnienie (n=3),</li> <li>krwawa biegunka (n=1),</li> <li>podwyższone enzymy wątrobowe (n=1),</li> <li>objawy grypopodobne (n=1),</li> <li>trombocytopenia (n=1).</li> </ul> </li> </ul>
<p><b>Chen 2021</b></p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Veterans General Hospitals and the University System of</p>	<p><b>Cel badania:</b> Ocena związku ciężkiego nadciśnienia płucnego (PAH) ze stężeniem cząstek stałych &lt;2,5 µm (pm2,5) oraz danych klinicznych u pacjentów z układowymi autoimmunologicznymi chorobami reumatycznymi (SARD).</p> <p><b>Typ badania:</b></p>	-	<p><b>Wyniki:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Stosowanie cyklosporyny wiązało się w umiarkowanym stopniu z ryzykiem wystąpienia PAH u pacjentów z SARD – aOR=2,17 [95%CI: (1,31; 3,59)].</li> </ul>

Badanie	Metodyka	Skuteczność	Bezpieczeństwo
<p>Taiwan Joint Research Program</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> Zadeklarowano brak konfliktu interesów.</p>	<p>Populacyjne badanie kliniczno-kontrolne.</p> <p><b>Populacja:</b> 108 657 pacjentów z SARD (24 512 – toczeń rumieniowaty układowy, 53 803 – reumatoidalne zapalenie stawów, 2456 – twardzina układowa, 1551 – zapalenie skórno-mięśniowe, 1061 – zapalenie wielomięśniowe i 25 265 – zespół Sjögrena pierwotny), spośród których 479 pacjentów miało ciężkie PAH.</p> <p><b>Interwencja:</b> Obserwacja czynników związanych z ciężkim nadciśnieniem płucnym tj. wiek, płeć, czas trwania choroby, stosowanie leków modyfikujących przebieg choroby, stosowanie leków immunosupresyjnych (w tym cyklosporyny), dawka glikokortykoidów, nadczynność tarczycy, niedoczynność tarczycy, choroba reumatyczna serca, poziom urbanizacji miejsca zamieszkania pacjenta, wysokość kwoty ubezpieczenia związanej z wynagrodzeniem, cechy SARD i cechy istotne dla SARD, w tym śródmiąższowa choroba płuc, zastoinowa niewydolność serca i choroba zastawkowa serca.</p>		<p>W analizach podgrup związek między chorobami współistniejącymi, a także cechami SARDs i ryzykiem PAH był spójny w różnych SARDs. Jeśli chodzi o związki między lekami immunosupresyjnymi istotność statystyczna miała tendencję do nieznacznych zmian w różnych SARDs ze względu na stosunkowo małą liczbę przypadków:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Stosowanie cyklosporyny u pacjentów z toczniem rumieniowatym nie wykazało istotnego statystycznie wpływu na ryzyko wystąpienia PAH – aOR=1,96 [95%CI: (0,94; 4,09)].</li> <li>• Stosowanie cyklosporyny u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów nie wykazało istotnego statystycznie wpływu na ryzyko wystąpienia PAH – aOR=1,17 [95%CI: (0,24; 5,71)].</li> <li>• Stosowanie cyklosporyny u pacjentów z twardziną układową nie wykazało istotnego statystycznie wpływu na ryzyko wystąpienia PAH – aOR=2,47 [95%CI: (0,64; 9,51)].</li> <li>• Stosowanie cyklosporyny u pacjentów z zapaleniem skórno-mięśniowym/wielomięśniowym nie wykazało istotnego statystycznie wpływu na ryzyko wystąpienia PAH – aOR=49,25 [95%CI: (2,77; 875,89)] p=0,008.</li> <li>• Stosowanie cyklosporyny u pacjentów z pierwotnym zespołem Sjögrena nie wykazało istotnego statystycznie wpływu na ryzyko wystąpienia PAH – aOR=3,85 [95%CI: (0,48; 31,15)].</li> </ul>

### 4.3. Omówienie wyników badań oraz ograniczenia analizy klinicznej

Odnaleziono 3 jednośrodkowe badania obserwacyjne Youssef 2023, Li 2022 oraz Fang 2021 dotyczące populacji dziecięcej z anemią aplastyczną w których wykazano, że leczenie cyklosporyną pozostaje kwestią dyskusyjną i wymaga dalszych badań pod kątem jej skuteczności i bezpieczeństwa. Zebrane w ramach tych publikacji dane wskazują, że po zastosowaniu cyklosporyny u dzieci, całkowitą odpowiedź na leczenie uzyskuje się u około 12,8-30,5% z nich, w zależności od czasu obserwacji. W zdecydowanej większości przypadków wśród pacjentów identyfikuje się jedynie częściową odpowiedź lub brak odpowiedzi na leczenie. Dodatkowo, w publikacji Youssef 2023, wykazano że monoterapia z wykorzystaniem cyklosporyny w leczeniu anemii aplastycznej może prowadzić do poprawy wyników morfologii krwi, choć skojarzenie jej np. z E-PAG może być stosunkowo lepszym wyborem. W raporcie AOTM-OT-4321-10/2021 odnaleziono dwie publikacje Rogers 2019 oraz Lan 2021 odnoszące się do leczenia dzieci z anemią aplastyczną z wykorzystaniem odpowiednio skojarzenia końskiej globuliny antytymocytowej z cyklosporyną A oraz króliczej globuliny antytymocytowej (ATG) i cyklosporyną. Wyniki tych badań w pewnym stopniu pokrywają się z informacjami odnalezionymi w obecnym przeglądzie, głównie w zakresie odsetka pacjentów, u których możliwe jest uzyskanie odpowiedzi na leczenie. Warto także zaznaczyć, że dostępne badania pierwotne najczęściej zorientowane są na określeniu skuteczności skojarzenia cyklosporyny z innymi preparatami, niż na stosowaniu cyklosporyny w monoterapii. Jedyne badanie odnoszące się do tego zagadnienia wykazuje stosunkowo mniejszą skuteczność cyklosporyny w porównaniu do skojarzenia jej z E-PAG. W odniesieniu do bezpieczeństwa stosowania cyklosporyny wśród dzieci zmagających się z anemią aplastyczną, stwierdzono pojedyncze przypadki łagodnej dysfunkcji nerek oraz hirsutyzmu.

W przypadku populacji pacjentów z chorobami autoimmunizacyjnymi innymi niż określone w ChPL, odnaleziono 2 publikacje (1 przegląd systematyczny serii przypadków Baven-Pronk 2022 oraz 1 populacyjne badanie kliniczno-kontrolne Chen 2021). Dotyczyły one pacjentów z autoimmunologicznym zapaleniem wątroby (Baven-Pronk 2022) oraz z toczniem rumieniowatym układowym, reumatoidalnym zapaleniem stawów, twardziną układową, zapaleniem skórno-mięśniowym, zapaleniem wielomięśniowym oraz pierwotnym zespołem Sjögrena (Chen 2021). W przypadku publikacji odnoszącej się do skuteczności i bezpieczeństwa cyklosporyny w drugiej lub trzeciej linii leczenia zapalenia wątroby wykazano, że u 59% pacjentów osiągnięto remisję, a u 22% stwierdzono odpowiedź na leczenie bez remisji. W przypadku 12% pacjentów cyklosporyna nie dała spodziewanych efektów, prowadząc tym samym do niepowodzenia leczenia. W ramach badania wykazano także szereg działań nieporządných możliwych do wystąpienia na skutek zastosowania cyklosporyny w drugiej lub trzeciej linii leczenia pacjentów z zapaleniem wątroby. Należą do nich m.in. objawy neurologiczne, przerost dziąseł, wzrost kreatyniny, odczyny skórne czy liczne infekcje. W raporcie AOTM-OT-4321-10/2021 nie odnaleziono żadnych badań, które swoim zakresem odnosiłyby się do stosowania cyklosporyny w leczeniu zapalenia wątroby. Odnalezione badanie Chen 2021 z kolei nie odnosiło się do kwestii skuteczności cyklosporyny w leczeniu poszczególnych stanów zdrowotnych. Badanie to koncentrowało się głównie na kwestii bezpieczeństwa omawianej substancji czynnej i jej związku z ryzykiem wystąpienia PAH. Zgodnie z analizą autorów, jedynie w przypadku zastosowania cyklosporyny u pacjentów z SARD wykazano umiarkowany istotny statystycznie wzrost ryzyka wystąpienia PAH - aOR=2,17 [95%CI: (1,31; 3,59)]. W przypadku pozostałych problemów zdrowotnych natomiast nie stwierdzono istotnego statycznie związku między ryzykiem PAH a stosowaniem cyklosporyny. W raporcie AOTM-OT-4321-10/2021 z kolei odnaleziono trzy publikacje (Barba 2019, Lee 2021, Hannon 2021), które swoim zakresem odnosiły się do kwestii leczenia chorób autoimmunizacyjnych innych niż określone w ChPL, z użyciem cyklosporyny. Wymienione publikacje były w głównej mierze skoncentrowane na określeniu skuteczności leczenia poszczególnych problemów zdrowotnych z użyciem cyklosporyny, wobec czego stanowią one aktualny zbiór informacji tym zakresie. Publikacje te nie odnosiły się jednak do kwestii bezpieczeństwa.

Nie odnaleziono żadnych nowych dowodów naukowych dotyczących efektywności klinicznej i bezpieczeństwa cyklosporyny w leczeniu chorób autoimmunizacyjnymi innymi niż określone w ChPL tego leku, ponad te wymienione powyżej.

Nie odnaleziono żadnych nowych dowodów naukowych dotyczących efektywności klinicznej i bezpieczeństwa cyklosporyny w leczeniu zespołu Alporta z białkomoczem u dzieci do 18 r.ż. W raporcie AOTM-OT-4321-10/2021 odnaleziono z kolei publikację Ozdemir 2020, w której zastosowano skojarzenie końskiej globuliny antytymocytowej (ATG) z cyklosporyną A (CsA) jako leczenie pierwszego rzutu. W jego ramach wykazano, że

leczenie cyklosporyną nie wpływa na czas progresji do przewlekłej choroby nerek u pacjentów z syndromem Alporta.

Nie odnaleziono żadnych nowych dowodów naukowych dotyczących efektywności klinicznej i bezpieczeństwa cyklosporyny w leczeniu nieswoistego zapalenia jelit u dzieci do 18 r.ż. W raporcie AOTM-OT-4321-10/2021 również nie zidentyfikowano dowodów które swoim zakresem odnosiły by się do omawianego problemu zdrowotnego.

## 5. Źródła

Badania pierwotne i wtórne	
Baven-Pronk 2022	Baven-Pronk M., Hew J. M. Jr, Biewenga M. et al. (2022). Calcineurin Inhibitors in the Treatment of Adult Autoimmune Hepatitis: A Systematic Review. <i>J. Clin. Transl. Hepatol.</i> 10(6): 1155-1166
Chen 2021	Chen H., Lin C., Hsieh T. et al. (2021). Factors associated with incident severe pulmonary arterial hypertension in systemic autoimmune rheumatic diseases: a nationwide study. <i>Rheumatology.</i> (Oxford). 60(11): 5351-5361
Li 2022	Li H., Fu L., Yang B. et al. (2022). Cyclosporine Monotherapy in Pediatric Patients With Non-severe Aplastic Anemia: A Retrospective Analysis. <i>Front. Med (Lausanne).</i> 9:805197
Fang 2021	Fang M., Son H., Zhang J. et al. (2021). Efficacy and safety of immunosuppressive therapy with or without eltrombopag in pediatric patients with acquired aplastic anemia: A Chinese retrospective study. <i>Pediatr. Hematol. Oncol.</i> 38(7): 633-646
Youssef 2023	Youssef M.A.M., Ghazaly M.H., Abdelfattah M.A. (2023). Alternative treatment modality for severe aplastic anemia in a resource-limited setting: a single-institution prospective cohort study from Upper Egypt. <i>Ann. Hematol.</i> 102(11): 2997-3006
Rekomendacje	
APASL 2021	Wang G., Tanaka A., Zhao H., et al. (2021). The Asian Pacific Association for the Study of the Liver clinical practice guidance: the diagnosis and management of patients with autoimmune hepatitis. <i>Hepatol. Int.</i> 15(2):223-257
EADV 2022	Borradori L., Van Beek N., Feliciani C. et al. (2022). Updated S2 K guidelines for the management of bullous pemphigoid initiated by the European Academy of Dermatology and Venereology (EADV). <i>J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.</i> 36(10): 1689-1704
EBMT Handbook 2024	Sureda A., Corbacioglu S., Greco R. et al. (2024). The EBMT Handbook. Hematopoietic Cell Transplantation and Cellular Therapies. Pozyskano z: <a href="https://www.guidelines.edf.one/guidelines/psoriasis-guideline">https://www.guidelines.edf.one/guidelines/psoriasis-guideline</a> , dostęp z 14.08.2024
ERS 2021	The European Respiratory Society (2021). ERS clinical practice guidelines on treatment of sarcoidosis. <i>Euro. Res. J.</i> 58: 2004079
GEDIIB 2022	Lomazi E., Oba J., Rodrigues M., et al. (2022). Brazilian Consensus on the management of inflammatory bowel diseases in pediatric patients: a Consensus of the Brazilian Organization for Crohn's disease and colitis (GEDIIB). <i>Arq. Gastroenterol.</i> 24(59):85-124
IAP 2022	Danewa A., Kalra M., Sachdeva A., et al. (2022). Diagnosis and Management of Acquired Aplastic Anemia: Consensus Statement of Indian Academy of Pediatrics. <i>Indian Pediatr.</i> 59(6):467-475
KASL 2023	The Korean Association for the Study of the Liver (2023). KASL clinical practice guidelines for management of autoimmune hepatitis 2022. <i>Clin. Mol. Hepatol.</i> 29(3):542-592
KSHAAWP 2022	Park Y., Kim D., Kim S., et al. (2022). Management of immune thrombocytopenia: 2022 update of Korean experts recommendations. <i>Blood Res.</i> 57(1):20-28
NAPAAC 2024	Shimano K.A., Rothman J.A., Allen S.W. et al. (2024). Treatment of newly diagnosed severe aplastic anemia in children: Evidence-based recommendations. <i>Pediatr. Blood Cancer.</i> 71(8): e31070
PTD 2021	Reich A., Lis-Święty A., Krasowska D. et al. (2021). Dermatomyositis. Diagnostic and therapeutic recommendations of the Polish Dermatological Society. <i>Dermatol. Rev/Przegl. Dermatol.</i> 108: 85-104
TSIBD 2024	Yen H., Wu J., Wang H., et al. (2024). Management of ulcerative colitis in Taiwan: consensus guideline of the Taiwan Society of Inflammatory Bowel Disease updated in 2023. <i>Intest. Res.</i> 22(3):213-249
Pozostałe publikacje	
OT.4221.10.2021	Cyklosporyna we wskazaniach: choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL, zespół Alporta z białkomoczem u dzieci do 18 r. ż., anemia aplastyczna u dzieci do 18 r. ż., nieswoiste zapalenie jelit u dzieci do 18 r.ż.
ORP 141/2021	Opinia Rady Przejrzystości nr 141/2021 z dnia 4 października 2021 roku w sprawie objęcia refundacją leków zawierających substancję czynną ciclosporinum w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego



## 6. Załączniki

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

Tabela 5. Produkty lecznicze zawierające ocenianą substancję czynną refundowane w ocenianym wskazaniu

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	UCZ [zł]	CHB [zł]	CD [zł]	WLF [zł]	PO [zł]	WDŚ [zł]
Ciclosporinum	Cyclaid, kaps. miękkie, 100 mg	50 szt.	05909990787463	237,60	251,86	271,44	271,44	ryczałt	3,20
Ciclosporinum	Cyclaid, kaps. miękkie, 25 mg	50 szt.	05909990787289	53,95	57,19	68,57	67,97	ryczałt	3,80
Ciclosporinum	Cyclaid, kaps. miękkie, 50 mg	50 szt.	05909990787357	113,72	120,55	135,93	135,93	ryczałt	3,20
Ciclosporinum	Equoral, kaps. elastyczne, 100 mg	50 szt.	05909990946624	237,60	251,86	271,44	271,44	ryczałt	3,20
Ciclosporinum	Equoral, roztwór doustny, 100 mg/ml	50 ml	05909991480424	268,37	284,47	305,50	305,50	ryczałt	3,20
Ciclosporinum	Equoral, roztwór doustny, 100 mg/ml	50 ml	05909991460679	268,38	284,48	305,51	305,51	ryczałt	3,20
Ciclosporinum	Equoral, roztwór doustny, 100 mg/ml	50 ml	05909990946716	277,02	293,64	314,67	314,67	ryczałt	3,20
Ciclosporinum	Equoral, kaps. elastyczne, 25 mg	50 szt.	05909990946426	53,95	57,19	68,57	67,97	ryczałt	3,80
Ciclosporinum	Equoral, kaps. elastyczne, 50 mg	50 szt.	05909990946525	113,72	120,55	135,93	135,93	ryczałt	3,20
Ciclosporinum	Sandimmun Neoral, kaps. miękkie, 10 mg	60 szt.	05909990406111	46,72	49,53	57,22	32,62	ryczałt	27,80
Ciclosporinum	Sandimmun Neoral, kaps. miękkie, 100 mg	50 szt.	05909990336814	245,01	259,71	279,29	271,86	ryczałt	10,63
Ciclosporinum	Sandimmun Neoral, roztwór doustny, 100 mg/ml	50 ml	05909990336913	307,30	325,74	346,77	314,67	ryczałt	35,30
Ciclosporinum	Sandimmun Neoral, kaps. miękkie, 25 mg	50 szt.	05909990336616	61,19	64,86	76,24	67,97	ryczałt	11,47
Ciclosporinum	Sandimmun Neoral, kaps. miękkie, 50 mg	50 szt.	05909990336715	122,18	129,51	144,89	135,93	ryczałt	12,16

### 6.2. Strategia wyszukiwania publikacji

#### 6.2.1. Zespół Alporta z białkomoczem u dzieci do 18 r. ż.

Tabela 6. Strategia wyszukiwania w bazie Medline (data ostatniego wyszukiwania: 13.08.2024 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#10	Search: #5 AND #8 Filters: from 2021/9/23	4
#9	Search: #5 AND #8	34
#8	Search: #6 OR #7	77 927
#7	Search: cyclosporin*[Title/Abstract] OR ciclosporin*[Title/Abstract] OR CsA[Title/Abstract]	70 116
#6	Search: cyclosporine[MeSH Terms]	41 118
#5	Search: #1 OR #4	2 966
#4	Search: #2 AND #3	2 356

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#3	Search: syndrom*[Title/Abstract]	1 271 038
#2	Search: alport*[Title/Abstract]	2 469
#1	Search: Nephritis, Hereditary[MeSH Terms]	2 239

Tabela 7. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane (data ostatniego wyszukiwania: 14.08.2024 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	MeSH descriptor: [Nephritis, Hereditary] explode all trees	19
#2	(alport*):ti,ab,kw	53
#3	(syndrom*):ti,ab,kw	128 227
#4	#2 AND #3	53
#5	#1 OR #4	53
#6	MeSH descriptor: [Cyclosporins] explode all trees	3 817
#7	(cyclosporin*):ti,ab,kw	7 718
#8	(ciclosporin*):ti,ab,kw	639
#9	(CsA):ti,ab,kw	3 437
#10	#7 OR #8 OR #9	9 815
#11	#6 OR #10	9 815
#12	#5 AND #11	0

### 6.2.2. Anemia aplastyczna u dzieci do 18 r.ż.

Tabela 8. Strategia wyszukiwania w bazie Medline (data ostatniego wyszukiwania: 13.08.2024 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#12	Search: #9 AND #10 Filters: from 2021/9/23	27
#11	Search: #9 AND #10	300
#10	Search: pediatric[Title/Abstract] OR paediatric[Title/Abstract] OR children[Title/Abstract] OR child*[Title/Abstract]	1 953 934
#9	Search: #5 AND #8	1 529
#8	Search: #6 OR #7	77 927
#7	Search: Cyclosporine[MeSH Terms]	41 118
#6	Search: cyclosporin*[Title/Abstract] OR ciclosporin*[Title/Abstract] OR CsA[Title/Abstract]	70 116
#5	Search: #1 OR #4	21 039
#4	Search: #2 AND #3	10 639
#3	Search: aplast*[Title/Abstract]	14 048
#2	Search: anemia[Title/Abstract]	142 300
#1	Search: Anemia, Aplastic[MeSH Terms]	18 103

Tabela 9. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane (data ostatniego wyszukiwania: 14.08.2024 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	MeSH descriptor: [Anemia, Aplastic] explode all trees	268



Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#2	(anemia):ti,ab,kw	25 723
#3	(aplast*):ti,ab,kw	738
#4	#2 AND #3	693
#5	#1 OR #4	700
#6	(cyclosporin*):ti,ab,kw	7 718
#7	(ciclosporin*):ti,ab,kw	639
#8	(CsA):ti,ab,kw	3 437
#9	#6 OR #7 OR #8	9 815
#10	MeSH descriptor: [Cyclosporins] explode all trees	3 817
#11	#9 OR #10	9 815
#12	#5 AND #11	222
#13	(pediatric):ti,ab,kw	43 788
#14	(paediatric):ti,ab,kw	43 788
#15	(children):ti,ab,kw	192 030
#16	(child*):ti,ab,kw	208 079
#17	#13 OR #14 OR #15 OR #16	216 710
#18	#12 AND #17	70
#19	#12 AND #17 with Cochrane Library publication date Between Sep 2021 and Aug 2024	7

### 6.2.3. Nieswoiste zapalenie jelit u dzieci do 18 r.ż.

Tabela 10. Strategia wyszukiwania w bazie Medline (data ostatniego wyszukiwania: 13.08.2024 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#14	Search: #11 AND #12 Filters: from 2021/9/23	7
#13	Search: #11 AND #12	91
#12	Search: pediatric[Title/Abstract] OR paediatric[Title/Abstract] OR children[Title/Abstract] OR child*[Title/Abstract]	1 953 934
#11	Search: #3 AND #10	1 336
#10	Search: #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9	128 471
#9	Search: ulcerative colitis[Title/Abstract]	53 150
#8	Search: crohn[Title/Abstract]	60 184
#7	Search: Colitis, Ulcerative[MeSH Terms]	42 939
#6	Search: Crohn Disease[MeSH Terms]	46 161
#5	Search: "Inflammatory Bowel Diseases"[Title/Abstract]	13 082
#4	Search: Inflammatory Bowel Diseases[MeSH Terms]	102 190
#3	Search: #1 OR #2	77 927
#2	Search: Cyclosporine[MeSH Terms]	41 118
#1	Search: cyclosporin*[Title/Abstract] OR ciclosporin*[Title/Abstract] OR CsA[Title/Abstract]	70 116

Tabela 11. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane (data ostatniego wyszukiwania: 14.08.2024 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	MeSH descriptor: [Cyclosporins] explode all trees	3 817
#2	(cyclosporin*):ti,ab,kw	7 718
#3	(ciclosporin*):ti,ab,kw	639
#4	(CsA):ti,ab,kw	3 437
#5	#2 OR #3 OR #4	9 815
#6	#1 OR #5	9 815
#7	MeSH descriptor: [Inflammatory Bowel Diseases] explode all trees	4 932
#8	(Inflammatory Bowel Disease*):ti,ab,kw	5 127
#9	MeSH descriptor: [Crohn Disease] explode all trees	2 307
#10	MeSH descriptor: [Colitis, Ulcerative] explode all trees	2 259
#11	(ulcerative colitis):ti,ab,kw	6 750
#12	(Crohn):ti,ab,kw	6 216
#13	#7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12	13 614
#14	#6 AND #13	166
#15	(pediatric):ti,ab,kw	43 788
#16	(paediatric):ti,ab,kw	43 788
#17	(children):ti,ab,kw	192 030
#18	(child*):ti,ab,kw	208 079
#19	#15 OR #16 OR #17 OR #18	216 710
#20	#14 AND #19	18
#21	#14 AND #19 with Cochrane Library publication date from Sep 2021 to Aug 2024	2

## 6.2.4. Choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL

### 6.2.4.1. Autoimmunologiczne zapalenie wątroby

Tabela 12. Strategia wyszukiwania w bazie Medline (data ostatniego wyszukiwania: 13.08.2024 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#8	Search: #3 AND #6 Filters: from 2021/9/23 - 2025/1/1	14
#7	Search: #3 AND #6	208
#6	Search: #4 OR #5	8 190
#5	Search: "Autoimmune Hepatiti*" [Title/Abstract] OR "Autoimmune Chronic Hepatiti*" [Title/Abstract]	7 517
#4	Search: Hepatitis, Autoimmune [MeSH Terms]	4 584
#3	Search: #1 OR #2	77 927
#2	Search: Cyclosporine [MeSH Terms]	41 118
#1	Search: cyclosporin* [Title/Abstract] OR ciclosporin* [Title/Abstract] OR CsA [Title/Abstract]	70 116

Tabela 13. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane (data ostatniego wyszukiwania: 14.08.2024 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	MeSH descriptor: [Cyclosporins] explode all trees	3 817

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#2	(cyclosporin*):ti,ab,kw	7 718
#3	(ciclosporin*):ti,ab,kw	639
#4	(CsA):ti,ab,kw	3 437
#5	#2 OR #3 OR #4	9 815
#6	#1 OR #5	9 815
#7	MeSH descriptor: [Hepatitis, Autoimmune] explode all trees	47
#8	(Autoimmune Hepatiti*):ti,ab,kw	553
#9	(Autoimmune Chronic Hepatiti*):ti,ab,kw	226
#10	#8 OR #9	553
#11	#7 OR #10	553
#12	#6 AND #11	19
#13	#6 AND #11 with Cochrane Library publication date Between Sep 2021 and Aug 2024	1

#### 6.2.4.2. Przewlekła zapalna poliradikuloneuropatia demielinizacyjna

Tabela 14. Strategia wyszukiwania w bazie Medline (data ostatniego wyszukiwania: 13.08.2024 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#8	Search: #3 AND #6 Filters: from 2021/9/23 - 2025/1/1	15
#7	Search: #3 AND #6	87
#6	Search: #4 OR #5	3 058
#5	Search: chronic inflammatory demyelinating polyradiculo-neuropathy [Title/Abstract] OR #8[Title/Abstract]	2 412
#4	Search: Polyradiculoneuropathy, Chronic Inflammatory Demyelinating[MeSH Terms]	2 100
#3	Search: #1 OR #2	77 927
#2	Search: Cyclosporine[MeSH Terms]	41 118
#1	Search: cyclosporin*[Title/Abstract] OR ciclosporin*[Title/Abstract] OR CsA[Title/Abstract]	70 116

Tabela 15. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane (data ostatniego wyszukiwania: 14.08.2024 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	MeSH descriptor: [Cyclosporins] explode all trees	3 817
#2	(cyclosporin*):ti,ab,kw	7 718
#3	(ciclosporin*):ti,ab,kw	639
#4	(CsA):ti,ab,kw	3 437
#5	#2 OR #3 OR #4	9 815
#6	#1 OR #5	9 815
#7	MeSH descriptor: [Polyradiculoneuropathy, Chronic Inflammatory Demyelinating] explode all trees	109
#8	(chronic inflammatory demyelinating polyradiculo-neuropathy):ti,ab,kw	0
#9	(CIDP):ti,ab,kw	303
#10	#8 OR #9	303
#11	#7 OR #10	319
#12	#6 AND #11	4
#13	#6 AND #11 with Cochrane Library publication date Between Sep 2021 and Aug 2024	0

### 6.2.4.3. Zapalenie skórno-mięśniowe

Tabela 16. Strategia wyszukiwania w bazie Medline (data ostatniego wyszukiwania: 13.08.2024 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#8	Search: #3 AND #6 Filters: from 2021/9/23	16
#7	Search: #3 AND #6	333
#6	Search: #4 OR #5	13 278
#5	Search: Dermatomyositis[Title/Abstract]	11 568
#4	Search: Dermatomyositis[MeSH Terms]	9 431
#3	Search: #1 OR #2	77 927
#2	Search: Cyclosporine[MeSH Terms]	41 118
#1	Search: cyclosporin*[Title/Abstract] OR ciclosporin*[Title/Abstract] OR CsA[Title/Abstract]	70 116

Tabela 17. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane (data ostatniego wyszukiwania: 13.08.2024 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	MeSH descriptor: [Cyclosporins] explode all trees	3 817
#2	(cyclosporin*):ti,ab,kw	7 718
#3	(ciclosporin*):ti,ab,kw	639
#4	(CsA):ti,ab,kw	3 437
#5	#1 OR #2 OR #3 OR #4	9 815
#6	MeSH descriptor: [Dermatomyositis] explode all trees	145
#7	(primary biliary cirrhosis):ti,ab,kw	432
#8	#6 OR #7	432
#9	#5 AND #8	43
#10	#5 AND #8 with Cochrane Library publication date from Sep 2021 to Aug 2024	3

### 6.2.4.4. Cukrzyca typu 1

Tabela 18. Strategia wyszukiwania w bazie Medline (data ostatniego wyszukiwania: 14.08.2024 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#8	Search: #3 AND #6 Filters: from 2021/9/23	8
#7	Search: #3 AND #6	690
#6	Search: #4 OR #5	117 140
#5	Search: Diabetes Mellitus, Type 1[Title/Abstract] OR Type 1 Diabetes Mellitus[Title/Abstract] OR Type 1 Diabetes[Title/Abstract] OR Type I Diabetes Mellitus[Title/Abstract] OR Type I Diabetes[Title/Abstract] OR Autoimmune Diabetes[Title/Abstract] OR Insulin-Dependent Diabetes Mellitus[Title/Abstract] OR IDDM[Title/Abstract]	79 689
#4	Search: Diabetes Mellitus, Type 1[MeSH Terms]	89 217
#3	Search: #1 OR #2	77 927
#2	Search: Cyclosporine[MeSH Terms]	41 118
#1	Search: cyclosporin*[Title/Abstract] OR ciclosporin*[Title/Abstract] OR CsA[Title/Abstract]	70 116

Tabela 19. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane (data ostatniego wyszukiwania: 14.08.2024 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	MeSH descriptor: [Cyclosporins] explode all trees	3 817
#2	(cyclosporin*):ti,ab,kw	7 718
#3	(ciclosporin*):ti,ab,kw	639
#4	(CsA):ti,ab,kw	3 437
#5	#2 OR #3 OR #4	9 815
#6	#1 OR #5	9 815
#7	MeSH descriptor: [Diabetes Mellitus, Type 1] explode all trees	7 628
#8	(Diabetes Mellitus, Type 1):ti,ab,kw	43 326
#9	(Type 1 Diabetes Mellitus):ti,ab,kw	43 326
#10	(Type 1 Diabetes):ti,ab,kw	49 149
#11	(Type I Diabetes Mellitus):ti,ab,kw	6 343
#12	(Type I Diabetes):ti,ab,kw	7 651
#13	(Autoimmune Diabetes):ti,ab,kw	1 020
#14	(Insulin-Dependent Diabetes Mellitus):ti,ab,kw	28 628
#15	(IDDM):ti,ab,kw	601
#16	#8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15	58 849
#17	#7 OR #16	58 850
#18	#6 AND #17	188
#19	#6 AND #17 with Cochrane Library publication date Between Sep 2021 and Aug 2024	8

#### 6.2.4.5. Zapalenie naczyń związane z IgA (dawniej: choroba Schönleina-Henocha)

Tabela 20. Strategia wyszukiwania w bazie Medline (data ostatniego wyszukiwania: 14.08.2024 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#13	Search: #3 AND #11 Filters: from 2021/9/23	5
#12	Search: #3 AND #11	53
#11	Search: #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10	6 501
#10	Search: Rheumatoid purpura[Title/Abstract]	157
#9	Search: Purpura rheumatica[Title/Abstract]	30
#8	Search: IgA vasculitis[Title/Abstract]	787
#7	Search: Anaphylactoid purpura[Title/Abstract]	286
#6	Search: Hemorrhagic Vasculitis[Title/Abstract]	199
#5	Search: Henoch Schönlein Purpura[Title/Abstract]	3 200
#4	Search: purpura, henoch schoenlein[MeSH Terms]	5 080
#3	Search: #1 OR #2	77 927
#2	Search: Cyclosporine[MeSH Terms]	41 118
#1	Search: cyclosporin*[Title/Abstract] OR ciclosporin*[Title/Abstract] OR CsA[Title/Abstract]	70 116

Tabela 21. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane (data ostatniego wyszukiwania: 24.09.2021 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	MeSH descriptor: [Cyclosporins] explode all trees	3 817
#2	(cyclosporin*):ti,ab,kw	7 718
#3	(ciclosporin*):ti,ab,kw	639
#4	(CsA):ti,ab,kw	3 437
#5	#2 OR #3 OR #4	9 815
#6	#1 OR #5	9 815
#7	MeSH descriptor: [IgA Vasculitis] explode all trees	75
#8	(Henoch Schönlein Purpura):ti,ab,kw	124
#9	(Hemorrhagic Vasculitis):ti,ab,kw	20
#10	(Anaphylactoid purpura):ti,ab,kw	69
#11	(IgA vasculitis):ti,ab,kw	102
#12	(Purpura rheumatica):ti,ab,kw	2
#13	(Rheumatoid purpura):ti,ab,kw	57
#14	#7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13	256
#15	#6 AND #14	7
#16	#6 AND #14 with Cochrane Library publication date Between Sep 2021 and Aug 2024	2

#### 6.2.4.6. Nefropatia IgA

Tabela 22. Strategia wyszukiwania w bazie Medline (data ostatniego wyszukiwania: 14.08.2024 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#8	Search: #3 AND #6 Filters: from 2021/9/23	3
#7	Search: #3 AND #6	150
#6	Search: #4 OR #5	10 422
#5	Search: IgA nephropathy[Title/Abstract] OR Berger's Disease [Title/Abstract] OR Bergers Disease[Title/Abstract] OR IgA Glomerulonephritides[Title/Abstract] OR Berger Disease[Title/Abstract]	8 817
#4	Search: Glomerulonephritis, IGA[MeSH Terms]	7 589
#3	Search: #1 OR #2	77 927
#2	Search: Cyclosporine[MeSH Terms]	41 118
#1	Search: cyclosporin*[Title/Abstract] OR ciclosporin*[Title/Abstract] OR CsA[Title/Abstract]	70 116

Tabela 23. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane (data ostatniego wyszukiwania: 14.08.2024 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	MeSH descriptor: [Cyclosporins] explode all trees	3 817
#2	(cyclosporin*):ti,ab,kw	7 718
#3	(ciclosporin*):ti,ab,kw	639
#4	(CsA):ti,ab,kw	3 437
#5	#2 OR #3 OR #4	9 815
#6	#1 OR #5	9 815

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#7	MeSH descriptor: [Glomerulonephritis, IGA] explode all trees	357
#8	(IgA nephropathy):ti,ab,kw	832
#9	(Berger's Disease):ti,ab,kw	43
#10	(Bergers Disease):ti,ab,kw	1
#11	(IgA Glomerulonephritides):ti,ab,kw	4
#12	(Berger Disease):ti,ab,kw	43
#13	#8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12	867
#14	#7 OR #13	893
#15	#6 AND #14	18
#16	#6 AND #14 with Cochrane Library publication date from Sep 2021 to Aug 2024	0

### 6.2.4.7. Myasthenia Gravis

Tabela 24. Strategia wyszukiwania w bazie Medline (data ostatniego wyszukiwania: 14.08.2024 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#8	Search: #3 AND #6 Filters: from 2021/9/23 - 2025/1/1	20
#7	Search: #3 AND #6	182
#6	Search: #4 OR #5	22 096
#5	Search: myasthenia gravis[Title/Abstract] OR gravis[Title/Abstract]	18 051
#4	Search: Myasthenia Gravis[MeSH Terms]	17 391
#3	Search: #1 OR #2	77 927
#2	Search: Cyclosporine[MeSH Terms]	41 118
#1	Search: cyclosporin*[Title/Abstract] OR ciclosporin*[Title/Abstract] OR CsA[Title/Abstract]	70 116

Tabela 25. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane (data ostatniego wyszukiwania: 14.09.2024 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	MeSH descriptor: [Cyclosporins] explode all trees	3 817
#2	(cyclosporin*):ti,ab,kw	7 718
#3	(ciclosporin*):ti,ab,kw	639
#4	(CsA):ti,ab,kw	3 437
#5	#1 or #2 or #3 or #4	9 815
#6	MeSH descriptor: [Myasthenia Gravis] explode all trees	352
#7	(Myasthenia Gravis):ti,ab,kw	957
#8	(Gravis):ti,ab,kw	987
#9	#6 or #7 or #8	1 001
#10	#5 AND #9 with Cochrane Library publication date from Sep 2021 to present	5

### 6.2.4.8. Wieloogniskowa neuropatia ruchowa

Tabela 26. Strategia wyszukiwania w bazie Medline (data ostatniego wyszukiwania: 14.08.2024 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#8	Search: #3 AND #6 Filters: from 2021/9/23	4
#7	Search: #3 AND #6	29
#6	Search: #4 OR #5	4 128
#5	Search: multifocal motor neuropathy[Title/Abstract] OR MMN[Title/Abstract] OR MMNCB[Title/Abstract]	4 076
#4	Search: multifocal motor neuropathy[MeSH Terms]	64
#3	Search: #1 OR #2	77 927
#2	Search: Cyclosporine[MeSH Terms]	41 118
#1	Search: cyclosporin*[Title/Abstract] OR ciclosporin*[Title/Abstract] OR CsA[Title/Abstract]	70 116

Tabela 27. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane (data ostatniego wyszukiwania: 14.08.2024 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	MeSH descriptor: [Cyclosporins] explode all trees	3 817
#2	(cyclosporin*):ti,ab,kw	7 718
#3	(ciclosporin*):ti,ab,kw	639
#4	(CsA):ti,ab,kw	3 437
#5	#1 or #2 or #3 or #4	9 815
#6	(multifocal motor neuropathy):ti,ab,kw	80
#7	(MMN):ti,ab,kw	492
#8	(MMNCB):ti,ab,kw	0
#9	#6 or #7 or #8	518
#10	#5 AND #9 with Cochrane Library publication date from Sep 2021 to present	0

### 6.2.4.9. Łuszczycowe zapalenie stawów

Tabela 28. Strategia wyszukiwania w bazie Medline (data ostatniego wyszukiwania: 14.08.2024 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#8	Search: #3 AND #6 Filters: from 2021/9/23	30
#7	Search: #3 AND #6	310
#6	Search: #4 OR #5	14 575
#5	Search: Arthritic Psoriasis[Title/Abstract] OR Psoriatic Arthritis[Title/Abstract] OR Psoriasis Arthropathica[Title/Abstract] OR Psoriatic Arthropathy[Title/Abstract]	13 278
#4	Search: Arthritis, Psoriatic[MeSH Terms]	8 715
#3	Search: #1 OR #2	77 927
#2	Search: Cyclosporine[MeSH Terms]	41 118
#1	Search: cyclosporin*[Title/Abstract] OR ciclosporin*[Title/Abstract] OR CsA[Title/Abstract]	70 116



Tabela 29. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane (data ostatniego wyszukiwania: 14.08.2024 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	MeSH descriptor: [Cyclosporins] explode all trees	3 817
#2	(cyclosporin*):ti,ab,kw	7 718
#3	(ciclosporin*):ti,ab,kw	639
#4	(CsA):ti,ab,kw	3 437
#5	#1 or #2 or #3 or #4	9 815
#6	MeSH descriptor: [Arthritis, Psoriatic] explode all trees	739
#7	(Arthritic Psoriasis):ti,ab,kw	19
#8	(Psoriatic Arthritis):ti,ab,kw	3 149
#9	(Psoriasis Arthropathica):ti,ab,kw	1
#10	(Psoriatic Arthropathy):ti,ab,kw	86
#11	#6 or #7 or #8 or #9 or #10	3 163
#12	#5 AND #11 with Cochrane Library publication date from Sep 2021 to present	3

#### 6.2.4.10. Pierwotna marskość żółciowa wątroby

Tabela 30. Strategia wyszukiwania w bazie Medline (data ostatniego wyszukiwania: 14.08.2024 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#8	Search: #3 AND #6 Filters: from 2021/9/23	0
#7	Search: #3 AND #6	168
#6	Search: #4 OR #5	11 411
#5	Search: primary biliary cirrhosis[Title/Abstract]	7 901
#4	Search: Liver Cirrhosis, Biliary[MeSH Terms]	8 958
#3	Search: #1 OR #2	77 927
#2	Search: Cyclosporine[MeSH Terms]	41 118
#1	Search: cyclosporin*[Title/Abstract] OR ciclosporin*[Title/Abstract] OR CsA[Title/Abstract]	70 116

Tabela 31. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane (data ostatniego wyszukiwania: 14.08.2024 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	MeSH descriptor: [Cyclosporins] explode all trees	3 817
#2	(cyclosporin*):ti,ab,kw	7 718
#3	(ciclosporin*):ti,ab,kw	639
#4	(CsA):ti,ab,kw	3 437
#5	#1 OR #2 OR #3 OR #4	9 815
#6	MeSH descriptor: [liver cirrhosis, biliary] explode all trees	395
#7	(primary biliary cirrhosis):ti,ab,kw	1 100
#8	#6 OR #7	1 124
#9	#5 AND #8	27
#10	#5 AND #8 with Cochrane Library publication date from Sep 2021 to Aug 2024	2

## 6.2.4.11. Zapalenie wielomięśniowe

Tabela 32. Strategia wyszukiwania w bazie Medline (data ostatniego wyszukiwania: 14.08.2024 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#8	Search: #3 AND #6 Filters: from 2021/9/23 - 2025/1/1	13
#7	Search: #3 AND #6	341
#6	Search: #4 OR #5	14 424
#5	Search: Polymyositi*[Title/Abstract]	6 683
#4	Search: Polymyositis[MeSH Terms]	10 979
#3	Search: #1 OR #2	77 927
#2	Search: Cyclosporine[MeSH Terms]	41 118
#1	Search: cyclosporin*[Title/Abstract] OR ciclosporin*[Title/Abstract] OR CsA[Title/Abstract]	70 116

Tabela 33. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane (data ostatniego wyszukiwania: 14.08.2024 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	MeSH descriptor: [Cyclosporins] explode all trees	3 817
#2	(cyclosporin*):ti,ab,kw	7 718
#3	(ciclosporin*):ti,ab,kw	639
#4	(CsA):ti,ab,kw	3 437
#5	#1 OR #2 OR #3 OR #4	9 815
#6	MeSH descriptor: [Polymyositis] explode all trees	153
#7	(Polymyositi*):ti,ab,kw	228
#8	#6 OR #7	310
#9	#5 AND #8	25
#10	#5 AND #8 with Cochrane Library publication date from Sep 2021 to Aug 2024	0

## 6.2.4.12. Sarkoidoza płucna

Tabela 34. Strategia wyszukiwania w bazie Medline (data ostatniego wyszukiwania: 14.08.2024 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#8	Search: #3 AND #6 Filters: from 2021/9/23	0
#7	Search: #3 AND #6	32
#6	Search: #4 OR #5	5 081
#5	Search: pulmonary sarcoidos*[Title/Abstract]	2 745
#4	Search: Sarcoidosis, Pulmonary[MeSH Terms]	3 607
#3	Search: #1 OR #2	77 927
#2	Search: Cyclosporine[MeSH Terms]	41 118
#1	Search: cyclosporin*[Title/Abstract] OR ciclosporin*[Title/Abstract] OR CsA[Title/Abstract]	70 116

Tabela 35. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane (data ostatniego wyszukiwania: 14.08.2024 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	MeSH descriptor: [Cyclosporins] explode all trees	3 817
#2	(cyclosporin*):ti,ab,kw	7 718
#3	(ciclosporin*):ti,ab,kw	639
#4	(CsA):ti,ab,kw	3 437
#5	#1 OR #2 OR #3 OR #4	9 815
#6	MeSH descriptor: [Sarcoidosis, Pulmonary] explode all trees	128
#7	(pulmonary sarcoidos*):ti,ab,kw	364
#8	#6 OR #7	364
#9	#5 AND #8	4
#10	#5 AND #8 with Cochrane Library publication date from Sep 2021 to Aug 2024	0

### 6.2.4.13. Pęcherzyca liściasta i pęcherzyca zwykła

Tabela 36. Strategia wyszukiwania w bazie Medline (data ostatniego wyszukiwania: 14.08.2024 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#8	Search: #3 AND #6 Filters: from 2021/9/23 - 2025/1/1	13
#7	Search: #3 AND #6	158
#6	Search: #4 OR #5	11 837
#5	Search: Pemphigus[Title/Abstract] OR pemphigus foliaceus[Title/Abstract] OR pemphigus vulgaris[Title/Abstract]	10 546
#4	Search: pemphigus foliaceus[MeSH Terms]	9 232
#3	Search: #1 OR #2	77 927
#2	Search: Cyclosporine[MeSH Terms]	41 118
#1	Search: cyclosporin*[Title/Abstract] OR ciclosporin*[Title/Abstract] OR CsA[Title/Abstract]	70 116

Tabela 37. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane (data ostatniego wyszukiwania: 14.08.2024 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	MeSH descriptor: [Cyclosporins] explode all trees	3 817
#2	(cyclosporin*):ti,ab,kw	7 718
#3	(ciclosporin*):ti,ab,kw	639
#4	(CsA):ti,ab,kw	3 437
#5	#1 OR #2 OR #3 OR #4	9 815
#6	MeSH descriptor: [pemphigus foliaceus] explode all trees	113
#7	(Pemphigus):ti,ab,kw	264
#8	(pemphigus foliaceus):ti,ab,kw	34
#9	(pemphigus vulgaris):ti,ab,kw	162
#10	#6 OR #7 OR #8 OR #9	264
#11	#5 AND #10	8
#12	#5 AND #10 with Cochrane Library publication date from Sep 2021 to Aug 2024	0

## 6.2.4.14. Choroby reumatyczne

Tabela 38. Strategia wyszukiwania w bazie Medline (data ostatniego wyszukiwania: 14.08.2024 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#28	Search: #3 AND #26 Filters: from 2021/9/23	77
#27	Search: #3 AND #26	909
#26	Search: #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25	111 687
#25	Search: Eosinophilic Fasciitis[Title/Abstract]	866
#24	Search: Eosinophilic Fasciitis[MeSH Terms]	687
#23	Search: Still* Disease[Title/Abstract]	515
#22	Search: Still's Disease, Adult-Onset[MeSH Terms]	1 765
#21	Search: Relapsing polychondriti*[Title/Abstract] OR Chronic Atrophic Polychondriti*[Title/Abstract]	1 660
#20	Search: Polychondritis, Relapsing[MeSH Terms]	1 568
#19	Search: Sjogre* Syndrome[Title/Abstract] OR Sicca Syndrome[Title/Abstract]	4 725
#18	Search: Sjogren's Syndrome[MeSH Terms]	15 231
#17	Search: mixed connective tissue disease[Title/Abstract] OR Sharp Syndrome[Title/Abstract] OR MCTD[Title/Abstract]	2 446
#16	Search: Mixed Connective Tissue Disease[MeSH Terms]	1 753
#15	Search: antiphospholipid syndrome[Title/Abstract] OR Hughes Syndrome[Title/Abstract] OR Antiphospholipid Antibody Syndrom*[Title/Abstract] OR Anti-Phospholipid Antibody Syndrome[Title/Abstract] OR Anti-Phospholipid Syndrome[Title/Abstract]	11 605
#14	Search: Antiphospholipid Syndrome[MeSH Terms]	9 619
#13	Search: systemic vasculiti*[Title/Abstract]	5 762
#12	Search: Systemic Vasculitis[MeSH Terms]	19 140
#11	Search: Reactive Arthriti*[Title/Abstract] OR Postinfectious Arthritides[Title/Abstract] OR Reiter Syndrome[Title/Abstract] OR Reite* Disease[Title/Abstract] OR Reite* Syndrome[Title/Abstract]	3 117
#10	Search: arthritis, reactive[MeSH Terms]	4 087
#9	Search: Ankylosing spondyl*[Title/Abstract] OR Spondylarthritis Ankylopoietica[Title/Abstract] OR Bechtere* Disease[Title/Abstract] OR Rheumatoid Spondylitis[Title/Abstract]	18 162
#8	Search: Spondylitis, Ankylosing[MeSH Terms]	16 995
#7	Search: Spondylarthriti*[Title/Abstract] OR Spinal Arthriti*[Title/Abstract] OR Spin* Osteoarthritis [Title/Abstract] OR Lumbar Osteoarthritis[Title/Abstract] OR Spondylarthropath*[Title/Abstract] OR Marie-Strumpell Spondylitis[Title/Abstract] OR Marie Strumpell Spondylitis[Title/Abstract] OR Bechterew Syndrome[Title/Abstract]	2 357
#6	Search: spondylarthritis[MeSH Terms]	32 119
#5	Search: juvenile idiopathic arthritis[Title/Abstract] OR juvenile arthritis[Title/Abstract]	8 276
#4	Search: Arthritis, Juvenile[MeSH Terms]	12 059
#3	Search: #1 OR #2	77 927
#2	Search: Cyclosporine[MeSH Terms]	41 118
#1	Search: cyclosporin*[Title/Abstract] OR ciclosporin*[Title/Abstract] OR CsA[Title/Abstract]	70 116

Tabela 39. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane (data ostatniego wyszukiwania: 14.08.2024 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	(cyclosporin*):ti,ab,kw	7 718
#2	(ciclosporin*):ti,ab,kw	639
#3	(CsA):ti,ab,kw	3 437
#4	MeSH descriptor: [Cyclosporins] in all MeSH products	3 817
#5	#1 OR #2 OR #3 OR #4	9 815
#6	MeSH descriptor: [Arthritis, Juvenile] explode all trees	456
#7	(juvenile idiopathic arthritis):ti,ab,kw	799
#8	(juvenile arthritis):ti,ab,kw	1 114
#9	MeSH descriptor: [Spondylarthritis] explode all trees	1 944
#10	(Spondylarthriti*):ti,ab,kw	1 021
#11	(Spinal Arthriti*):ti,ab,kw	407
#12	(Spin* Osteoarthritis):ti,ab,kw	866
#13	(Lumbar Osteoarthritis):ti,ab,kw	373
#14	(Spondylarthropath*):ti,ab,kw	101
#15	(Marie-Strumpell Spondylitis):ti,ab,kw	1
#16	(Marie Strumpell Spondylitis):ti,ab,kw	1
#17	(Bechterew Syndrome):ti,ab,kw	3
#18	MeSH descriptor: [Spondylitis, Ankylosing] explode all trees	929
#19	(Ankylosing spondyl*):ti,ab,kw	2 810
#20	(Spondylarthritis Ankylopoietica):ti,ab,kw	1
#21	(Bechtere* Disease):ti,ab,kw	16
#22	(Rheumatoid Spondylitis):ti,ab,kw	490
#23	MeSH descriptor: [Arthritis, Reactive] explode all trees	48
#24	(Reactive Arthriti*):ti,ab,kw	2 584
#25	(Postinfectious Arthritides):ti,ab,kw	0
#26	(Reiter Syndrome):ti,ab,kw	27
#27	(Reite* Disease):ti,ab,kw	90
#28	(Reite* Syndrome):ti,ab,kw	43
#29	MeSH descriptor: [Systemic Vasculitis] explode all trees	301
#30	(systemic vasculiti*):ti,ab,kw	478
#31	MeSH descriptor: [Antiphospholipid Syndrome] explode all trees	130
#32	(antiphospholipid syndrome):ti,ab,kw	385
#33	(Hughes Syndrome):ti,ab,kw	35
#34	(Antiphospholipid Antibody Syndrom*):ti,ab,kw	115
#35	(Anti-Phospholipid Antibody Syndrome):ti,ab,kw	3
#36	(Anti-Phospholipid Syndrome):ti,ab,kw	27
#37	MeSH descriptor: [Mixed Connective Tissue Disease] explode all trees	9
#38	(mixed connective tissue disease):ti,ab,kw	152
#39	(Sharp Syndrome):ti,ab,kw	173
#40	(MCTD):ti,ab,kw	35
#41	MeSH descriptor: [Sjogren's Syndrome] explode all trees	444

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#42	(Sjogre* Syndrome):ti,ab,kw	1 066
#43	(Sicca Syndrome):ti,ab,kw	291
#44	MeSH descriptor: [Polychondritis, Relapsing] explode all trees	1
#45	(Relapsing polychondriti*):ti,ab,kw	16
#46	(Chronic Atrophic Polychondriti*):ti,ab,kw	0
#47	MeSH descriptor: [Arthritis, Juvenile] explode all trees	456
#48	(Still* Disease):ti,ab,kw	17 342
#49	(Eosinophilic Fasciitis):ti,ab,kw	5
#50	(Eosinophilic Fasciitis):ti,ab,kw	5
#51	#4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #28 OR #29 OR #30 OR #31 OR #32 OR #33 OR #34 OR #35 OR #36 OR #37 OR #38 OR #39 OR #40 OR #41 OR #42 OR #43 OR #44 OR #45 OR #46 OR #47 OR #48 OR #49 OR #50	37 472
#52	#5 AND #51 with Cochrane Library publication date from Sep 2021 to Aug 2024, in Cochrane Reviews	13

### 6.2.4.15. Twardzina układowa

Tabela 40. Strategia wyszukiwania w bazie Medline (data ostatniego wyszukiwania: 14.08.2024 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#8	Search: #3 AND #6 Filters: from 2021/9/23	7
#7	Search: #3 AND #6	141
#6	Search: #4 OR #5	29 375
#5	Search: Systemic Sclero*[Title/Abstract]	20 638
#4	Search: Scleroderma, Systemic[MeSH Terms]	23 817
#3	Search: #1 OR #2	77 929
#2	Search: Cyclosporine[MeSH Terms]	41 118
#1	Search: cyclosporin*[Title/Abstract] OR ciclosporin*[Title/Abstract] OR CsA[Title/Abstract]	70 118

Tabela 41. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane (data ostatniego wyszukiwania: 14.08.2024 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	MeSH descriptor: [Cyclosporins] explode all trees	3 817
#2	(cyclosporin*):ti,ab,kw	7 718
#3	(ciclosporin*):ti,ab,kw	639
#4	(CsA):ti,ab,kw	3 437
#5	#1 OR #2 OR #3 OR #4	9 815
#6	MeSH descriptor: [Scleroderma, Systemic] explode all trees	846
#7	(Systemic Sclero*):ti,ab,kw	2 215
#8	#6 OR #7	2 226
#9	#5 AND #8 with Cochrane Library publication date from Sep 2021 to Aug 2024	3

6.2.4.16. **Toczeń rumieniowaty układowy****Tabela 42. Strategia wyszukiwania w bazie Medline (data ostatniego wyszukiwania: 14.08.2024 r.)**

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#8	Search: #3 AND #6 Filters: from 2021/9/23	81
#7	Search: #3 AND #6	760
#6	Search: #4 OR #5	86 226
#5	Search: Systemic Lupus Erythematosus[Title/Abstract] OR Lupus Erythematosus Disseminatus[Title/Abstract] OR Libman-Sacks Disease[Title/Abstract]	62 517
#4	Search: Lupus Erythematosus, Systemic[MeSH Terms]	69 304
#3	Search: #1 OR #2	77 929
#2	Search: Cyclosporine[MeSH Terms]	41 118
#1	Search: cyclosporin*[Title/Abstract] OR ciclosporin*[Title/Abstract] OR CsA[Title/Abstract]	70 118

**Tabela 43. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane (data ostatniego wyszukiwania: 14.08.2024 r.)**

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	MeSH descriptor: [Cyclosporins] explode all trees	3 817
#2	(cyclosporin*):ti,ab,kw	7 718
#3	(ciclosporin*):ti,ab,kw	639
#4	(CsA):ti,ab,kw	3 437
#5	#1 OR #2 OR #3 OR #4	9 815
#6	MeSH descriptor: [Lupus Erythematosus, Systemic] explode all trees	1 612
#7	(Libman-Sacks Disease):ti,ab,kw	2
#8	(Lupus Erythematosus Disseminatus):ti,ab,kw	0
#9	(Systemic Lupus Erythematosus):ti,ab,kw	3 130
#10	#6 OR #7 OR #8 OR #9	3 373
#11	#5 AND #10	67
#12	#5 AND #10 with Cochrane Library publication date from Sep 2021 to Aug 2024	7