



**Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji**  
**Biuro Obsługi Rady Przejrzystości i Rady ds. Taryfikacji**

## **Cyklosporyna** **w wybranych wskazaniach** **pozarejestacyjnych**

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

Nr: BOR.434.11.2016

Data ukończenia: maj 2016

**KARTA NIEJAWNOŚCI**

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

**Zakres wyłączenia jawności:** dane osobowe.

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2014, poz.782 z późn. zm. w zw. z art. 1 ust. 1 oraz art. 23 ust.1 ustawy z dnia 29 sierpnia 1997 r. o ochronie danych osobowych (Dz. U. z 2014. poz. 1182 z późn. zm.).

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

**Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** osoba fizyczna.

## Wykaz wybranych skrótów

Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CyP	cyklofosfamid
CyS	Cyklosporyna A
CSA	Cyklosporyna A
EMA	Europejska Agencja Leków (European Medicines Agency)
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (Food and Drug Administration)
GVHD	Choroba przeszczep przeciwko gospodarzowi
h-ATG	Antytymocytowa surowica krwi (horse antithymocyte globulin)
HLH	Zespół hemofagocytowy (haemophagocytic lymphohistiocytosis, haemophagocytic syndrome)
HTA	ocena technologii medycznych (health technology assessment)
IPSS	międzynarodowy system rokowniczy (International Prognostic Scoring System)
IST	Terapia immunosupresyjna
IVIG	Immunoglobuliny podawane dożylnie
MAS	Zespół aktywacji makrofagów
MDS	Zespoły mielodysplastyczne (myelodysplastic syndromes)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
PCRA	Wybiórcza aplazja czerwonych krwinek
r-ATG	immunoglobulina antytymocytowa królicza
SD	Odchylenie standardowe
Technologia	technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Ustawa o refundacji	ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2015 r., poz. 345)
Ustawa o świadczeniach	ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2015 r., poz. 581, z późn. zm.)

## Spis treści

<b>1. Informacje o zleceniu .....</b>	<b>5</b>
<b>2. Problem decyzyjny .....</b>	<b>7</b>
2.1. Technologia oceniania .....	7
2.1.1. Informacje podstawowe .....	7
2.1.2. Wskazania zarejestrowane .....	8
2.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii .....	9
2.2. Problem zdrowotny .....	10
2.3. Technologie alternatywne .....	10
2.4. Opinie eksperckie .....	11
2.5. Rekomendacje i wytyczne kliniczne .....	12
<b>3. Analiza kliniczna .....</b>	<b>17</b>
3.1. Metodologia analizy klinicznej .....	17
3.2. Analiza skuteczności i bezpieczeństwa .....	21
3.2.1. Aplazja lub hipoplazja szpiku kostnego .....	21
3.2.2. Białaczka z dużych granulanych limfocytów T .....	26
3.2.3. Wybiórcza aplazja układu czerwono krwinkowego .....	26
3.2.3. Zespół aktywacji makrofagów .....	27
3.2.4. Zespół hemofagocytowy .....	28
3.2.5. Małopłytkowość oporna na leczenie .....	29
3.2.6. Zespół mielodysplastyczny - leczenie paliatywne .....	31
3.2.7. Stan po przeszczepieniu kości, rogówki, tkanek lub komórek .....	32
3.2.8. Dodatkowa analiza bezpieczeństwa .....	32
3.3. Ograniczenia .....	35
<b>4. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce .....</b>	<b>35</b>
4.1. Wydatki na finansowanie ocenianej technologii ze środków publicznych w Polsce .....	40
<b>5. Kluczowe informacje i wnioski .....</b>	<b>42</b>
<b>6. Opisy przypadków i serie przypadków .....</b>	<b>49</b>
<b>7. Źródła .....</b>	<b>52</b>
<b>8. Załączniki .....</b>	<b>54</b>
8.1. Strategie wyszukiwania Agencji .....	54
8.2. Wykaz publikacji wykluczonych oraz przyczyn wykluczenia .....	66

# 1. Informacje o zleceniu

Data wpłynięcia zlecenia do AOTMiT (RR-MM-DD) i znak pisma zlecającego

2016-04-01

PLA.4600.207.2016.1.ISU

Pełna nazwa świadczenia opieki zdrowotnej (z pisma zlecającego)

Leki dostępne w aptece na receptę, stosowane we wskazaniach innych niż ujęte w charakterystyce produktu leczniczego, dla których wydano decyzje o objęciu refundacją na podstawie art. 40 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2015 poz. 345, z późn. zm.) zawierające substancję czynną cyklosporyna:

Lp.	Substancja czynna	Zakres wskazań pozarejestacyjnych
1.	ciclosporinum	<ul style="list-style-type: none"> <li>- aplazja lub hipoplazja szp ku kostnego;</li> <li>- białaczka z dużych granulanych limfocytów T;</li> <li>- wybiórcza aplazja układu czerwokrwinkowego;</li> <li>- zespół aktywacji makrofagów;</li> <li>- zespół hemofagocytowy;</li> <li>- małopłytkowość oporna na leczenie;</li> <li>- zespół mielodysplastyczny - leczenie paliatywne;</li> <li>- stan po przeszczepie kośćczyny, rogówki, tkanek lub komórek</li> </ul>

Typ zlecenia: na podstawie art. 31n pkt 5 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2015 r. poz. 581 z późn. zm.)

Podstawa zlecenia (w przypadku braku informacji pozostawić bez zaznaczenia)

- 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:

Zestawienie produktów leczniczych zawierających substancję czynną ciclosporinum, dla których wydano decyzje o objęciu refundacją na podstawie art. 40 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2015 poz. 345, z późn. zm.) – na podstawie Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 25 lutego 2016 r., w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych.

Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN
Cyclaid, kaps. miękkie, 25 mg	50 kaps.	5909990787289
Cyclaid, kaps. miękkie, 50 mg	50 kaps.	5909990787357
Cyclaid, kaps. miękkie, 100 mg	50 kaps.	5909990787463
Equoral, kaps. elastyczne, 25 mg	50 szt. (5 blist.po 10 szt.)	5909990946426
Equoral, kaps. elastyczne, 50 mg	50 szt. (5 blist.po 10 kaps.)	5909990946525
Equoral, kaps. elastyczne, 100 mg	50 szt. (5 blist.po 10 kaps.)	5909990946624
Equoral, roztwór doustny, 100 mg/ml	50 ml	5909990946716
Sandimmun Neoral, kaps. miękkie, 25 mg	50 szt.	5909990336616
Sandimmun Neoral, kaps. miękkie, 50 mg	50 szt.	5909990336715
Sandimmun Neoral, kaps. miękkie, 100 mg	50 szt.	5909990336814
Sandimmun Neoral, roztwór doustny, 100 mg/ml	but. 50 ml	5909990336913
Sandimmun Neoral, kaps. miękkie, 10 mg	60 szt.	5909990406111

---

*Producent/podmiot odpowiedzialny dla wnioskowanej technologii:*

<b>Nazwa leku</b>	<b>Producent/podmiot odpowiedzialny dla ocenianej technologii</b>
Cyclaid	Apotex Europe B.V.
Equoral	Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o.
Sandimmun Neoral	Novartis Pharma GmbH

## 2. Problem decyzyjny

Na podstawie art. 31n pkt 5 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2015 r. poz. 581, z późn. zm.), pismem znak PLA.4600.207.2016.1.ISU dnia 1.04.2016 r. Minister Zdrowia przekazał AOTMiT zlecenie dotyczące cyklicznego przygotowania materiałów analitycznych pozwalających ocenić zasadność dalszego finansowania ze środków publicznych substancji czynnych we wskazaniach innych niż wymienione w Charakterystyce Produktu Leczniczego dostępnych w ramach wykazu: A 1. Leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym, z uwzględnieniem:

- 1) skuteczności klinicznej i praktycznej,
- 2) bezpieczeństwa stosowania,
- 3) relacji korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania,
- 4) wpływu na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców,
- 5) istnienia alternatywnej technologii medycznej, w rozumieniu ustawy o świadczeniach, oraz jej efektywności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania.

Niniejsze opracowanie dotyczy substancji czynnej cyklosporyna w następujących wskazaniach pozarejestacyjnych:

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

### Dodatkowe informacje:

Cyklosporyna w ocenianych wskazaniach była już przedmiotem oceny Agencji: Cyklosporyna w wybranych wskazaniach pozarejestacyjnych, raport nr AOTM-RK-434-17/2013 Warszawa, grudzień 2013.

Powyższe opracowanie stanowi niezbędny załącznik do niniejszego opracowania. Niniejsze opracowanie stanowi aktualizację powyższego opracowania.

Wystąpiono także do ekspertów klinicznych, w tym konsultantów krajowych, o wydanie stanowiska w przedmiotowej sprawie. Otrzymano 2 stanowiska eksperckie.

Ponadto wystąpiono do Prezesa NFZ z prośbą o przekazanie danych dotyczących kosztów raportowanych do NFZ w przypadku zastosowania ocenianych leków we wskazaniach pozarejestacyjnych. Nie otrzymano odpowiedzi do dnia przekazania raportu.

## 2.1. Technologia oceniania

### 2.1.1. Informacje podstawowe

#### **Cyklosporyna**

Grupa farmakoterapeutyczna: selektywne leki immunosupresyjne

Kod ATC: L04AD01

Postać farmaceutyczna: kapsułka, roztwór doustny

Mechanizm działania: Cyklosporyna (zwana także cyklosporyną A) jest cyklicznym polipeptydem złożonym z 11 aminokwasów, o silnym działaniu immunosupresyjnym. U zwierząt doświadczalnych przedłuża utrzymywanie się alogenicznych przeszczepów skóry, serca, nerek, trzustki, szpiku, jelita cienkiego i płuc. Z badań wynika, że cyklosporyna hamuje rozwój odczynów odporności komórkowej, w tym reakcji na alloprzeszczep, opóźnionej nadwrażliwości skórnej, doświadczalnego alergicznego zapalenia mózgu i rdzenia, zapalenia stawów wywołanego przez adiuwant Freund'a, reakcji przeszczep przeciw gospodarzowi (GVHD), a także hamuje wytwarzanie przeciwciał zależne od limfocytów T. Na poziomie komórkowym hamuje wytwarzanie i uwalnianie limfokin, w tym interleukiny 2 (czynnika wzrostu limfocytów T, TCGF). Wydaje się, że cyklosporyna blokuje limfocyty w stanie spoczynku w fazie G0 lub G1 cyklu komórkowego i hamuje stymulowane przez antygen uwalnianie limfokin przez pobudzone limfocyty T.

## 2.1.2. Wskazania zarejestrowane

Tabela 1. Zestawienie wskazań rejestracyjnych dla refundowanych produktów leczniczych zawierających substancje czynną cyklosporyna.

Cyclaid	Equoral	Sandimmun Neoral
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Jednocześnie z innymi lekami immunosupresyjnymi w celu zapobiegania ostremu lub przewlekłemu odrzuceniu przeszczepu po alogenicznej transplantacji nerek, wątroby, serca, serca z płucami, płuc lub trzustki.</li> <li>- Leczenie odrzucenia przeszczepu u pacjentów uprzednio otrzymujących inne leki immunosupresyjne</li> <li>- Zapobieganie i leczenie choroby przeszczep przeciwko gospodarzowi w następstwie alogenicznego przeszczepu szpiku</li> <li>- Leczenie ciężkiej łuszczycy, szczególnie typu płytkowego u pacjentów, u których konwencjonalne metody leczenia układowego są niewystarczająco skuteczne.</li> <li>- Leczenie ciężkiego atopowego zapalenia skóry u pacjentów, u których konwencjonalne metody leczenia są nieskuteczne lub niewskazane.</li> <li>- Leczenie steroidozależnego i steroidoopornego zespołu nerczycowego u dorosłych i dzieci, wywołanego przez choroby kłębuszków nerkowych, takie jak: nefropatia ze zmianami minimalnymi ogniskowe i segmentowe stwardnienie kłębuszków lub błoniaste zapalenie kłębuszków nerkowych, u pacjentów, u których glikokortykosteroidy i leki alkilujące są niewystarczająco skuteczne lub związane ze zbyt dużym ryzykiem</li> <li>- Produkt Cyclaid może być stosowany do wywołania remisji i jej utrzymania. Może też być stosowany do podtrzymania remisji wywołanej przez kortykosteroidy, co pozwala zmniejszyć ich dawkę. Leczenie ciężkiego czynnego reumatoidalnego zapalenia stawów u dorosłych, u których konwencjonalne metody leczenia, obejmujące przynajmniej jeden lek modyfikujący przebieg choroby okazały się niewystarczające.</li> </ul>	<p><u>Przeszczepianie</u></p> <p><i>Przeszczepianie narządów mięszzowych</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Zapobieganie odrzucaniu przeszczepu po przeszczepieniu narządów mięszzowych.</li> <li>- Leczenie komórkowego odrzucania przeszczepu u pacjentów uprzednio otrzymujących inne leki immunosupresyjne.</li> </ul> <p><i>Przeszczepianie szpiku</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Zapobieganie odrzucaniu przeszczepu po alogenicznej transplantacji szpiku i transplantacji komórek macierzystych.</li> <li>- Zapobieganie lub leczenie choroby przeszczep przeciw gospodarzowi (GVHD, ang. graft-versus-host disease).</li> </ul> <p><u>Wskazania pozatransplantacyjne</u> Endogenne zapalenie błony naczyniowej oka</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Leczenie zagrażającego utratą wzroku, zapalenia błony naczyniowej pośredniego lub tylnego odcinka oka pochodzenia niezakaźnego, gdy leczenie konwencjonalne lub powodowało nieakceptowalne działania niepożądane.</li> <li>- Leczenie zapalenia błony naczyniowej oka w chorobie Behçeta z nawracającymi reakcjami zapalnymi, obejmującymi siatkówkę u pacjentów bez objawów neurologicznych.</li> </ul> <p>Zespół nerczycowy</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Steroidozależny i steroidooporny zespół nerczycowy, wywołany przez pierwotne choroby kłębuszków nerkowych, takie jak nefropatie z minimalnymi zmianami, ogniskowe i segmentowe stwardnienie kłębuszków lub błoniaste zapalenie kłębuszków nerkowych.</li> <li>- Produkt leczniczy Equoral może być stosowany do wywołania remisji i jej utrzymania. Może też być użyty do podtrzymania remisji wywołanej steroidami, co pozwala na odstawienie steroidów.</li> </ul> <p>Reumatoidalne zapalenie stawów</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Leczenie ciężkiego, czynnego reumatoidalnego zapalenia stawów.</li> </ul> <p>Łuszczycza</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Leczenie ciężkiej łuszczycy u pacjentów, u których konwencjonalne leczenie jest nieskuteczne lub niewskazane.</li> </ul> <p>Atopowe zapalenie skóry</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Produkt leczniczy Equoral jest wskazany u pacjentów z ciężkim atopowym zapaleniem skóry, u których konieczne jest leczenie ogólne.</li> </ul>	<p><u>Przeszczepianie</u></p> <p><i>Przeszczepianie narządów mięszzowych</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Zapobieganie odrzucaniu przeszczepu u pacjentów, którzy otrzymali alogeniczny przeszczep nerki, wątroby, serca, serca i płuc, płuc lub trzustki.</li> <li>- Leczenie odrzucanie przeszczepu u pacjentów uprzednio otrzymujących inne leki immunosupresyjne.</li> </ul> <p><i>Przeszczepianie szpiku</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Zapobieganie odrzucaniu przeszczepu po transplantacji szpiku</li> <li>- Zapobieganie lub leczenie choroby przeszczep przeciw gospodarzowi (GVHD, ang. graft-versus-host disease).</li> </ul> <p><u>Wskazania pozatransplantacyjne</u> Endogenne zapalenie błony naczyniowej oka</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Czynne, zagrażające utratą wzroku, zapalenia błony naczyniowej pośredniego lub tylnego odcinka oka pochodzenia niezakaźnego, gdy leczenie konwencjonalne jest nieskuteczne lub powodujące ciężkie działania niepożądane.</li> <li>- Leczenie zapalenia błony naczyniowej oka w chorobie Behçet'a z nawracającymi zaostrzeniami i zajęciem siatkówki.</li> </ul> <p>Zespół nerczycowy</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Steroidozależny i steroidooporny zespół nerczycowy, wywołany przez choroby kłębuszków nerkowych, takie jak nefropatie z minimalnymi zmianami, ogniskowe i segmentowe stwardnienie kłębuszków lub błoniaste zapalenie kłębuszków nerkowych.</li> <li>- Produkt leczniczy Sandimmun Neoral może być stosowany do wywołania remisji i jej utrzymania. Może też być użyty do podtrzymania remisji wywołanej steroidami, co pozwala na odstawienie steroidów.</li> </ul> <p>Reumatoidalne zapalenie stawów</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Leczenie ciężkiego, czynnego reumatoidalnego zapalenia stawów.</li> <li>- Leczenie ciężkiej łuszczycy u pacjentów, u których konwencjonalne leczenie jest niewskazane.</li> </ul> <p>Atopowe zapalenie skóry</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Produkt leczniczy Sandimmun Neoral jest wskazany u pacjentów z ciężkim atopowym zapaleniem skóry, u których konieczne jest leczenie ogólne.</li> </ul>
Źródło: ChPL Cycloid, ChPL Equoral, ChPL Sandimmun Neoral		



### 2.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii

Dotychczas Rada Przejrzystości kilkukrotnie wydawała opinie odnośnie zasadności finansowania cyklosporyny w ocenianych wskazaniach pozarejestacyjnych. Treści opinii Rady Przejrzystości przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 2. Wcześniejsze opinie RP dotyczące itrakonazolu we wskazaniach pozarejestacyjnych wiążące się merytorycznie z dokonywaną oceną.**

Dokumenty, nr i data wydania	Opinia Rady Przejrzystości
<p>Opinia Rady Przejrzystości nr 119/2014 z dnia 5 maja 2014 r. w sprawie objęcia refundacją leków zawierających substancje czynne ciclosporinum w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego</p>	<p>Rada Przejrzystości <u>uznaje za zasadne objęcie refundacją produktów leczniczych zawierających ciclosporinum, jako substancję czynną</u>, w zakresie jej stosowania, dawkowania lub sposobu podawania we wskazaniach innych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego – <u>aplazja lub hipoplazja szpiku kostnego; białaczka z dużych granularnych limfocytów T; wybiórcza aplazja układu czerwono krwinkowego; zespół aktywacji makrofagów; zespół hemofagocytowy; małopłytkowość oporna na leczenie; zespół mielodysplastyczny - leczenie paliatywne; stan po przeszczepie kończyny, rogówki, tkanek lub komórek</u>. Lek powinien być dostępny dla chorych za odpłatnością ryczałtową, w ramach istniejących grup limitowych: 137.1, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - leki immunosupresyjne - inhibitory kalcyneuryny - cyklosporyna do stosowania doustnego - stałe postacie farmaceutyczne oraz 138.2, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - leki immunosupresyjne - inhibitory kalcyneuryny - cyklosporyna do stosowania doustnego - płynne postacie farmaceutyczne.</p> <p><u>Uzasadnienie</u></p> <p>Cyklosporyna jest lekiem stosowanym od wielu lat i jako lek z grupy immunosupresantów jest podawana szczególnie u ludzi z chorobami o podłożu autoimmunologicznym lub schorzeń, w przypadku, których podejrzewa się immunizację, jako jeden z czynników etiologicznych, a wyczerpano już inne możliwe do zastosowania opcje terapeutyczne. Ze względu na bardzo dużą różnorodność i złożoność ocenianych wskazań wyciągnięcie jednego wspólnego wniosku, co do skuteczności cyklosporyny w ocenianych wskazaniach pozarejestacyjnych jest trudne. Wydaje się jednak, iż ze względu na 30-letnie doświadczenie cyklosporyna powinna być dostępna, jako jedna z alternatyw w leczeniu szerokiej grupy chorych. Tym samym Rada Przejrzystości podtrzymuje stanowisko dotyczące powyższej technologii wyrażone w opinii nr 356/2013 z dnia 10 grudnia 2013 roku. Brak jest nowych lub dodatkowych dowodów naukowych, które mogłyby w zasadniczy sposób wpłynąć na opinię Rady w tym zakresie. Umiarkowanej jakości dowody naukowe, w tym systematyczne przeglądy badań, potwierdzają skuteczność cyklosporyny w leczeniu ciężkiej anemii aplastycznej. Dane te można najprawdopodobniej odnieść także do wybiórczej aplazji układu czerwono krwinkowego. W przypadku małopłytkowości opornej na leczenie, białaczki z dużych granularnych limfocytów T, zespołu aktywacji makrofagów oraz zespołu hemofagocytowego słabej jakości dowody naukowe wskazują na skuteczną odpowiedź na leczenie u części chorych. W przypadku zespołów mielodysplastycznych słabej jakości dowody naukowe wskazują na możliwość zwiększenia prawdopodobieństwa odpowiedzi hematologicznej, przy braku wpływu na przeżywalność. Dowody na skuteczność cyklosporyny u chorych po przeszczepie rogówki nie są jednoznaczne. Nie odnaleziono randomizowanych badań klinicznych oceniających cyklosporynę u pacjentów po przeszczepie tkanek lub komórek innych jak rogówka i komórki krwiotwórcze, w tym kończyn. Mimo to, ponieważ zapobieganie, jak również leczenie odrzucenia narządów, które są najczęściej przeszczepiane na świecie (nerki, serce, wątroba, szpik kostny), jest jednym z klasycznych wskazań do zastosowania cyklosporyny, wydaje się zasadne, aby lek ten był dostępny, jako leczenie alternatywne także w przypadku przeszczepień innych narządów/tkanek, w tym rogówki. Lek jest obecnie dostępny dla chorych za odpłatnością ryczałtową, w ramach istniejących grup limitowych zależnych od postaci farmaceutycznej: 137.1, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - leki immunosupresyjne - inhibitory kalcyneuryny - cyklosporyna do stosowania doustnego - stałe postacie farmaceutyczne oraz 138.2, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - leki immunosupresyjne - inhibitory kalcyneuryny - cyklosporyna do stosowania doustnego - płynne postacie farmaceutyczne.</p>
<p>Opinia Rady Przejrzystości nr 356/2013 z dnia 10 grudnia 2013 r. w sprawie zasadności dalszego finansowania produktów leczniczych zawierających substancję czynną cyklosporyna w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego</p>	<p>Rada Przejrzystości <u>uważa za zasadne dalsze finansowanie produktów leczniczych zawierających substancję czynną cyklosporyna</u> w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego w następujących wskazaniach:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Choroby autoimmunizacyjne;</li> <li>2. Zespół Alporta z białkomoczem, nefropatia toczniowa, anemia aplastyczna oraz nieswoiste zapalenia jelit - u dzieci do 18 roku życia;</li> <li>3. Aplazja lub hipoplazja szpiku kostnego;</li> <li>4. LGL Leukemia (białaczka z dużych granularnych limfocytów T; Large granular lymphocytic leukemia);</li> <li>5. PRCA (wybiórcza aplazja układu czerwono krwinkowego; pure red cell aplasia);</li> <li>6. Zespół aktywacji makrofagów (MAS);</li> <li>7. Zespół hemofagocytowy (HLH);</li> <li>8. Małopłytkowości odporne na leczenie;</li> <li>9. Paliatywne leczenie zespołów mielodysplastycznych (MDS);</li> <li>10. Stan po przeszczepie kończyny, rogówki, tkanek lub komórek.</li> </ol> <p>Jednocześnie Rada Przejrzystości <u>uważa za niezasadne</u> dalsze finansowanie produktów leczniczych zawierających substancję czynną cyklosporyna w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego we wskazaniach:</p>

Dokumenty, nr i data wydania	Opinia Rady Przejrzystości
	<p>paliatywne leczenie przewlekłej białaczki mielomonocytovej (CMML) oraz guzy łite u pacjentów do 18 r.ż.</p> <p><u>Uzasadnienie</u></p> <p>Istnieją dowody, najczęściej średniej jakości naukowej, na efektywność cyklosporyny w wyżej wymienionych dziesięciu wskazaniach. Nie znaleziono żadnych dowodów skuteczności stosowania preparatów zawierających cyklosporynę w paliatywnym leczeniu przewlekłej białaczki mielomonocytovej (CMML) oraz w guzach łitych u pacjentów do 18 r.ż.</p>
<p>Opinia Rady Przejrzystości nr 110/2012 z dnia 18 czerwca 2012 r. w sprawie objęcia refundacją leków hematologicznych i hematoonkologicznych określonych w załączniku do pisma o sygn. MZ-PLR-460-14910-31/DG/12 w zakresie wskazań do stosowania odmiennych niż określone w ChPL</p>	<p>Rada Przejrzystości uważa za zasadne objęcie refundacją leków hematologicznych i hematoonkologicznych, określonych w załączniku do pisma o sygn. MZ-PLR-460-14910-31/DG/12, w zakresie wskazań do stosowania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego, pod warunkiem ich stosowania w oparciu o aktualne dowody naukowe oraz wytyczne i dyrektywy międzynarodowych organizacji medycznych i towarzystw naukowych.</p> <p><u>Uzasadnienie</u></p> <p>Zdaniem Rady istotność wskazań (stanów klinicznych), w których stosowane są leki hematologiczne i hematoonkologiczne, określone w załączniku do pisma o sygn. MZ-PLR-460-14910-31/DG/12 uzasadnia objęcie ich refundacją.</p>

## 2.2. Problem zdrowotny

Informacje przedstawiono w raporcie Agencji AOTM-OT-434-17/2013.

## 2.3. Technologie alternatywne

### Aplazja lub hipoplazja szpiku kostnego, wybiórcza aplazja układu czerwono krwinkowego

U chorych niekwalifikujących się do przeszczepu szpiku stosuje się intensywne leczenie immunosupresyjne z zastosowaniem: globuliny antylimfocytowej (ALG) lub antytymocytowej (ATG) + cyklosporyna A z glikokortykosteroidami lub ewentualnie cyklofosfamid z ATG. Można stosować także androgeny z jednoczesną immunosupresją lub bez niej oraz leczenie wspomagające. W dalszych liniach leczenia stosuje się również almeztumab i eltrombopag.

### Białaczka z dużych granularnych limfocytów T

Cyklosporyna w monoterapii jest zalecana do podawana, jako jeden z możliwych schematów terapii w pierwszej linii leczenia. Inne schematy terapii w pierwszej linii leczenia to metotreksat (niskie dawki) ± kortykosteroidy lub cyklofosfamid ± kortykosteroidy. W dalszych liniach leczenia stosuje się analogi puryn alemtuzumab oraz splenektomię.

### Zespół hemofagocytowy, zespół aktywacji makrofagów

W odnalezionych rekomendacjach, jako terapię alternatywną stosowane w tych wskazaniach poza cyklosporyną zostały wymienione: etopozyd, deksametazon, cyklofosfamidem, metotreksat.

### Małopłytkowość oporna na leczenie

Rekomendacje kliniczne światowych organizacji i towarzystw medycznych wymieniają w leczeniu małopłytkowości autoimmunizacyjnej odpornej na leczenie: cyklosporynę, cyklofosfamid, rytuksymab, winkrystynę, winblastynę.

### Zespół mielodysplastyczny – leczenie paliatywne

W leczeniu w MDS stosuje się przede wszystkim: cytarabinę, azacytydynę, HSCT oraz lenalidomid. W leczeniu wspomagającym stosowana jest erytropoetyna, czynniki stymulujące tworzenie kolonii granulocytów lub czynniki stymulujące tworzenie kolonii granulocytów i makrofagów (np. w przypadku opornych na leczenie objawowych cytopenii), leczenie immunosupresyjne: globuliny antytymocytarna (ATG), cyklosporynę A, cyklofosfamid, kortykosterydoterapię.

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

W przypadku transplantacji kończyny, poza interwencjami ocenianymi w niniejszym opracowaniu, jako opcje terapeutyczne wytyczne wymieniają bazyliksymab, mykofenolan mofetylu i kortykosteroidy (prednizon i

metylprednizolon). U pacjentów przechodzących HSCT, wytyczne kliniczne zalecają stosowanie, oprócz ocenianych substancji, takrolimusu, metotreksatu, mykofenolanu mofetylu oraz globuliny antytymocytarnej.

Do alternatywnych technologii lekowych finansowanych w omawianym wskazaniu pozarejestacyjnym należą takrolimus, mykofenolan mofetylu i prednizon.

## 2.4. Opinie eksperckie

W poniższe tabeli przedstawiono opinie eksperckie otrzymane w ramach niniejszego opracowania.

Tabela 3. Opinie polskich ekspertów dotyczące finansowania cyklosporyny w ocenianych wskazaniach pozarejestacyjnych.



Ekspert	Argumenty za finansowaniem	Argumenty przeciwko finansowaniu	Stanowisko własne
<b>aplazja lub hipoplazja szpiku kostnego; białaczka z dużych granulanych limfocytów T; wybiórcza aplazja układu czerwono krwinkowego; zespół aktywacji makrofagów; zespół hemofagocytowy; małopłytkowość oporna na leczenie; zespół mielodysplastyczny - leczenie paliatywne; stan po przeszczepieniu kończyny, rogówki, tkanek lub komórek</b>			
	<p>„Lek bazalny dla leczenia aplazji szpiku oraz w transplantologii zarówno komórkowej jak i narządowej, stosowany z powodzeniem także w leczeniu różnych schorzeń autoimmunologicznych i innych powstałych na podłożu dysfunkcji układu odpornościowego, w tym białaczki z dużych ziarnistych limfocytów T. W transplantologii stosowany w podstawowych protokołach zarówno zapobiegania jak i leczenia GF i GvHD.</p> <p><i>Uwaga 2. Nie znajduję uzasadnienia dla wyodrębniania postaci czerwono krwinkowej aplazji szpiku, bo mieści się ona w definicji aplazji szpiku; Uwaga 3. zespół aktywacji makrofagów należy do tzw. wtórnych zespołów hemofagocytowych i chyba nie ma potrzeby jego dodatkowego wyodrębniania; Uwaga 5. nie posiadam wiedzy na temat zasadności stosowania CsA w leczeniu paliatywnym MDS oraz komentarz jak w Uwaga 1.</i></p> <p><i>Uwaga 1. (...) nie rozumiem zasadności wyszczególnienia w „Zakres wskazań pozarejestacyjnych... stan po przeszczepieniu kończyny, rogówki, tkanek lub komórek” - uważam, że bardziej zasadny jest zapis zgodny z ustawą transplantacyjną „... po przeszczepieniu komórek, tkanek lub narządów”</i>”</p>	<p>„Nie znajduję takich przyczyn.”</p>	<p>„Uważam, że lek powinien być finansowany ze środków publicznych we wskazaniach przedstawionych na początku formularza, za wyjątkiem leczenia paliatywnego w MDS.”</p>
<b>stan po przeszczepieniu kończyny, rogówki, tkanek lub komórek</b>			
	<p>„Brak odpowiedników o potwierdzonej równoważnej skuteczności klinicznej (opinia własna, oparta o dane piśmiennictwa).”</p>	<p>„Brak odpowiedników o równoważnej skuteczności terapeutycznej. Chorzy są już ustawieni na tych właśnie lekach (opinia własna!).”</p>	<p>„Jak najbardziej TAK”</p>

Tabela 4. Opinie polskich ekspertów dotyczące relacji korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania cyklosporyny w ocenianych wskazaniach pozarejestacyjnych.





Ekspert	Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania
<b>aplazja lub hipoplazja szpiku kostnego; białaczka z dużych granulanych limfocytów T; wybiórcza aplazja układu czerwono krwinkowego; zespół aktywacji makrofagów; zespół hemofagocytowy; małopłytkowość oporna na leczenie; zespół mielodysplastyczny - leczenie paliatywne; stan po przeszczepieniu kończyny, rogówki, tkanek lub komórek</b>	
	<p>„Jednoznaczna przewaga korzyści nad ryzykiem. Opinię oparto na doświadczeniach własnych i danych pochodzących z literatury.”</p>
<b>stan po przeszczepieniu kończyny, rogówki, tkanek lub komórek</b>	
	<p>„Względnie niewielkie skutki uboczne. „Risk-benefit ratio” – zdecydowanie na korzyść leku (opinia własna).”</p>

Tabela 5. Opinie polskich ekspertów dotyczące alternatywnych technologii medycznych względem stosowania cyklosporyny w ocenianych wskazaniach pozarejestacyjnych.

Ekspert	Alternatywna technologia medyczna, w tym efektywność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania.
	<p>aplazja lub hipoplazja szpiku kostnego; białaczka z dużych granulanych limfocytów T; wybiórcza aplazja układu czerwono krwinkowego; zespół aktywacji makrofagów; zespół hemofagocytowy; małopłytkowość oporna na leczenie; zespół mielodysplastyczny - leczenie paliatywne; stan po przeszczepieniu kończyny, rogówki, tkanek lub komórek</p> <p>„Profil wskazań i zakres użycia ocenianych technologii (leków) dotyczy bardzo różnorodnej populacji chorych. Co powoduje, że trudno jednoznacznie wskazać technologię (leki) alternatywną.</p> <p>Większość z ocenianych leków została umieszczona na liście leków pierwszego rzutu lub leków z wyboru do stosowania w różnych fazach procedury przeszczepiania, czy to narządów, czy komórek, a także niedoborów odporności (np. Cyclosporinum, Tacrolimusum, Acidum mycophenolicum, Sulfamethoxazolium + Trimethoprimum), inne muszą zostać zastosowane wobec nieskuteczności lub nietolerancji wymienionych powyżej i innych leków używanych w opiece nad pacjentem poddanym transplantacji lub chorym na niedobór odporności (np. Azathioprinum, Everolimusum, Sirolimusum, Valganciclovirum).</p> <p>Spośród ocenianych technologii (leków) ty ko Itraconazolium nie znajduje podstaw do stosowania, a tym samym do jego refundacji, szczególnie, gdy są dostępne alternatywne preparaty przeciwgrzybicze, które są bardziej skuteczne i bezpieczniejsze do użycia.</p> <p>Opinia powstała na podstawie doświadczeń własnych i piśmiennictwa.”</p>
	<p>stan po przeszczepieniu kończyny, rogówki, tkanek lub komórek</p> <p>„Brak. (Opinia własna oparta o piśmiennictwo).”</p>

## 2.5. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Aktualizację wytycznych dotyczących stosowania cyklosporyny w przedmiotowych wskazaniach pozarejestacyjnych przeprowadzono w stosunku do ostatniego raportu Agencji (AOTM-RK-434-17/2013).

W dniach 21–22.04.2016 roku przeprowadzono wyszukiwanie rekomendacji klinicznych na stronach internetowych następujących organizacji: National Comprehensive Cancer Network (NCCN), National Cancer Institute (NCI), European Society For Medical Oncology (ESMO), British Committee for Standards in Haematology (BCSH), Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK), European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT), baz wytycznych: National Guideline Clearinghouse; instytucji zajmujących się ochroną zdrowia: National Institute for Health and Care Excellence (NICE), Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN), Belgian Health Care Knowledge Centre (KCE), National Health and Medical Research Council (NHMRC), (USPSTF), Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ).

Łącznie odnaleziono 13 opracowań rekomendacji opartych na przeglądzie systematycznym literatury dotyczących stosowania cyklosporyny w leczeniu pacjentów z następującymi wskazaniami: aplazja lub hipoplazja szpiku kostnego – anemia aplastyczna (AIEOP 2015, BCSH 2015), białaczka z dużych granulanych limfocytów T (NCCN 2014, BCSH 2013, PTOK 2013a), zespół hemofagocytowy (HS 2015), małopłytkowość oporna na leczenie (PTOK 2013c), zespoły mielodysplastyczne – leczenie paliatywne (ESMO 2014, BCSH 2014, PTOK 2013b, ELN 2013) oraz stan po przeszczepieniu kończyny, rogówki, tkanek lub komórek (PTT 2014, EBMT-ELN 2014). Nie odnaleziono rekomendacji praktyki klinicznej dla następujących przedmiotowych wskazań: wybiórcza aplazja układu czerwono krwinkowego oraz zespół aktywacji makrofagów.

W przypadku anemii aplastycznej cyklosporyna jest stosowana w leczeniu dzieci w połączeniu z metotreksatem w profilaktyce choroby przeszczep przeciwko gospodarzowi (AIEOP 2015). Natomiast zarówno u dzieci, jak i dorosłych cyklosporyna jest rekomendowana w pierwszej linii leczenia immunosupresyjnego w połączeniu z surowicą antytymocytową (AIEOP 2015, BCSH 2015).

Wytyczne odnoszące się do leczenia białaczki z dużych granulanych limfocytów T (NCCN 2014, BCSH 2013) zalecają podawanie cyklosporyny w monoterapii, jako jeden ze schematów terapii w pierwszej linii leczenia.

W przypadku leczenia zespołu hemofagocytowego, wytyczne HS 2015 wskazują, że cyklosporyna, oprócz immunoglobulin, glikokortykosteroidów i etopozydu, stanowi jeden z podstawowych leków w leczeniu pierwotnego i indukowanego zakażeniem zespołu hemofagocytowego. Może też być stosowana w leczeniu

HLH z towarzyszącymi reakcjami autoimmunologicznymi, oprócz anty-leukin-1, glikokortykosteroidów i etopozydu.

Pomimo odnalezionych rekomendacji dotyczących leczenia małopłytkowości (PTOK 2013c), w wytycznych nie podano informacji na temat możliwości stosowania cyklosporyny w tym wskazaniu.

W przypadku zespołów mielodysplastycznych odnalezione rekomendacje wskazują na stosowanie cyklosporyny w terapii immunosupresyjnej (BCSH 2014, PTOK 2013b, ELN 2013). Wytyczne BCSH 2014 zalecają podawanie cyklosporyny po zastosowaniu leczenia surowicą antytymocytową. Z kolei wytyczne PTOK 2013b oraz ELN 2013 wskazują, że schemat leczenia immunosupresyjnego powinien obejmować podanie surowicy antytymocytowej z lub bez cyklosporyny, a w przypadku rekomendacji PTOK 2013b, dopuszcza się także stosowanie samej cyklosporyny.

Zalecenia Polskiego Towarzystwa Transplantologicznego (PTT 2014) dotyczące stanu po przeszczepieniu kończyny górnej nie wskazują na stosowania cyklosporyny w leczeniu immunosupresyjnym. Wytyczne EBMT-ELN 2014 wskazują na zastosowanie cyklosporyny przede wszystkim w profilaktyce występowania GVHD.

Podsumowanie przedstawia poniższa tabela.

**Tabela 6. Podsumowanie rekomendacji klinicznych dotyczących stosowania cyklosporyny w ocenianych wskazaniach pozarejestacyjnych.**

Autorzy, przedmiot i metodyka wydania rekomendacji	Treść rekomendacji
<b>Aplazja lub hipoplazja szpiku kostnego</b>	
<p><b>AIEOP 2015</b> (Associazione Italiana Ematologia Oncologia Pediatrica, Włochy)</p> <p>Wytyczne Zespołu ds. Badań Niewydolności Szpiku, AIEOP, w zakresie diagnostyki i leczenia nabytej niedokrwistości aplastycznej u dzieci.</p> <p>Konsensus ekspertów oparty na dowodach naukowych</p>	<p><b>Anemia aplastyczna u dzieci</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– <b>Cyklosporyna A</b> w kombinacji z metotreksatem jest rekomendowana w <b>profilaktyce GVHD</b> (Poziom wiarygodności: III; Siła konsensusu: 8,5; Poziom zgodności: C): <ul style="list-style-type: none"> <li>○ <u>U pacjentów, u których dopasowano rodzinnego dawcę szpiku</u></li> <li>○ <u>U pacjentów, u których dopasowano niespokrewnionego dawcę szpiku</u></li> </ul> </li> <li>– <u>U pacjentów pozbawionych spokrewnionego dawcy, leczenie immunosupresyjne obejmuje stosowanie kombinacji surowicy antytymocytowej oraz <b>cyklosporyny A</b> w pierwszej linii leczenia</u> (Poziom wiarygodności: II; Siła konsensusu: 8,5; Poziom zgodności: B).</li> </ul> <p>Pełny algorytm leczenia przedstawiono na wykresie poniżej.</p>

Autorzy, przedmiot i metodyka wydania rekomendacji	Treść rekomendacji
	<p><b>Severe Aplastic Anemia</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>HLA identical sibling donor available → HSCT</li> <li>HLA identical sibling donor NOT available → IST hATG + CyA             <ul style="list-style-type: none"> <li>Responder → CyA continued for at least 12 months after achievement of the best response and slow tapering                     <ul style="list-style-type: none"> <li>Remission → Continue CyA monitoring blood level</li> <li>Relapse in NSAA → CyA on therapeutic range and slow tapering until minimum effective dose                             <ul style="list-style-type: none"> <li>Responder → Continue CyA monitoring blood level</li> <li>Not Responder → Match Unrelated Donor available → HSCT; Match Unrelated Donor Not available → 3<sup>rd</sup> IST hATG + CyA</li> </ul> </li> <li>Relapse in SAA → Match Unrelated Donor available → HSCT; Match Unrelated Donor Not available → 2<sup>nd</sup> IST hATG + CyA                             <ul style="list-style-type: none"> <li>Responder → Continue CyA monitoring blood level</li> <li>Not Responder → Match Unrelated Donor available → HSCT; Match Unrelated Donor Not available → 3<sup>rd</sup> IST hATG + CyA</li> </ul> </li> </ul> </li> <li>Not responder → Match Unrelated Donor available → HSCT; Match Unrelated Donor NOT available → 2<sup>nd</sup> IST hATG + CyA                     <ul style="list-style-type: none"> <li>Responder → Continue CyA monitoring blood level</li> <li>Not Responder → Alternative treatments: HSCT from haplo-identical family donor, HSCT from family mismatched &gt;1 Ag, Eltrombopag, Alemtuzumab, Anti TNF <math>\alpha</math>, Androgens</li> </ul> </li> </ul> </li> </ul>
<p><b>BCSH 2015</b>  <b>(British Committee for Standards in Haematology, Wielka Brytania)</b>                  Wytyczne diagnostyki i leczenia anemii aplastycznej u dorosłych.                  Konsensus ekspertów oparty na przeglądzie systematycznym badań</p>	<p><b>Anemia aplastyczna u dorosłych</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Aktualny standard pierwszej linii leczenia immunosupresyjnego stanowi kombinacja <u>antytmocytowej surowicy końskiej (h-ATG)</u> i <u>cyklosporyny A (CSA)</u> (Siła rekomendacji: 1; jakość dowodów: A).</li> <li>– Leczenie immunosupresyjne jest zalecane w terapii pierwszego rzutu u pacjentów bez poważnych objawów anemii aplastycznej wymagających leczenia, u pacjentów z ciężkimi lub bardzo ciężkimi objawami anemii aplastycznej, którym brak dopasowanego spokrewnionego dawcy z rodzeństwa, oraz u pacjentów w wieku &gt; 35–50 lat z poważnymi lub bardzo poważnymi objawami anemii aplastycznej. (Siła rekomendacji: 1; jakość dowodów: A).</li> </ul> <p><u>Siła rekomendacji:</u> 1 – silna. <u>Jakość dowodów:</u> A – wysoka</p>
<p><b>Białaczka z dużych granulanych limfocytów T</b></p>	
<p><b>NCCN 2014</b>  <b>(National Comprehensive Cancer Network, USA)</b>                  Konsensus ekspertów oparty na przeglądzie</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– <b>Cyklosporyna w monoterapii</b> jest zalecana do podawania, jako jeden z możliwych schematów terapii w pierwszej linii leczenia. Inne schematy terapii w pierwszej linii leczenia to metotreksat (niskie dawki) ± kortykosteroidy lub cyklofosfamid ± kortykosteroidy. (Siła rekomendacji: 2A)</li> </ul> <p><u>Siła rekomendacji – kategorie jakości dowodów oraz poziomu konsensusu:</u> 2A - rekomendacja oparta na niskiej jakości dowodach, uzyskano jednomyślny konsensus NCCN o tym, że interwencja jest właściwa.</p>

Autorzy, przedmiot i metodyka wydania rekomendacji	Treść rekomendacji
systematycznym badań.	
<p><b>BCSH 2013</b> (British Committee for Standards in Haematology, Wielka Brytania)</p> <p>Wytyczne dotyczące leczenia nowotworów z dojrzałych limfocytów T i komórek NK.</p> <p>Konsensus ekspertów oparty na przeglądzie systematycznym badań</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Pacjenci nie wymagają leczenia o ile nie występują symptomatyczne z cytopenie lub innych powikłania.</li> <li>- W większości przypadków rozwój choroby ma powolny przebieg i nie jest wskazane wprowadzenie agresywnej chemioterapii.</li> <li>- Decyzję o leczeniu podejmuje się w oparciu o stwierdzenie: znacznej niedokrwistości objawowej (&lt;9 g/dl) i/lub konieczność przeprowadzenia transfuzji; ciężką neutropenię (&lt;0,5 x10<sup>9</sup>/l) związaną z zakażeniem; ciężką małopłytkowość (&lt;50 x 10<sup>9</sup>/l); lub dowolną ich kombinacją.</li> <li>- <u>Monoterapia: cyklosporyna w podaniu doustnym</u> lub metotreksat (doustnie, raz tygodniowo, 10 mg/m<sup>2</sup>/tydzień) są skuteczne w ponad 75% przypadków (Siła rekomendacji: 1; jakość dowodów: B).</li> <li>- Odpowiedź na leczenie może być zwiększona przez zastosowanie czynników wzrostu (erytropoetyne i/lub czynnika wzrostu kolonii granulocytów) (Siła rekomendacji: 1; jakość dowodów: B)</li> </ul> <p><u>Siła rekomendacji:</u> 1 – silna. <u>Jakość dowodów:</u> B – umiarkowana</p>
<p><b>PTOK 2013a</b> (Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej, Polska)</p> <p>Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych 2013 rok – Nowotwory z dojrzałych komórek T i NK.</p> <p>Zespół autorski oraz dwóch redaktorów, reprezentujących najważniejsze metody leczenia.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>Brak informacji na temat stosowania cyklosporyny w leczeniu białaczki z dużych granulanych limfocytów T.</b></li> <li>- W przypadku postaci przewlekłej białaczki z komórek T dorosłych prowadzi się profilaktykę i leczenie zakażeń. Postać ta nie wymaga leczenia przeciwnowotworowego przez dłuższy czas.</li> </ul>
<b>Wybiórcza aplazja układu czerwonerwinkowego (PRCA)</b>	
-	-
<b>Zespół aktywacji makrofagów (MAS)</b>	
-	-
<b>Zespół hemofagocytowy (HLH)</b>	
<p><b>HS 2015</b> (The Study Group on HLH Subtyped of Histiocyte Society, USA)</p> <p>Rekomendacje dotyczące diagnozowania i leczenia zespołu hemofagocytowego związanego z nowotworami</p> <p>Konsensus ekspertów i przegląd literatury</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Do podstawowych leków stosowanych w <u>leczeniu pierwotnego i indukowanego zakażeniem HLH</u> należą: immunoglobuliny, glikokortykosteroidy, <b>cyklosporyna</b> i etopozyd.</li> <li>- Anty-leukiny-1 mogą być stosowane <u>w leczeniu HLH z towarzyszącymi reakcjami autoimmunologicznymi</u>, oprócz glikokortykosteroidów, <b>cyklosporyny</b> i etopozydu.</li> </ul>
<b>Małopłytkowość oporna na leczenie</b>	
<p><b>PTOK 2013c</b> (Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej, Polska)</p> <p>Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych 2013 rok – leczenie wspomagające.</p> <p>Zespół autorski oraz dwóch redaktorów, reprezentujących najważniejsze metody leczenia.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>Brak informacji na temat stosowania cyklosporyny A w leczeniu małopłytkowości.</b></li> </ul>
<b>Zespoły mielodysplastyczne (MDS) – leczenie paliatywne</b>	
<p><b>ESMO 2014</b> (European Society For Medical Oncology, Europa, Szwajcaria)</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>W drugiej linii leczenia anemii u pacjentów z niskim ryzykiem zespołu mielodysplastycznego, u których nie stwierdzono delekcji 5q, leczenie immunosupresyjne z lub bez cyklosporyny może skutkować odpowiedzią hematologiczną u 25–40% leczonych pacjentów.</b></li> </ul>

Autorzy, przedmiot i metodyka wydania rekomendacji	Treść rekomendacji
<p>Wytyczne praktyki klinicznej odnośnie diagnostyki, leczenia oraz okresu obserwacji u pacjentów z zespołami mielodysplastycznymi. Konsensus ekspertów oparty na przeglądzie literatury.</p>	
<p><b>BCSH 2014</b> <b>(British Committee for Standards in Haematology, Wielka Brytania)</b> Wytyczne dotyczące diagnostyki i leczenia pacjentów dorosłych z zespołami mielodysplastycznymi. Konsensus ekspertów oparty na przeglądzie systematycznym literatury</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– W terapii immunosupresyjnej rekomendowane jest podanie <u>antytymocytovej surowicy końskiej (h-ATG)</u> u odpowiednich pacjentów prezentujących małe lub pośrednie ryzyko (wg skali IPSS) zespół mieloplastyczny, którzy zwykle poniżej 60 r.ż. oraz którzy mają normalny kariotyp lub trisomię 8. (Siła rekomendacji: 2; jakość dowodów: C)</li> <li>– <b>Cyklosporyna</b> powinna być wprowadzone <b>po ATG</b> i jej podawanie powinno być kontynuowane, przez co najmniej 6 miesięcy, docelowo utrzymując stężenia CSA na poziomie 100–200 µg/l.</li> <li>– <b>Cyklosporyna</b> może odgrywać niskową rolę u starszych pacjentów w powiązaniu z występowaniem reakcji autoimmunologicznych lub skąpokomórkowego szpiku kostnego.</li> </ul> <p><u>Siła rekomendacji:</u> 2 – słaba. <u>Jakość dowodów:</u> C – niska</p>
<p><b>PTOK 2013b</b> <b>(Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej, Polska)</b> Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych 2013 rok – zespoły mielodysplastyczne. Zespół autorski oraz dwóch redaktorów, reprezentujących najważniejsze metody leczenia.</p>	<p><b>Leczenie chorych na MDS z grupy niskiego ryzyka:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Chorzy z cytopeniami niewielkiego stopnia nie wymagają leczenia. Osoby z objawową niedokrwistością są klasyfikowane na podstawie stężenia sEpo.</li> <li>– Chorzy z niedokrwistością i stężeniem Epo (erytropoetyny) w surowicy wynoszącym &gt;500 mjm./ml mogą być poddani próbie leczenia immunosupresyjnego. Dotyczy to zwłaszcza chorych w wieku poniżej 60 lat i nosicieli HLA-DR15+ oraz MDS przebiegającego z obecnością klonu komórek PNH+ i/lub hipoplastycznej postaci MDS. <b>Leczenie immunosupresyjne</b> obejmuje podawanie <b>surowicy antytymocytovej (40 mg/dobę i.v. przez kolejne 4 dni) z cyklosporyną lub bez niej, lub samej cyklosporyny.</b></li> </ul>
<p><b>ELN 2013</b> <b>(European Leukemia Net, Europa)</b> Diagnostyka i leczenie pierwotnego zespołu mielodysplastycznego u dorosłych. Konsensus ekspertów oparty na przeglądzie systematycznym literatury.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– <u>Leczenie immunosupresyjne</u> polega na zastosowaniu <b>surowicy antytymocytovej (ATG)</b> oraz <b>cyklosporyny, podawanej doustnie przez 6 miesięcy</b>, u pacjentów: w wieku poniżej 60 r.ż., u których stwierdzono mniej niż 5% komórek blastycznych w szpiku kostnym, brak zmian cytogenetycznych oraz transfuzjozależność, a ponadto, którzy nie są kandydatami do leczenia z zastosowaniem krwiotwórczych czynników wzrostu lub u których proces terapeutyczny z zastosowaniem krwiotwórczych czynników wzrostu nie powiódł się (Siła rekomendacji: A).</li> </ul> <p><u>Siła rekomendacji:</u> A – rekomendacja oparta na przynajmniej jednej: metaanalizie, przeglądzie systematycznym lub badaniu RCT odnoszącym się bezpośrednio do populacji docelowej lub wykazujący ogólną spójność wyników.</p>
<b>Stan po przeszczepieniu kończyny, rogówki, tkanek lub komórek</b>	
<p><b>PTT 2014</b> <b>(Polskie Towarzystwo Transplantacyjne, Polska)</b> Zalecenia dotyczące leczenia immunosupresyjnego po przeszczepieniu narządów unaczynionych – leczenie immunosupresyjne po przeszczepieniu kończyny górnej. Opracowanie Polskiego Towarzystwa Transplantacyjnego.</p>	<p><b>Przeszczepienie kończyny górnej</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– <b>Nie wskazano cyklosporyny, jako możliwej opcji terapeutycznej</b> w leczeniu immunosupresyjnym po przeszczepieniu kończyny górnej.</li> <li>– Zalecany jest cztero-lekowy schemat leczenia immunosupresyjnego po transplantacji kończyny, w skład, którego wchodzi: bazyliksymab, takrolimus, mykofenolan mofetylu oraz kortykosteroidy (metyloprednizon, prednizon).</li> <li>– W Ośrodku Transplantacyjnym w Trzebnicy, epizody ostrego odrzucania leczono wlewami metyloprednizolonu od 250–500 mg przez 3 dni oraz miejscowym stosowaniem takrolimusu i kortykosteroidów w postaci maści lub żelu. Dodatkowo wzmacniano podstawowe leczenie immunosupresyjne zwiększając dawki leków.</li> </ul>
<p><b>EBMT-ELN 2014</b> <b>(European Group for Blood and Marrow Transplantation – European Leukemia Net, Europa)</b> Profilaktyka i leczenie choroby przeszczep przeciw gospodarzowi: rekomendacje</p>	<p><u>Profilaktyka GVHD: kondycjonowanie mieloablacyjne</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Standardową profilaktykę stanowi CSA+krótki kurs MTX.</li> <li>– CSA: dawka początkowa – 3mg/kg/dzień. Rozpoczęcie podawania CSA – w dniu poprzedzającym planowane przeszczepienie. W przypadku więcej niż 2 przeszczepień przeprowadzonych w ciągu więcej niż 1 dnia, dzień, w którym przeprowadzono pierwsze przeszczepienie należy traktować, jako dzień 0.</li> </ul>



Autorzy, przedmiot i metodyka wydania rekomendacji	Treść rekomendacji
<p>grupy roboczej EBMT-ELN standardowej praktyki. Konsensus ekspercki uzyskany metodą delficką.</p>	<p>Podawanie dożylnie, dwa razy dziennie. Rozpoczęcie podawania doustnego jest to możliwe. CSA w podaniu doustnym również dwa razy dziennie. Dawkowanie należy dostosować do stężenia cyklosporyn we krwi, do występowania toksyczności wymagającego zmiany wielkości dawki lub zmniejszającego się chimeryzmu. Docelowe stężenie CSA wynosi 200–300 µg/l przez pierwsze 3–4 tygodni, a następnie 100–200 µg/l do 3. miesiąca po przeszczepieniu, jeżeli nie stwierdzono GVHD ani toksyczności. Pomiar stężenia CSA w surowicy krwi należy wykonywać, co 12 godzin. Profilaktyka GVHD z zastosowaniem CSA powinna trwać 6 miesięcy, gdy nie występuje GVHD. Zmniejszanie dawki CSA można rozpocząć od 3 miesiąca, gdy nie stwierdza się GVHD.</p> <p><u>Profilaktyka GVHD: zredukowane kondycjonowanie</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Standardową profilaktykę stanowi CSA+krótki kurs MTX.</li> <li>– CSA: W zależności od intensywności kondycjonowania, CSA może być podawana dożylnie lub doustnie. W przypadku podawania dożylnego, wówczas schemat dawkowania jest taki sam jak w przypadku transplantacji z kondycjonowaniem mieloablacyjnym. Podawanie CSA należy rozpocząć w dniu -1. Dawka dobową podawana w 2 dawkach w odstępach 12-godzinnych. Dawkowanie należy dostosować do stężenia cyklosporyn we krwi, do występowania toksyczności wymagającego zmiany wielkości dawki lub zmniejszającego się chimeryzmu. Docelowe stężenie CSA wynosi 200–300 µg/l przez pierwsze 3–4 tygodni, a następnie 100–200 µg/l do 3. miesiąca po przeszczepieniu, jeżeli nie stwierdzono GVHD ani toksyczności, ani zmniejszającego się chimeryzmu. Pomiar stężenia CSA w surowicy krwi należy wykonywać, co 12 godzin po podaniu. Czas trwania profilaktyki GVHD wynosi 6 miesięcy, jeżeli nie ma objawów GVHD. W przypadku utrzymywania się choroby lub nawrotu, czas podawania CSA powinien zostać skrócony. Zmniejszanie dawki CSA można rozpocząć od 3. miesiąca, gdy nie stwierdza się objawów GVHD. Dawka nie powinna być zmniejszana tak długo, jak stwierdza się objawy ostrej lub przewlekłej GVHD, przewyższające łagodną chorobę skóry.</li> </ul> <p><u>Profilaktyka w przeszczepie krwi pępowinowej</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Rekomendowaną profilaktykę stanowi CsA+MMF</li> </ul> <p><u>Leczenie przewlekłej GVHD</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Wskazanie dla rozpoczęcia leczenia przewlekłej GVHD zależy od typu i nasilenia objawów i szybkości progresji objawów w kontekście innych istotnych zmiennych, takich jak ryzyko chorób, chimeryzm i minimalnej choroby resztkowej.</li> <li>– Rekomenduje się ocenę przewlekłej GVHD zgodnie z wytycznymi NIH.</li> <li>– Pierwszą linią leczenia nowodiagnostycznej przewlekłej GVHD u pacjentów nieotrzymujących jakiegokolwiek leku immunosupresyjnego lub otrzymujących jedynie <b>CSA</b> (lub takrolimus), jest kortykosteroid.</li> <li>– Jeśli pacjent otrzymuje już kortykosteroidy (np. po leczeniu przewlekłej GVHD), CSA jest dodawane do terapii, a dawka kortykosteroidów jest zwiększana.</li> <li>– Nie ma standardowego postępowania terapeutycznego, jeśli pacjent otrzymuje już kortykosteroidy i CSA w momencie wystąpienia przewlekłej GVHD. Kontynuacja kortykosteroidów i CsA z optymalnym leczeniem wspomagającym jest prawidłowym rozwiązaniem.</li> <li>– Alternatywnie, pacjent powinien być leczony w ramach badania klinicznego, jeśli to możliwe.</li> <li>– Czas potrzebny do wstępnej oceny efektywności pierwszej linii leczenia przewlekłej GVHD wynosi przynajmniej 1 miesiąc.</li> <li>– Nie ma standardowej terapii drugiej linii w przewlekłej GVHD. Najszerzej stosowanymi środkami w drugiej linii, w dołączeniu do kortykosteroidów, są fotofereza pozaustrojowa, MMF, rytuksymab, inhibitory kalcyneuryny i inhibitory mTOR. Centra powinny mieć i kierować się swoimi instytucjonalnymi wytycznymi, a pacjenci powinni być leczeni w ramach badań, na ile to możliwe.</li> </ul>

### 3. Analiza kliniczna

#### 3.1. Metodologia analizy klinicznej

Aktualizując raport AOTM-OT-434-17/2013, analityk AOTMiT przeprowadzili wyszukiwanie w bazach: PubMed, Embase oraz Cochrane Reviews (13.04.2016), ograniczając wyszukiwanie od daty ostatniego wyszukiwania Agencji w raporcie AOTM-OT-434-17/2013, tj. od października 2013 r. Wyszukiwanie ukierunkowano na

identyfikację już istniejących niezależnych raportów HTA oraz przeglądów systematycznych. Sprawdzone zostały również publikacje ze źródeł takich jak: odniesienia bibliograficzne zawarte w publikacjach dotyczących badań klinicznych; strony agencji HTA oraz innych organizacji publikujących informacje dotyczące rekomendacji finansowych dla technologii medycznych.

Założono, że jeśli w wyniku wyszukiwania nie zostaną zidentyfikowane badania wtórne ani randomizowane badania pierwotne, do analizy włączone zostaną badania eksperymentalne lub jednoramienne, a w przypadku ich nieodnalezienia badania obserwacyjne.

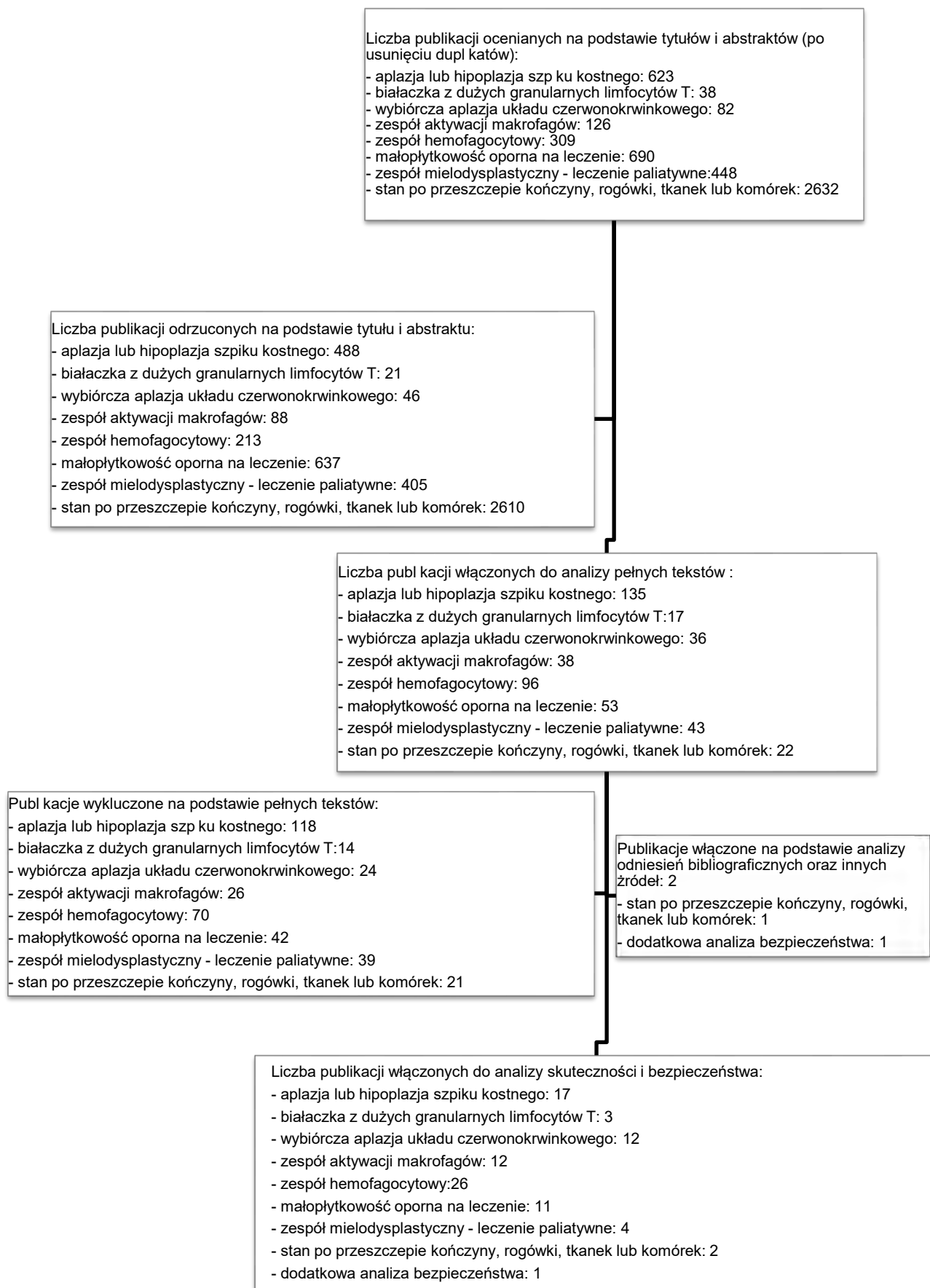
Pierwszy etap doboru badań – obejmował selekcję na podstawie abstraktów, drugi – na podstawie pełnych tekstów publikacji. Wybór badań przeprowadzony został w oparciu o szczegółowy protokół, określający kryteria włączenia i wykluczenia z analizy, opracowany przed przystąpieniem do zestawienia danych. W tabeli poniżej przedstawiono kryteria włączenia i wykluczenia publikacji.

**Tabela 7. Kryteria włączenia do przeglądu**

Opis	Komentarz
<p>Populacja: Populację docelową stanowią pacjenci z:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- aplazją lub hipoplazją szpiku kostnego;</li> <li>- LGL leukemią (białaczka z dużych granularnych limfocytów T; Large granular lymphocytic leukemia);</li> <li>- wybiórczą aplazją układu czerwonerwinkowego (PRCA, pure red cell aplasia),</li> <li>- zespołem aktywacji makrofagów (MAS);</li> <li>- zespołem hemofagocytowym (HLH);</li> <li>- małopłytkowościami opornymi na leczenie,</li> <li>- zespołami mielodysplastycznymi (MDS) – leczenie paliatywne;</li> <li>- chorzy w stanie po przeszczepieniu kończyny, rogówki, tkanek lub komórek</li> </ul>	-
<p><u>Interwencja</u>: cyklosporyna (zgodnie z załącznikiem A1: kapsułki i roztwór doustny)</p>	-
<p><u>Komparator</u>: dowolny refundowany</p>	Gdyby w wyniku wyszukiwania nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących oceniane interwencje z komparatorem, do analizy włączano by badania bez grupy kontrolnej.
<p><u>Rodzaj badania</u>:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- opracowania wtórne (przeglądy systematyczne),</li> <li>- badania pierwotne o najwyższym poziomie wiarygodności, jeśli nie odnaleziono wiarygodnych i aktualnych przeglądów systematycznych, oraz badania pierwotne niewłączone do odnalezionych przeglądów systematycznych,</li> <li>- serie przypadków,</li> <li>- opisy przypadków.</li> </ul> <p>Do analizy włączano wyłącznie publikacje pełnotekstowe.</p>	Do przeglądu włączano dowody o najwyższym poziomie wiarygodności. Gdyby nie odnaleziono badań komparatywnych z wnioskowaniem o skuteczności i bezpieczeństwie, włączono by prospektywne badania obserwacyjne bez grupy kontrolnej (I/II fazy). Gdyby nie odnaleziono badań obserwacyjnych II fazy, włączono by inne badania, opisy serii przypadków oraz opisy przypadków. Nie włączano publikacji dostępnych wyłącznie w postaci abstraktów konferencyjnych oraz publikacji, w których udział ocenianej populacji nie przekroczyła 50% populacji badania.
<p><u>Punkty końcowe</u>: Włączone zostaną badania, w których analizowane będą następujące istotne klinicznie punkty końcowe: przeżycie/śmiertelność; odpowiedź na leczenie, zdarzenia niepożądane, inne.</p>	-

Kwerendy i wyniki przeszukiwania, zestawiono w załączniku do niniejszego raportu. Analizę tytułów i abstraktów odnalezionych przeprowadzono zgodnie z poniższym diagramem PRISMA.

**Schemat 1. Diagram PRISMA.**



## 3.2. Analiza skuteczności i bezpieczeństwa

### 3.2.1. Aplazja lub hipoplazja szpiku kostnego

Wyniku przeprowadzonej aktualizacji analizy klinicznej do niniejszego opracowania włączono

- 1 przegląd systematyczny Peinemann 2014
- 6 badań prospektywnych: Zhu 2015, Song 2015, Zhang 2015, Liu 2015, Scheinberg 2014, Xie 2014
- 10 badań retrospektywnych: Ramzan 2014, Pawelec 2015, Garanito 2014, Karapinar 2013, Forester 2015, Dufour 2015, Luo 2014, Fureder 2014, Cle 2015, Jalaeikhoo 2015

Szczegóły przedstawiają poniższe tabele.

Tabela 8. Zestawienie odnalezionych przeglądów systematycznych.

Przegląd	Kryteria selekcji	Opis
<b>Aplazja lub hipoplazja szpiku kostnego</b>		
Peinemann 2014	<p><b>Cel przeglądu:</b> Ocena skuteczności i bezpieczeństwa leczenia immunosupresyjnego względem przeszczepu szpiku stosowanych w I linii terapii u pacjentów z nabytą poważną anemią aplastyczną</p> <p><b>Populacja:</b> pacjenci z nabytą poważną anemią aplastyczną (dzieci i dorośli)</p> <p><b>Interwencja:</b> Allogeniczne przeszczepienie szpiku w I linii leczenia (HSCT) vs leczenie immunosupresyjne (IST) (w tym cyklosporyna i/lub globulina antylimfocytowa albo globulina antytymocytowa) w I linii leczenia</p> <p><b>Komparatory:</b> dowolny aktywny komparator lub placebo</p> <p><b>Punkty końcowe:</b> śmiertelność ogólna (I-rzędowy), śmiertelność związana z leczeniem, odrzucenie przeszczepu, wystąpienie GVHD, brak odpowiedzi na leczenie immunosupresyjne, nawrót choroby, zaburzenia wtórne (np. choroby nowotworowej), jakość życia</p> <p><b>Metodyka:</b> włączano badania RCT, publikacje do kwietnia 2013 r., analiza ilościowa</p>	<p><b>Wyniki:</b> W analizie uwzględniono 3 prospektywne badania nierandomizowane z grupą kontrolną – 302 pacjentów (nie odnaleziono żadnych RCT). Schemat cyklosporyna + ATG oceniano w 2 włączonych badaniach. Wszystkie włączone badania obarczone są wysokim ryzykiem błędu ze względu na projekt badania. Wszystkie badania przeprowadzono więcej niż 10 lat temu, co może wpływać na brak zgodności ze standardami współczesnej opieki medycznej.</p> <p>Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w odniesieniu do pierwszorzędowych i drugorzędowych punktów końcowych (przeżycie całkowite: HR=0,95 [0,43; 2,12]; p=0,90 dla porównania HSCT vs terapia immunosupresyjna). W żadnym z badań nie oceniano jakości życia związanej ze zdrowiem.</p> <p><b>Wnioski autorów:</b> Odnaleziono dowody naukowe są niewystarczające, aby móc wnioskować w kwestii porównywalnej skuteczności i bezpieczeństwa stosowania ocenianych technologii.</p>

Tabela 9. Charakterystyka badań dot. leczenia aplazji (Zhu 2015).

Badanie	Zhu 2015
<b>Cel badania</b>	Ocena T komórkowej odpowiedzi immunologicznej cDNA7 u pacjentów z anemią aplastyczną podczas terapii cyklosporyną + globuliną antytymocytarną króliczą (grupa CyS + ATG) lub cyklosporyną w monoterapii (grupa CyS) u pacjentów z anemią aplastyczną. Dodatkowo oceniano skuteczności leczenia w obu analizowanych grupach.
<b>Typ badania</b>	Prospektywne, dwuramienne, jednoosrodkowe, podano informację o losowym przydzielaniu do dwóch badanych ramion (brak opisu randomizacji, brak precyzyjnego opisu metodologii badania)
<b>Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania</b>	
Kryteria włączenia	Pacjenci z zdiagnozowaną anemią aplastyczną (ciężką anemią aplastyczną (SAA) oraz o przebiegu innym niż ciężki (NSAA)), nieleczonych uprzednio schematem: globulina antytymocytarna pochodzenia króliczego (ATG) + cyklosporyna (CyS), niekwalifikujących się do przeszczepu szpiku.
<b>Metodyka badania</b>	
Punkty końcowe	Ocena odpowiedzi na leczenie (w 4 mies. terapii) – pierwszorzędowy, po 1 roku leczenia - drugorzędowy
Miejsce badania	Chiny
Okres obserwacji	12 miesięcy
Źródła finansowania	National Nature Science Foundation of China
<b>Charakterystyka populacji</b>	
Liczebność populacji	Grupa CyS + ATG: 16 Grupa CyS: 16
Mediana wieku (lata)	Grupa CyS + ATG: 41 Grupa CyS: 39,5
Odsetek mężczyzn	Grupa CyS + ATG: 50% Grupa CyS: 56%

Badanie	Zhu 2015
<b>Charakterystyka procedur / schemat leczenia</b>	
Interwencja	CyS (5mg/kg/dobę) + ATG (3,75 mg/kg/doba)
Komparator	CyS (5mg/kg/dobę)
<b>Wyniki</b>	<p>W 4 mies. leczenia – pierwszorzędowy punkt końcowy</p> <p>Wystąpienie odpowiedzi na leczenie odnotowano odpowiednio u 2/16 (12,5%) pacjentów z grupy CyS + ATG (całkowita odpowiedź – jeden pacjent, częściowa odpowiedź – 1 pacjent) vs. u 1/16 (6,3%) pacjentów z grupy CyS (częściowa odpowiedź). Różnica nie osiągnęła istotności statystycznej. Nie odnotowano znamiennej różnicy w ocenie mediany liczby płytek krwi, neutrofilii oraz poziomu hemoglobiny.</p> <p>W 8 mies. leczenia</p> <p>Wystąpienie odpowiedzi raportowano i.s. częściej w grupie CyS + ATG (<math>p &lt; 0,01</math>), odpowiednio u 5/16 (31,3%) pacjentów w grupie CyS + ATG (całkowita odpowiedź – 3 pacjentów, częściowa odpowiedź – 2 pacjentów) vs. u 2/16 (12,5%) pacjentów w grupie CyS (całkowita odpowiedź – 1 pacjent, częściowa odpowiedź – 1 pacjent.)</p> <p>W 12 mies. leczenia</p> <p>Wystąpienie odpowiedzi raportowano i.s. częściej w grupie CyS + ATG (<math>p &lt; 0,01</math>), odpowiednio u 9/16 pacjentów (56,3%) w grupie CyS + ATG (całkowita odpowiedź – 5 pacjentów, częściowa odpowiedź – 4 pacjentów) vs. u 3/16 (18,8%) pacjentów w grupie CyS (całkowita odpowiedź – 2 pacjentów, częściowa odpowiedź – 1 pacjent.)</p> <p>U jednego pacjenta z grupy CyS + ATG (po 7 miesiącach leczenia) oraz u jednego z grupy CyS (po 6 i 11 miesiącach leczenia) wystąpił nawrót choroby. Niemniej u obu pacjentów osiągnęło częściową odpowiedź na leczenie przed zakończeniem okresu obserwacji.</p> <p>Trwałą odpowiedź na leczenie uzyskało odpowiednio 9 i 2 pacjentów w grupach CyS + ATG oraz CyS. Wśród 7 pacjentów z grupy CyS + ATG, którym nie udało się osiągnąć trwałej odpowiedzi, 3 chorych wymagało częstych transfuzji, aby utrzymać właściwy poziom hemoglobiny oraz płytek krwi; 1 pacjent osiągnął odpowiedź częściową; 1 zmarł w wyniku krwotoku mózgowego; 2 pacjentów zostało utraconych z badania w czasie okresu obserwacji.</p> <p>Wśród 14 pacjentów z grupy CsA, którym nie udało się osiągnąć trwałej odpowiedzi 7 chorych wymagało częstych transfuzji; 2 pacjentów osiągnęło częściową odpowiedź; 3 zmarło (2 w wyniku ciężkiego zakażenia, 1 w wyniku krwotoku mózgowego), 2 pacjentów zostało utraconych z badania w czasie okresu obserwacji.</p>
<b>Ograniczenia</b>	Mała liczebność próby, krótki okres obserwacji, brak precyzyjnego opisu metodologii (np. brak opisu randomizacji, kryteriów wykluczenia), badanie ukierunkowane na ocenę odpowiedzi immunologicznej, brak precyzyjnego przedstawienia wyników z zakresu efektywności klinicznej – <u>badanie o ograniczonej wiarygodności</u>

Tabela 10. Charakterystyka badań dot. leczenia aplazji (Song 2015).

Badanie	Song 2015
<b>Cel badania</b>	Ocena skuteczności zintensyfikowanej wstępnej terapii immunosupresyjnej (dożylnie podanie cyklosporyny we wczesnej fazie) oraz wpływu na osiągnięcie odpowiedzi na leczenie u pacjentów z ciężką anemią aplastyczną
<b>Typ badania</b>	Prospektywne, kohortowe z grupą kontrolną, wieloośrodkowe
<b>Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania</b>	
Kryteria włączenia	Pacjenci z zdiagnozowaną ciężką nabytą anemią aplastyczną leczonych ATG + CyS
<b>Metodyka badania</b>	
Punkty końcowe	Ocena odpowiedzi hematologicznej w 3 i 6 miesiącu w dwóch badanych grupach: - ATG + CyS (i.v.) – cyklosporyna dożylna (5mg/kg/dobę od 2 dnia) podawana przez pierwsze 2 tygodnie terapii, potem doustnie - ATG + CyS (p.o)
Miejsce badania	Korea Południowa
Okresu leczenia	Min. 6 miesięcy
Źródła finansowania	National R&D Program for Cancer Control, Ministry of Health
<b>Charakterystyka populacji</b>	
Liczba pacjentów	123 pacjentów - 61 w grupie ATG + CyS (i.v), 62 w grupie ATG + CyS (p.o)
Mediana wieku (lata)	ATG + CyS (i.v.): 51 (26-27) ATG + CyS (p.o): 54 (28 – 77)
Odsetek mężczyzn	ATG + CyS (i.v.) : 35% ATG + CyS (p.o): 33%
<b>Charakterystyka procedur / schemat leczenia</b>	
Interwencja	ATG + CyS (i.v.) – cyklosporyna dożylna (5mg/kg/dobę od 2 dnia) podawana przez pierwsze 2 tygodnie terapii, potem doustnie
Komparator	ATG + CyS (p.o)
<b>Wyniki</b>	Po 3 i 6 miesiącu leczenia nie odnotowano znamiennych różnic w ocenie hematologicznej odpowiedzi na leczenie ( $p = 0,103$ ). Całkowitą odpowiedź po 3 mies. odnotowano u 4/61 (6,6%) pacjentów w grupie ATG + CyS (i.v) vs. 1/62 (1,6%) ATG + CyS (p.o). Poziom CyS w ciągu wstępnych 15 dni terapii był istotnie statystycznie wyższy w grupie pacjentów, u których później wystąpiła odpowiedź na leczenie. U pacjentów z grupy ATG + CyS (i.v), u których poziom cyklosporyny wynosił $> 300$ ng/ml podczas wstępnych 15 dni terapii odpowiedź na leczenie występowała i.s

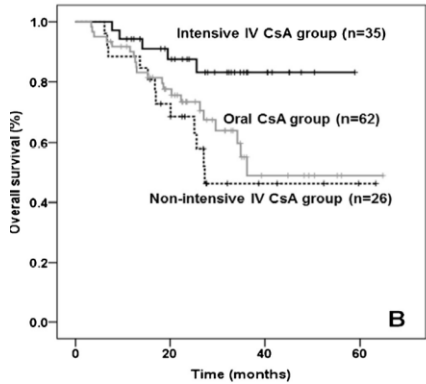
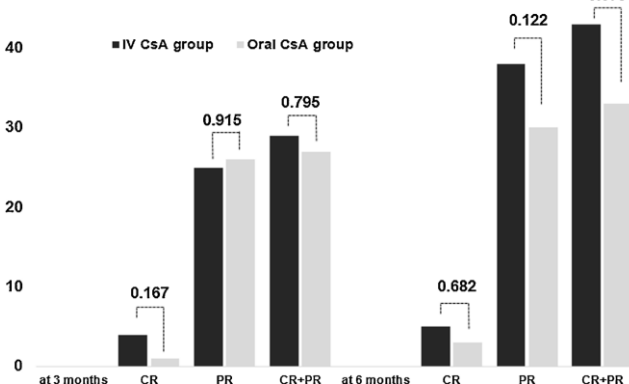
Badanie	Song 2015
	<p>częściej niż w grupie pacjentów ATG + CyS (p.o) (<math>p=0,021</math>). Przeżycie całkowite było i.s. wyższe (<math>p=0,021</math>) w grupie ATG + CyS (i.v) vs ATG + CyS (p.o).</p>   <p><b>Rysunek 1. Ocena przeżycia całkowitego. Rysunek 2. Ocena odpowiedzi na leczenie .</b></p>
<b>Ograniczenia</b>	Badanie otwarte, krótki okres obserwacji

Tabela 11. Charakterystyka badań dot. leczenia aplazji (Xie 2014).

Badanie	Xie 2014
<b>Cel badania</b>	Ocena skuteczności terapii: transfuzja krwi pępowinowej + wzmocnione leczenie immunosupresyjne (cyklofosfamid (CyP) + ATG + cyklosporyna (CyS)) u pacjentów z ciężką anemią aplastyczną
<b>Typ badania</b>	Prospektywne, dwuramienne (z historyczną grupą kontrolną), jednośrodkowe
<b>Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania</b>	
Kryteria włączenia	Pacjenci z zdiagnozowaną ciężką anemią aplastyczną
<b>Metodyka badania</b>	
Punkty końcowe	Ocena odpowiedzi na leczenie (hematologicznej) oraz ocena przeżycia całkowitego
Miejsce badania	Chiny
Mediana okresu obserwacji	68 mies. (33 -103)
Źródła finansowania	National Public Health Benefit Research Foundation of China, Important National Science & Technology Specific Projects of China
<b>Charakterystyka populacji</b>	
Liczebność populacji	IST + UCB - 36 pacjentów ATG + CyS – 20 pacjentów
Mediana wieku (lata)	IST + UCB - 8,5 roku (2-17) ATG + CyS – 7,6 roku (93-15)
Odsetek mężczyzn	IST + UCB - 57% ATG + CyS – 60%
<b>Charakterystyka procedur / schemat leczenia</b>	
Interwencja	IST (CyP 100 mg/kg + rATG 2,5-3 mg/kg/dobę + CyS 3mg/kg) + transfuzja krwi pępowinowej (UCB)
Komparator	rATG 2,5-3 mg/kg/dobę + CyS 3mg/kg/dobę – historyczna grupa kontrolna
<b>Wyniki</b>	Wystąpienie całkowitej i częściowej hematologicznej odpowiedzi na leczenie w grupie IST + UCB odnotowano odpowiednio u 22,2%, 38,9% oraz 50,4%, 26,3% w 3 i 6 miesiącu po zakończeniu leczenia. Udział 3-letnich całkowitych przeżyć w grupie IST + UCB oraz ATG + CyS wyniósł odpowiednio 83,3% vs. 45,5%. Mediana czasu przeżycia w grupie w grupie IST + UCB oraz ATG + CyS wyniosła odpowiednio 48 miesięcy (17-100) vs. (28-103). Do najczęściej raportowanych zdarzeń niepożądanych należała choroba posurowicza.
<b>Ograniczenia</b>	Mała liczebność próby, próba otwarta, brak precyzyjnego opisu wyników oraz analizy porównawczej

Tabela 12. Charakterystyka badań dot. leczenia aplazji (Zhang 2015).

Badanie	Zhang 2015
<b>Cel badania</b>	Ocena odpowiedzi hematologicznej oraz przeżycia całkowitego u pacjentów z ciężką anemią aplastyczną leczonych schematem globulina antytymocytarna pochodzenia króliczego (ATG) + cyklosporyna (CyS)
<b>Typ badania</b>	Prospektywne, jednoramienne, jednośrodkowe

Badanie	Zhang 2015
<b>Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania</b>	
Kryteria włączenia	Pacjenci z zdiagnozowaną poważną anemią aplastyczną, u których terapię antytymocytarna pochodzenia króliczego (ATG) + cyklosporyna (CyS) stosowano, jako pierwszą linię leczenia.
<b>Metodyka badania</b>	
Punkty końcowe	Ocena odpowiedzi (hematologicznej) na leczenie (w 3, 6, 9, 12 miesiącu po leczeniu IST) oraz ocena przeżycia całkowitego
Miejsce badania	Chiny
Mediana okresu obserwacji	34 mies. (0-117)
Źródła finansowania	National Public Health Benefit Research Foundation of China, Important National Science & Technology Specific Projects of China
<b>Charakterystyka populacji</b>	
292	292 pacjentów z nową zdiagnozowaną poważną anemią aplastyczną leczonych ATG + CyS
Mediana wieku (lata)	18 lat (2-73)
Odsetek mężczyzn	57%
<b>Charakterystyka procedur / schemat leczenia</b>	
Interwencja	ATG + CyS
Komparator	Brak
<b>Wyniki</b>	Wystąpienie całkowitej odpowiedzi na leczenie odpowiednio u 49% (143 pacjentów), 60,3% (176 pacjentów), 65,8% (192 pacjentów) i 68,5% (200 pacjentów) w 3, 6, 9 i 12 miesiącu po zakończeniu leczenia. Wystąpienie zgonu odnotowano łącznie u 47 pacjentów, w tym przedwczesnego (w ciągu 3 mies. od rozpoczęcia leczenia) u 16 (5,5%). Udział 5-letnich całkowitych przeżyć wyniósł 83,2%, 5-letnich okresów wolnych od progresji choroby 67,2%. Do najczęściej raportowanych zdarzeń niepożądanych należały: gorączka, choroba posurowicza, infekcje, nadciśnienie, nudności, hiperglikemia.

Tabela 13. Charakterystyka badań dot. leczenia aplazji (Scheinberg 2014).

Badanie	Scheinberg 2014
<b>Cel badania</b>	Ocena skuteczności schematu cyklofosfamid (CyP) w średnich dawkach + cyklosporyna (CyS) w niskich dawkach u pacjentów z ciężką anemią aplastyczną
<b>Typ badania</b>	Prospektywne, jednoramienne, jednośrodkowe
<b>Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania</b>	
Kryteria włączenia	Pacjenci z zdiagnozowaną ciężką anemią aplastyczną (SAA)
<b>Metodyka badania</b>	
Punkty końcowe	Ocena odpowiedzi na leczenie (brak występowania objawów SAA, przez co najmniej 6 miesięcy)
Miejsce badania	Stany Zjednoczone
Mediana okresu obserwacji	2,2 lata (0,4 – 3,4)
Źródła finansowania	Intramural Research Program of the National Heart, Lung, and Blood Institute of the National Institutes of Health.
<b>Charakterystyka populacji</b>	
Liczebność populacji	22 pacjentów
Mediana wieku (lata)	39 ± 19,7
Odsetek mężczyzn	15 (68,2%)
<b>Charakterystyka procedur / schemat leczenia</b>	
Interwencja	CyP (120mg/kg) + CyS (do uzyskania poziomu w surowicy 100-200 µg/ml) plus leczenie przeciw bakteryjne, przeciwwirusowe i przeciwgrzybicze
Komparator	Brak
<b>Wyniki</b>	Wystąpienie odpowiedzi na leczenie odnotowano u 9 (41%) pacjentów w 6 miesiącu leczenia (odpowiedź całkowita – 4 pacjentów, odpowiedź częściowa – 5 pacjentów). Przy medianie okresu obserwacji wynoszącej 2,2 lata (0,4 – 3,4) wystąpienie nawrotu choroby oraz zaburzeń cytogenetycznych raportowano odpowiednio u 2 pacjentów i 4 pacjentów. Ze względu na przedłużającą się neutropenię (utrzymującą się średnio ok. 2 miesiące) toksyczność stosowanego schematu uznano za znaczącą. Transfuzje granulocytów stosowano w celu leczenia niekontrolowanych infekcji u 5 pacjentów. Wystąpienie zakażeń grzybiczych potwierdzono u 6 pacjentów. 9 pacjentów zmarło podczas badania. Udział 2-letniego przeżycia całkowitego wyniósł 72%.
<b>Ograniczenia</b>	Mała liczebność próby, krótki okres obserwacji, brak grupy kontrolnej



Tabela 14. Charakterystyka badań dot. leczenia aplazji (Liu 2015).

Badanie	Liu 2015
<b>Cel badania</b>	Ocena skuteczności terapii fludarabina + cyklofosfamid + cyklosporyna w pierwoszoliniowym leczeniu pacjentów z nabytą anemią aplastyczną.
<b>Typ badania</b>	Prospektywne, jednoramienne, jednośrodkowe
<b>Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania</b>	
Kryteria włączenia	Pacjenci z zdiagnozowaną poważną anemią aplastyczną (SAA)
<b>Metodyka badania</b>	
Punkty końcowe	Ocena odpowiedzi na leczenie
Miejsce badania	Chiny
Mediana okresu obserwacji	12 miesięcy (5 - 18)
Źródła finansowania	Brak informacji
<b>Charakterystyka populacji</b>	
Liczebność populacji	8 pacjentów
Mediana wieku (lata)	35,5 (14 - 65)
Odsetek mężczyzn	63% (5 mężczyzn, 3 kobiety)
<b>Charakterystyka procedur / schemat leczenia</b>	
Interwencja	FLU (50mg/dobę i.v. przez 5 dni)+ CyC (10mg/kg/dobę i.v. przez 4 dni) + CyS (co 8h, do uzyskania poziomu w surowicy 200-400 ng/ml)
Komparator	Brak
<b>Wyniki</b>	Wystąpienie odpowiedzi na leczenie odnotowano u wszystkich badanych pacjentów (8/8). Niemniej jednak wyn k może być obarczony błędem ze względu na bardzo małą liczebność próby. Leczenie było dobrze tolerowane. Nie obserwowano wystąpienia funkcjonalnych zmian w narządach takich jak: wątroba, serce, nerki. U 3 pacjentów wystąpiły infekcje żołądkowo-jelitowe, w tym u jednego z nich razem z zakażeniem płuc. U 1 raportowano wystąpienie łysienia i zaplenia pęcherza moczowego.
<b>Ograniczenia</b>	Mała liczebność próby, krótki okres obserwacji, brak precyzyjnego opisu metodologii badania (np. brak pełnego opisu kryteriów włączenia i wyłączenia pacjentów z badania, brak pełnego opisu punktów końcowych), brak precyzyjnego przedstawienia wyników z zakresu skuteczności

Tabela 15. Główne wyniki włączonych badań retrospektywnych.

Akronim badania	Cel badania	Główne wyniki
Pacjenci pediatryczni z anemią aplastyczną		
Ramzan 2014	Ocena skuteczność leczenia immunosupresyjnego (ATG + CyS) lub przeszczepu szpiki kostnego u pacjentów pediatrycznych z nabytą anemią aplastyczną	Wystąpienie odpowiedzi na leczenie immunosupresyjne odnotowano u 14/20 pacjentów. Odsetek 4-letni okres przeżycia całkowitego oraz 4-letni czas wolny od progresji choroby u dzieci, u których stosowano leczenie immunosupresyjne odnotowano odpowiednio u 74,4 +/- 12,1% pacjentów oraz 65,6 +/- 12,2%
Pawelec 2015	Ocena skuteczności leczenia immunosupresyjnego (ATG królicza + CyS) jako terapii pierwoszoliniowej u 63 pacjentów pediatrycznych z nabytą poważną anemią aplastyczną.	Remisję choroby odnotowano u 28/63 (44,4%) pacjentów, 31/63 (49,2%), 34 (64,9%) odpowiednio w 112, 180 oraz 360 dniu od rozpoczęcia leczenia. Szacowany 10-letni okres przeżycia całkowitego oraz 10-letni czas wolny od progresji wynosił odpowiednio 67% oraz 57%
Garanito 2014	Ocena skuteczności leczenia immunosupresyjnego (ATG królicza + CyS) jako terapii pierwoszoliniowej u 23 pacjentów pediatrycznych z nabytą poważną anemią aplastyczną.	Wystąpienie odpowiedzi na leczenie immunosupresyjne odnotowano u 19/26 pacjentów (34,6%) w 6 miesiącu od rozpoczęcia terapii. Skumulowane ryzyko wystąpienia nawrotu choroby wyniosło 26,5%. Przeżycie całkowite oceniane w piątym roku od rozpoczęcia terapii wyniosło 73,6%.
Karapinar 2013	Ocena skuteczności leczenia immunosupresyjnego (ATG królicza + CyS + czynnik stymulujący tworzenie kolonii granulocytów) jako terapii pierwoszoliniowej u 15 pacjentów pediatrycznych z nabytą poważną anemią aplastyczną.	U 2 pacjentów odnotowano wystąpienie odpowiedzi na leczenie. Nie raportowano wystąpienia jakiegokolwiek odpowiedzi u pozostałych pacjentów na leczenie w 3, 6 12 miesiącu od rozpoczęcia terapii. Żaden pacjent nie odpowiedział na drugi kurs leczenia immunosupresyjnego. Przeżycie całkowite wyniosło 60%.
Forester 2015	Ocena skuteczności leczenia immunosupresyjnego (ATG królicza + CyS + prednizon) jako terapii pierwoszoliniowej u 149 pacjentów pediatrycznych z nabytą poważną anemią aplastyczną.	Udział 5-letniego okresu przeżycia całkowitego oraz 5-letniego czasu wolnego od progresji wynosił odpowiednio 73,1% +/- 4,7% oraz 50,8% +/- 5,5%.

Akronim badania	Cel badania	Główne wyniki
Dufour 2015	Ocena skuteczności leczenia immunosupresyjnego (ATG królicza + CyS) vs skuteczność przeszczepu komórek macierzystych u 563 pacjentów pediatrycznych z poważną anemią aplastyczną.	Udział 3-letniego przeżycia całkowitego wynosił 91% w grupie pacjentów po przeszczepieniu HSCT vs 87% u pacjentów po terapii immunosupresyjnej (p=0,18), czas wolny od progresji choroby 87% vs 33% (p=0,001). U 91/167 (55%) leczenie immunosupresyjne stosowane jako pierwsza linia leczenia nie przyniosło rezultatów, konieczne było przeprowadzenie przeszczepu komórek macierzystych.
Luo 2014	Ocena skuteczności leczenia immunosupresyjnego (ATG królicza (ATG-Fresenius + CyS) u 124 pacjentów pediatrycznych z nabytą ciężką anemią aplastyczną.	Odpowiedź na leczenie wynosiła 55,6%. Przy medianie okresu obserwacji wynoszącej 29 miesięcy, wskaźnik wystąpienia nawrotu choroby wynosił 3,2%. Śmiertelność wynosiła 13,7% (17 pacjentów podczas okresu obserwacji). 5-letnie przeżycie całkowite osiągnęło 70,7% pacjentów.
Pacjenci dorośli z anemią aplastyczną		
Fureder 2014	Ocena skuteczności leczenia immunosupresyjnego u 43 pacjentów (ATG + CyS; CyS) lub przeszczepu komórek macierzystych u 7 pacjentów z anemią aplastyczną.	28/48 (65%) pacjentów otrzymujących leczenie immunosupresyjne osiągnęło odpowiedź całkowitą, 7 (16%) odpowiedź częściową, u 8 pacjentów (19%) odnotowano brak odpowiedzi na leczenie.
Cle 2015	Ocena skuteczności leczenia immunosupresyjnego jako terapii ratunkowej (ATG królicza + CyS) u 37 pacjentów z poważną ciężką anemią aplastyczną, u których wstępna terapia ATG + CyS nie przyniosła efektu.	Przy medianie okresu obserwacji wynoszącej 24 miesiące (0,2-77) odpowiedź na leczenie obserwowano u 8 (22%) oraz u 10 (27%) odpowiednio 3 i 6 miesiącu od rozpoczęcia leczenia. Udział 4-letnich przeżyć całkowitych wynosił 55%.
Jalaeikhoo 2015	Ocena skuteczności leczenia immunosupresyjnego (danazol + CyS) u pacjentów z łagodną (29 pacjentów) i poważną anemią aplastyczną (34 pacjentów).	Wystąpienie odpowiedzi na leczenie immunosupresyjne odnotowano u 58,6% pacjentów z NSAA oraz 12,9% pacjentów z SAA w 3 miesiącu od rozpoczęcia terapii. 5, 10 i 15 przeżycie całkowite wyniosło odpowiednio 73%, 55% i 49%. Ryzyko nawrotu wyniosło 39,7% w 10 roku okresu obserwacji.

Ponadto, odnaleziono następujące opisy przypadków dotyczące zastosowania cyklosporyny w leczeniu anemii aplastycznej: Asano 2014, Bertrand 2014, Chintakuntlawar 2015, Choi 2015, Gupta 2015, Kufelnicka 2015, Liang 2015, Matsumoto 2014, Sharma 2016, Takahashi 2015, Pagulica 2015, Tsukamoto 2015, Yafour 2016. Publikacje zostały włączone do piśmiennictwa niniejszego opracowania.

### 3.2.2. Białaczka z dużych granularnych limfocytów T

W wyniku przeprowadzonej aktualizacji wyszukiwania nie odnaleziono przeglądów systematycznych oraz badań pierwotnych wysokiej jakości dotyczących skuteczności cyklosporyny w leczeniu białaczki z dużych granularnych limfocytów T. W związku z tym, poniżej przedstawiono efekty leczenia z zastosowaniem schematów zawierających cyklosporynę u pacjentów z białaczką z dużych granularnych limfocytów T na podstawie włączonych opisów przypadków (Cheng 2014, Dika 2014, Yoshida 2014).

Tabela 16. Opisy przypadków

Akronim publikacji	Podsumowanie wyników
Yoshida 2014	Opis leczenia 67-letniego mężczyzny ze zdiagnozowaną białaczką z dużych granularnych limfocytów T związanej z przebiegiem zespołu mielodysplastycznego powiklaną anemią hemolityczną. Jako leczenie wstępne zastosowano doustny prednizolon (20mg/dobę). W związku z wystąpieniem limfocytozy i anemii hemolitycznej do leczenia włączono cyklosporynę. Dodatkowo zastosowano również darbeopetynę alfa w celu uzyskania właściwego poziomu hemoglobiny. Osiągnięto znaczącą poprawę kliniczną
Dika 2014	Opis leczenia 45-letniego mężczyzny, u którego zdiagnozowano białaczkę z dużych granularnych limfocytów T objawiającą się przewlekłym owrzodzeniem kończyny dolnej. Jako terapię wstępną zastosowano metotreksat. Ze względu na brak poprawy rozpoczęto terapię cyklosporyną A. Po kilku tygodniach leczenia osiągnięto pełną remisję zmian skórnych.
Cheng 2014	Opis leczenia 6 pacjentów LLGL. U jednego pacjenta (56-letnia kobieta) zastosowano leczenie z zastosowaniem cyklosporyny A, cyklofosfamid, metotreksatu oraz gl kokortykosteroidów. Ze względu na występującą cytopenię do leczenia włączono bortezomib oraz deksametazon. Osiągnięto poprawę kliniczną po zastosowanej terapii.

### 3.2.3. Wybiórcza aplazja układu czerwonerwinkowego

W wyniku przeprowadzonej aktualizacji wyszukiwania nie odnaleziono przeglądów systematycznych oraz badań pierwotnych wysokiej jakości dotyczących skuteczności cyklosporyny w leczeniu wybiórczej aplazji układu czerwonerwinkowego (PRCA).

Odnaleziono następujące opisy przypadków dotyczące zastosowania cyklosporyny w leczeniu wybiórczej aplazji układu czerwonerwinkowego: Ai 2014, Al-Issa 2015, Aviv 2015, Fujimi 2014, Fujiwara 2015, Kanellopoulos 2014, Lv 2015, Orlova 2013, Prus 2014, Sato 2014, Tabata 2014, Yoshimi 2016. Publikacje zostały włączone do piśmiennictwa niniejszego opracowania.

**Tabela 17. Zestawienie odnalezionych opisów przypadków dotyczących zastosowania cyklosporyny w leczeniu wybiórczej aplazji układu czerwonerwinkowego**

Akronim publikacji	Podsumowanie
Aviv 2014	Opis leczenia 68 letniego mężczyzny ze zdiagnozowaną przewlekłą białaczką limfatycznych w wieku 62 lat. Pacjenta przyjęto do szpitala w związku z rozwojem poważnej anemii. Zastosowano transfuzję czerwonych krwinek. Następnie rozpoczęto terapię rytuksymabem, fludarabiną oraz cyklofosfamidem oraz erytropetyną alfa. Nie odnotowano wystąpienia poprawy. Podjęto decyzję o włączeniu cyklosporyny. Po zastosowaniu wystąpiła znacząca poprawa. W 90 tyg. okresu obserwacji i nie stwierdzono pogorszenia stanu chorego.
Yoshimi 2015	Opis leczenia 76-letniej kobiety ze zdiagnozowaną autoimmunologiczną anemią aplastyczną leczonej skutecznie prednizolonem, u której 1,5 roku później rozwinęła się wybiórcza aplazja układu czerwonerwinkowego. Zastosowanie cyklosporyny przyniosło natychmiastową efekty i poprawę stanu zdrowia pacjentki.
Al-Issa 2015	Opis leczenia 63-letniego mężczyzny ze zdiagnozowaną wybiórczą aplazją układu czerwonerwinkowego. Odpowiedź na leczenie osiągnięto po 12 tyg. leczenia cyklosporyną. Po obniżeniu dawki cyklosporyny nastąpiło pogorszenie anemii, w związku z tym zdecydowano po podniesieniu dawki cyklosporyny. Ponownie uzyskano poprawę wyników.
Gay 2014	Opis leczenia 31-letniego mężczyzny z grasiczakiem powikłanym PCRA oraz z nabytą amegakariocytową trombocytopenią. Kontrolę PCRA oraz trombocytopenii osiągnięto po zastosowaniu cyklosporyny, kortykosteroidów oraz globuliny antytymocytarnej.
Sato 2014	Opis leczenia 47-letniej kobiety z siedemnastoletnią historią leczenia autoimmunologicznego zapalenia wątroby zastosowaniem: prednizolonu, azatiopryny, kwasu ursodeoksycholowego. W maju 2012 r. nastąpił rozwój anemii normocytovej. Przerwano leczenie azatiopryną. Po diagnostyce wprowadzono leczenie ukierunkowane na PCRA z zastosowaniem cyklosporyny A. Nastąpiła szybka poprawa oraz stabilizacja poziomu aminotranferaz.
Tabata 2014	Opis leczenia 57-letniego mężczyzny z białaczką z dużych limfocytów powikłaną PCRA, oporną na leczenie cyklosporyną i kontrolowaną przez kilka lat cyklofosfamidem, u którego wystąpiła progresja choroby. W związku z tym ponownie rozpoczęto leczenie cyklosporyną. Nastąpiła poprawa wyników w zakresie anemii i neutropenii. Autorzy wskazują na możliwą skuteczność cyklosporyny w sytuacji podejrzenia MDS jako przyczyny anemii.
Yoshimi 2016	Opis leczenia 76-letniej kobiety ze zdiagnozowaną anemią hemolityczną (negatywny test Coombsa) leczonej skutecznie prednizolonem. Po roku i 5 miesiącach wystąpił rozwój anemii i PCRA. Rozpoczęto leczenie cyklosporyną. Nastąpiła natychmiastowa poprawa wyników.
Lv 2015	Opis leczenia PCRA u 44-letniego mężczyzny ze szpiczakiem mnogim i ciężką anemią. Po leczeniu bortezomibem, adriamycyną oraz deksametozem odnotowano odpowiedź na leczenie oraz zanik gammopatii monoklonalnej. Niemniej nie osiągnięto kontroli anemii. Po zastosowaniu cyklosporyny nastąpiła całkowita poprawa z zakresie PCRA.
Fujiwara 2015	Opis leczenia 44-letniego mężczyzny z grasiczakiem powikłanego PCRA, trombocytopenią oraz miastenią które wystąpiły podczas chemioterapii z wysokimi dawkami metyloprednizolonu. Kontrola PCRA, trombocytopenii oraz miastenii nastąpiła po terapii cyklosporyną.
Fujimi 2014	Opis leczenia 74-letniej pacjentki z chłoniakiem z dużych komórek B w kompletnej remisji po 6 miesiącach chemioterapii z zastosowaniem schematów z rytuksymabem, u której wystąpiła ciężka anemia, retikulocytopenia oraz hipoplazja szpiku. U pacjentki zdiagnozowano PCRA związany z autoimmunologiczną anemią hemolityczną. Po terapii cyklosporyną odnotowano wystąpienie poprawy erytropoezy.
Kanellopoulos 2014	Opis leczenia 84-letniej pacjentki z historią przewlekłej białaczki limfocytowej, u której nastąpił rozwój PCRA. Zastosowano leczenie rytuksymabem, nastąpiła remisja splenomegalii i poprawa obrazu leukocytów. Niemniej niezależność od transfuzji osiągnięto dopiero przy późniejszym podaniu cyklosporyny.
Orlova 2013	Opis leczenia 26-letniej kobiety z autoimmunologicznym zespołem niedoczynności wielogruczołowej typu 1, u której wystąpiła PCRA. Po niepowodzeniu leczenia mykofenolanem mofetylu rozpoczęto stosowanie cyklosporyny. Mimo odnotowania odpowiedzi na leczenie, ze względu na wystąpienie nefrotoksyczności cyklosporynę zastąpiono cyklofosfamidem. Uzyskano odpowiedź na leczenie utrzymującą się do 6 miesięcy po przerwaniu leczenia.

### 3.2.3. Zespół aktywacji makrofagów

W wyniku przeprowadzonej aktualizacji analizy klinicznej do niniejszego opracowania włączono:

- 1 przegląd systematyczny: Boom 2015
- 3 badania retrospektywne: Barut 2015, Lenert 2015, Minoia 2014

Szczegóły przedstawiają poniższe tabele.

**Tabela 18. Zestawienie odnalezionych przeglądów systematycznych dla cyklosporyny w leczeniu zespołu aktywacji makrofagów.**

Przegląd	Kryteria selekcji	Opis
Boom 2015	<p><b>Cel przeglądu:</b> Ocena metod diagnostycznych oraz terapii stosowanych w leczeniu zespołu aktywacji makrofagów w przebiegu młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów</p> <p><b>Populacja:</b> pediatryczni pacjenci z zespołem aktywacji makrofagów w przebiegu młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów</p> <p><b>Interwencja:</b> dowolna (wykorzystana w terapii MAC)</p> <p><b>Komparatory:</b> dowolna (wykorzystana w terapii MAC)</p> <p><b>Punkty końcowe:</b> nie określono</p> <p><b>Metodyka:</b> przegląd systematyczny baz Embase, Cochrane, Medline, włączono badania najwyższej jakości (wyłączając opisy przypadków, serie przypadków o liczebności mniejszej niż 3 pacjentów, abstrakty konferencyjne) opublikowane do 22 września 2015 r., analiza jakościowa</p>	<p><b>Wyniki:</b> ostatecznie do analizy włączono 27 publikacji: 7 dotyczących diagnostyki, 9 biomarkerów, 11 terapii.</p> <p>Dowodów na temat skuteczności leczenia MAS u pacjentów z młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów dostarczają opisy serii przypadków (ogółem 78 pacjentów). Nie odnaleziono badań wyższej jakości.</p> <p>Najczęściej raportowaną terapię pierwszoliniową ocenianą jako skuteczną stanowiły glikokortykosteroidy w wysokich dawkach stosowane w schemacie z lub bez cyklosporyny. W 34 przypadkach MAS osiągnięto remisję choroby po zastosowaniu wstępnej monoterapii glikokortykosteroidami.</p> <p>Terapia sterydową określano jako skuteczną i bezpieczną u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek.</p> <p>Cyklosporynę stosowano w celu uzyskania remisji choroby w większości włączonych badaniach. Cyklosporynę stosowano częściej w schematach wielolekowych lecz wskazywano również na możliwość monoterapii. W jednym z włączonych doniesień raportowano o skuteczności cyklosporyny jako terapii ratującej życie u pacjentów, u których występuje oporność na leczenie steroidowe.</p>

**Tabela 19. Główne wyniki włączonych badań retrospektywnych dotyczących leczenia zespołu aktywacji makrofagów.**

Akronim badania	Cel badania	Główne wyniki dotyczące leczenia
Barut 2015	Ocena pacjentów z zespołem aktywacji makrofagów występującego w przebiegu młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów.	Analizowano populację 10 pacjentów. Leczenie Systemowymi kortykosteroidami stosowano u wszystkich pacjentów. Cyklosporynę A stosowano w terapii 8 pacjentów (80%), kanakimumab u 4 (40%), anakinra u 5 (50%), plazmaferezę u 2. Poprawę kliniczną obserwowano u wszystkich pacjentów z wyjątkiem jednego, u którego MAS pozostał w stanie przewlekłym.
Lenert 2015	Ocena pacjentów z zespołem aktywacji makrofagów występującego jako powikłanie zespołu Still'a u dorosłych pacjentów.	Analizowano populację 7 pacjentów. Leczenie Systemowymi kortykosteroidami stosowano u wszystkich pacjentów. 6 pacjentów wymagało leczenia złożonego z zastosowaniem dodatkowych leków immunosupresyjnych, anakinra u 5 pacjentów, cyklosporyna u 3, metotreksat u 2. U 3 pacjentów stosowano schemat trójlekowy: anakinra + cyklosporyna + glikokortykosteroidy. Wszyscy analizowani pacjenci pozostali przy życiu, średni czas obserwacji wynosił 18,6 +/- 16,0 miesięcy. Poprawę kliniczną obserwowano u wszystkich pacjentów
Minoia 2014	Ocena pacjentów z zespołem aktywacji makrofagów występującego w przebiegu młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów.	Analizowano populację 362 pacjentów. Leczenie systemowymi kortykosteroidami stosowano u prawie wszystkich pacjentów (97,7%). Cyklosporynę stosowano u 213/348 pacjentów (61,2%).

Ponadto, odnaleziono następujące opisy przypadków dotyczące zastosowania cyklosporyny w leczeniu zespołu aktywacji makrofagów: Granata 2015, Janczewska 2014, Kaieda 2015, Lilleby 2013, McGhee 2014, Park 2015, Tayer-Shifman 2015, Wakiguchi 2015. Publikacje zostały włączone do piśmiennictwa niniejszego opracowania.

### 3.2.4. Zespół hemofagocytowy

W wyniku przeprowadzonej aktualizacji analizy klinicznej do niniejszego opracowania włączono:

- 2 przeglądy systematyczne: Scalzone 2016, Kumakura 2014
- 2 badania retrospektywne: Rajajee 2015, Giardino 2014.

Szczegóły przedstawiają poniższe tabele.

**Tabela 20. Zestawienie odnalezionych przeglądów systematycznych dla cyklosporyny we wskazaniach pozarejestacyjnych.**

Przegląd	Kryteria selekcji	Opis
<b>Zespół hemofagocytowy (HLH)</b>		
Scalzone 2016	<p><b>Populacja:</b> dzieci z zespołem hemofagocytowym związanym z leiszmaniozą trzewną</p> <p><b>Interwencja:</b> dowolna (wykorzystana w terapii HLH)</p>	<p>Wyniki: ogółem w wyniku wyszukiwania odnaleziono opisy leczenia 50 pacjentów HLH związanego z leiszmaniozą trzewną. W wyniku choroby zmarło 6/46 pacjentów (4 przypadki nieznane), głównie w wyniku wtórnie występujących infekcji oraz komplikacji krwotocznych.</p> <p>Schemat leczenia cyklosporyna + cyklofosfamid + IVIG + amfoterycyna</p>

Przegląd	Kryteria selekcji	Opis
	<p><b>Komparatory:</b> dowolna (wykorzystana w terapii HLH)</p> <p><b>Punkty końcowe:</b> śmiertelność, rodzaj stosowanej terapii</p> <p><b>Metodyka:</b> włączano badania opublikowane do ukończenia pracy nad opracowaniem (nie sprecyzowano dokładne daty odcięcia, jako punkt odcięcia podano „to date”), brak szczegółowego opisu wyszukiwania i metodologii przeglądu, brak analizy wyników skuteczności dla poszczególnych terapii</p>	<p>(lizosomalna lub koloidalna) stosowano u 2 pacjentów.</p> <p><u>Nie przeprowadzono analizy wyników skuteczności dla poszczególnych schematów leczenia.</u></p>
Kumakura 2014	<p><b>Cel przeglądu:</b> określenie cech klinicznych i metod leczenia zespołu hemofagocytowego związanego z chorobami autoimmunologicznymi</p> <p><b>Populacja:</b> dorośli pacjenci z zespołem hemofagocytowym związanym z przebiegiem chorób autoimmunologicznych</p> <p><b>Interwencja:</b> dowolna (wykorzystana w terapii HLH)</p> <p><b>Komparatory:</b> dowolna (wykorzystana w terapii HLH)</p> <p><b>Punkty końcowe:</b> śmiertelność, występowanie gorączki, hepatomegalii, splenomegalii, powiększenia węzłów chłonnych, wyniki hematologiczne, analiza stosowanego leczenia (oporność na terapię, terapię drugorzędową)</p> <p><b>Metodyka:</b> włączono badania opublikowane w języku angielskim do marca 2013 r., analiza ilościowa</p>	<p>Wyniki: w ramach przeglądu analizowano populację 116 pacjentów (56 publikacji) z układowym toczniem rumieniowatym (52,3%), z chorobą Stilla (26,7%), z zapaleniem skórno-mięśniowym (6,9%).</p> <p>Śmiertelność analizowanej populacji wyniosła 12,9% (15/116 pacjentów). Ogółem najczęściej stosowaną terapią były glikokortykosteroidy (98,3%). Cyklosporyna, dożylny cyklofosfamid, dożylny immunoglobuliny stosowano odpowiednio u 20,7%, 17,7%, 24,7% pacjentów.</p> <p>Najczęstszą terapią I rzutu stanowiły glikokortykosteroidy stosowane w schemacie bez lub z leczeniem immunosupresyjnym (w tym cyklosporyna, takrolimus, dożylny cyklofosfamid, metotreksat), które stosowano u 95,7% pacjentów z 57,7% odpowiedzią na leczenie. Znamienne wyższą odpowiedź na leczenie (75% vs 53,9%, p&lt;0,05) wykazywała terapia glikokortykosteroidy + leczenie immunosupresyjne. U pacjentów, u których wystąpiła oporność na leczenie glikokortykosteroidowe włączano terapię z zastosowaniem cyklosporyny, cyklofosfamidu (i.v.) lub immunoglobulin (IVIG). Odpowiedź na leczenie u pacjentów leczonych cyklofosfamidem (i.v.) była i.s. wyższa niż u pacjentów stosujących cyklosporynę (91,6% vs 35,7%, p&lt;0,01) lub IVIG (91,6% vs 8,3%, p&lt;0,01).</p> <p>Nie odnotowano znamienych różnic w ocenie występowania odpowiedzi na leczenie u pacjentów z układowym toczniem rumieniowatym (SLE) lub chorobą Stilla (AOSD). Nie odnotowano różnic w efektywności cyklofosfamidu (i.v.) w terapii u pacjentów SLE vs AOSD, u których wystąpiła oporność na leczenie glikokortykosteroidowe. Wykazano i.s. przewagę cyklofosfamidu (i.v.) vs cyklosporyna (83,3% vs 20%, p&lt;0,01) oraz vs IVIG (83,3% vs 0%, p&lt;0,01) u pacjentów z układowym toczniem rumieniowatym opornym na leczenie. Nie odnotowano znamienych różnic cyklofosfamidu (i.v.) vs cyklosporyna vs IVIG u pacjentów z AOSD.</p>

Tabela 21. Główne wyniki włączonych badań retrospektywnych dotyczących leczenia zespołu hemofagocytowego.

Akronim badania	Cel badania	Główne wyniki dotyczące skuteczności cyklosporyny
Rajajee 2015	Ocena profilu klinicznego oraz wyników leczenia dzieci z HLH z zastosowaniem IVIG + deksametazonu vs protokołu HLH-2004 (etopozyd + cyklosporyna A + deksametazon) vs IVIG + HLH-2004	W badaniu uczestniczyło 40 pediatrycznych pacjentów. Nie odnotowano różnic i.s. w ocenie efektów leczenia. Odpowiedź na leczenie odnotowano u 19/22 pacjentów w grupie IVIG vs 10/12 pacjentów leczonych wg HLH-2004 vs 4/6 w grupie IVIG + HLH-2004. 7 pacjentów zmarło w czasie trwania badania
Giardino 2014	Ocena profilu klinicznego oraz wyników leczenia pacjentów pediatrycznych z HLH o nieznanym pochodzeniu genetycznym.	Analizie poddano 21 pacjentów. Pacjentów leczono zgodnie z protokołem HLH-2004. W celu uzyskania remisji choroby, u 7 (33%) pacjentów zastosowano schemat trójlekowy (lek sterydowy + cyklosporyna + etopozyd). 4 pacjentów uzyskało całkowitą remisję choroby po terapii dwulekowej (lek steroidowy + cyklosporyna lub lek steroidowy + etopozyd), 3 (14%) pacjentów po leczeniu sterydowym.

Ponadto, odnaleziono następujące opisy przypadków i serii przypadków dotyczące zastosowania cyklosporyny w leczeniu zespołu hemofagocytowego: Schram 2016, Bae 2016, Dokmanowic 2015, Dokmanowic 2014, Dubuc 2014, Fraitag 2015, Fu 2014, Hernandez 2015, Jung 2014, Klein 2014, Kuriyama 2016, Malaga Diegez 2015, Medina 2013, Nagamoto 2014, Narendra 2014, Pasqualini 2014, Rahal 2015, Sahutoglu 2015, Saito 2014, Thomas 2015, Tumain 2014, Weber 2014.

### 3.2.5. Małopłytkowość oporna na leczenie

W wyniku przeprowadzonej aktualizacji wyszukiwania nie odnaleziono przeglądów systematycznych oraz badań pierwotnych wysokiej jakości dotyczących skuteczności cyklosporyny w leczeniu małopłytkowości odpornej na

leczenie. Do niniejszego opracowania włączono 1 prospektywne badanie (Aalbers 2014) oraz 1 badanie retrospektywne dotyczące leczenia cytopenii u pacjentów pediatrycznych (Hasegawa 2014).

Ponadto, odnaleziono następujące opisy przypadków dotyczące zastosowania cyklosporyny w leczeniu małopłytkowości: Fujiwara 2015, Hashimoto 2016, Hlusi 2016, Ichijo 2014, Khawandanah 2015, Lugao 2014, Mirzania 2014, Sharma 2016, von Laer Tschudin 2015. Publikacje zostały włączono do piśmiennictwa niniejszego opracowania.

**Tabela 22. Główne wyniki prospektywnego badania Aalbers 2014.**

Badanie	Aalbers 2014
<b>Cel badania</b>	Ocena wpływu obecności małych klonów z defektem typu nocna napadowa hemoglobinuria (PNH) oraz ocena skuteczności terapii immunosupresyjnej u pacjentów pediatrycznych oporną na leczenie cytopenią.
<b>Typ badania</b>	Prospektywne, jednośrodkowe
<b>Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania</b>	
Kryteria włączenia	Pacjenci pediatryczni z cytopenią w przebiegu zespołu mielodysplastycznego
<b>Metodyka badania</b>	
Punkty końcowe	Ocena obecności klonów z defektem typu PNH oraz ocena odpowiedzi na leczenie po 180 dniach od rozpoczęcia terapii immunosupresyjnej
Miejsce badania	Czechy
Mediana okresu obserwacji	5,5 roku (0,6 – 13,3)
Źródła finansowania	Brak informacji
<b>Charakterystyka populacji</b>	
Liczebność populacji	Ogółem 87 pacjentów badano pod kątem wykrycia obecności małych klonów z defektem, 51 pacjentów włączono do grupy PNH-dodatniej (z obecnością klonu PNH), 36 do grupy PNH-ujemnej (z negatywnym wynikiem na obecność klonu PNH). <u>Wśród nich 28 pacjentów leczono IST (Cys + rATG)</u>
Mediana wieku (lata)	10,2 (1 – 18)
Odsetek mężczyzn	51%
<b>Charakterystyka procedur / schemat leczenia</b>	
Interwencja	CyS + ATG
Komparator	-
<b>Wyniki</b>	Poniżej przedstawiono wyniki dotyczące skuteczności leczenia immunosupresyjnego: Ostatecznie z zastosowaniem ATG + CyS leczono 28 pacjentów z oporną na leczenie dziecięcą cytopenią. Żaden pacjent nie osiągnął całkowitej odpowiedzi na leczenie, wystąpienie częściowej odpowiedzi odnotowano u 10/14 (71%) w grupie PNH-dodatniej oraz 5/14 (36%) w grupie PNH-ujemnej po 180 dniach od rozpoczęcia leczenia. Udział 2,5 letnich okresów wolnych po od progresji choroby u leczonych pacjentów wynosił odpowiednio 63% i 36% w grupach PNH-dodatniej i negatywnej. Mediana okresu obserwacji wyniosła 12 miesięcy (3-48).
<b>Ograniczenia</b>	Badanie pełnego opisu i analizy wyników skuteczności leczenia IST, badanie ukierunkowane na ocenę wpływu obecności PNH w analizowanej populacji, mała liczebność populacji

**Tabela 23. Główne wyniki retrospektywnego badania Hasegawa 2014.**

Badanie	Hasegawa 2014
<b>Cel badania</b>	Ocena profilu klinicznego oraz wyników leczenia pacjentów pediatrycznych z cytopenią
<b>Typ badania</b>	Retrospektywne, jednośrodkowe
<b>Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania</b>	
Kryteria włączenia	Pacjenci pediatryczni z cytopenią (Hb <100 g/l, ANC <1,5x10 <sup>9</sup> /l, liczba płytek krwi <100x10 <sup>9</sup> /l) w przebiegu pierwotnego zespołu mielodysplastycznego
<b>Metodyka badania</b>	
Punkty końcowe	Ocena odpowiedzi na leczenie po 6 miesiącach od rozpoczęcia terapii immunosupresyjnej
Miejsce badania	Japonia
Mediana okresu obserwacji	5,5 roku (0,6 – 13,3)
Źródła finansowania	Brak informacji
<b>Charakterystyka populacji</b>	
Liczebność populacji	65 pacjentów (25 leczonych IST (Cys + ATG lub CyS w monoterapii), 12 przeszczepem komórek macierzystych, 1 chemioterapią, 27 nie otrzymywało leczenia przez co najmniej 2 lata)

Badanie	Hasegawa 2014
Mediana wieku (lata)	7,8 (0,3 – 16,3)
Odsetek mężczyzn	48%
<b>Charakterystyka procedur / schemat leczenia</b>	
Interwencja	CyS + ATG; CyS w monoterapii; przeszczep komórek macierzystych; brak interwencji przez więcej niż 2 lata
Komparator	-
<b>Wyniki</b>	<p>W badaniu uczestniczyło 65 pediatrycznych pacjentów z cytopenią (Hb &lt;100 g/l, ANC &lt;1,5x10<sup>9</sup>/l, liczba płytek krwi &lt;100x10<sup>9</sup>/l) występującą w przebiegu pierwotnego zespołu mielodysplastycznego. Mediana okresu obserwacji wynosiła 5,5 roku (0,6 – 13,3). Ogółem leczenie immunosupresyjne otrzymywało 29 pacjentów (25 jako leczenie pierwszoliniowe). ATG + cyklosporynę stosowano u 16 pacjentów, cyklosporynę w monoterapii otrzymywało 13 pacjentów. Wystąpienie odpowiedzi na leczenie odnotowano u 13/29 (45%) pacjentów stosujących terapię immunosupresyjną (całkowita odpowiedź – 4 pacjentów, częściowa odpowiedź – 9 pacjentów). Nie odnotowano i.s. różnic w ocenie przeżycia, czasu wolnego od progresji choroby, odpowiedzi na leczenie w grupach ATG + cyklosporyna vs cyklosporyna w monoterapii. U pacjentów otrzymujących cyklosporynę w monoterapii notowano łagodniejszą cytopenię, niż u tych, którzy otrzymali terapię skojarzoną. Nie odnotowano różnic w ocenie zaburzeń cytogenetycznych i stanu zaawansowania dysplazji. Nie raportowano ciężkich zdarzeń niepożądanych w obu grupach. Trwałą odpowiedź na leczenie uzyskało odpowiednio 9 i 2 pacjentów w grupach CyS + ATG oraz CyS. Wśród 7 pacjentów z grupy CyS + ATG, którym nie udało się osiągnąć trwałej odpowiedzi, 3 chorych wymagało częstych transfuzji aby utrzymać właściwy poziom hemoglobiny oraz płytek krwi; 1 pacjent osiągnął odpowiedź częściową; 1 zmarł w wyniku krwotoku mózgowego; 2 pacjentów zostało utraconych z badania w czasie okresu obserwacji.</p> <p>Wśród 14 pacjentów z grupy CsA, którym nie udało się osiągnąć trwałej odpowiedzi 7 chorych wymagało częstych transfuzji; 2 pacjentów osiągnęło częściową odpowiedź; 3 zmarło (2 w wyniku ciężkiego zakażenia, 1 w wyniku krwotoku mózgowego), 2 pacjentów zostało utraconych z badania w czasie okresu obserwacji.</p>
<b>Ograniczenia</b>	Badanie retrospektywne, brak pełnego opisu wyników analizy porównawczej dla terapii IST

### 3.2.6. Zespół mielodysplastyczny - leczenie paliatywne

W wyniku przeprowadzonej aktualizacji wyszukiwania nie odnaleziono przeglądów systematycznych ani badań pierwotnych wysokiej jakości dotyczących skuteczności cyklosporyny w paliatywnym leczeniu zespołu mielodysplastycznego. Do niniejszego opracowania włączono 1 badanie retrospektywne dotyczące leczenia MDS u dorosłych pacjentów (Hata 2013). Dodatkowo w ramach analizy dla wskazania małopłytkowość oporna na leczenie opisano 2 badania dotyczące leczenia cytopenii u dorosłych z MDS (Hasegawa 2014) oraz u dzieci (Aalbers 2014)).

Tabela 24. Charakterystyka retrospektywnego badania Hata 2013.

Badanie	Hata 2013
<b>Cel badania</b>	Ocena skuteczności długoterminowej terapii immunosupresyjnej u pacjentów z zespołem mielodysplastycznym
<b>Typ badania</b>	Retrospektywne, dwuramienne, jednośrodkowe
<b>Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania</b>	
Kryteria włączenia	Pacjenci z diagnozowanym MDS
<b>Metodyka badania</b>	
Punkty końcowe	Ocena odpowiedzi na leczenie
Miejsce badania	Japonia
Okres obserwacji	6,7 roku (0,50–18,0)
Źródła finansowania	Grant from the Ministry of Health, Labour and Welfare of Japan
<b>Charakterystyka populacji</b>	
Liczebność populacji	Grupa CyS + ATG: 5 Grupa CyS: 24 Takrolimus po niepowodzeniu terapii CyS: 7
Mediana wieku (lata)	60 (31-83)
Odsetek mężczyzn	48,5%
<b>Charakterystyka procedur / schemat leczenia</b>	
Interwencja	CyS + ATG (10-15 mg/kg/dobę)
Komparator	CyS (2-6 mg/kg/dobę)
<b>Wyniki</b>	Odpowiedź na leczenie immunosupresyjne odnotowano łącznie u 17 (58,5%) pacjentów. Mediana okresu

Badanie	Hata 2013
	obserwacji wyniosła 6,7 roku (0,50–18,0). Nie odnotowano znamiennej różnicy w ocenie dwóch analizowanych grup. Przeżycie całkowite wszystkich badanych pacjentów wynosiło 74,5% w 5 roku obserwacji oraz 48,3% w 10 roku. Najczęściej raportowanym zdarzeniem niepożądanym był podwyższony poziom kreatyniny (9 pacjentów). Do czasu zakończenia obserwacji odnotowano 12 zgonów. Przyczyną zgonu w 8 przypadkach było wystąpienie zapalenia płuc było. 10-letnie przeżycie całkowite występowało i.s. częściej u pacjentów, którzy odpowiedzieli na leczenie.
Ograniczenia	Mała liczebność populacji, brak szczegółowej analizy porównawczej

W ramach analizy dla wskazania małopłytkowość oporna na leczenie włączono 2 badania dotyczące leczenia cytopenii u dzieci z MDS Hasegawa 2014, Aslbers 2014). Opis badań w rozdziale 3.2.5. Małopłytkowość oporna na leczenie.

Ponadto, odnaleziono następujące opisy przypadków dotyczące zastosowania cyklosporyny w leczeniu MDS: Caihong 2013, Malkan 2016, Yasuda 2014. Publikacje zostały włączono do piśmiennictwa niniejszego opracowania.

### 3.2.7. Stan po przeszczepieniu kończyny, rogówki, tkanek lub komórek

Nie odnaleziono jakichkolwiek dowodów skuteczności stosowania cyklosporyny u pacjentów po przeszczepieniu kończyny oraz tkanek lub komórek. Do niniejszego opracowania włączono 2 przeglądy systematyczne literatury (Bali 2016, Abudou 2015), w których oceniano dowody skuteczności klinicznej cyklosporyny u pacjentów po przeszczepieniu rogówki, które przedstawiono poniżej.

**Tabela 25. Zestawienie odnalezionych przeglądów systematycznych dla cyklosporyny w leczeniu pacjentów po przeszczepieniu rogówki.**

Przegląd	Kryteria selekcji	Opis
Bali 2016	<p><b>Cel przeglądu:</b> ocena skuteczności układowego leczenia immunosupresyjnego u pacjentów po przeszczepieniu rogówki.</p> <p><b>Populacja:</b> pacjenci po przeszczepieniu rogówki</p> <p><b>Interwencja:</b> układowa terapia immunosupresyjna</p> <p><b>Komparatory:</b> dowolny</p> <p><b>Punkty końcowe:</b> nie precyzowano</p> <p><b>Metodyka:</b> przegląd systematyczny baz Embase, Cochrane, Medline, włączono badania opublikowane do sierpnia 2014 r., analiza jakościowa i ilościowa</p>	<p><b>Wyniki:</b></p> <p>Cyklosporyna vs. inna interwencja</p> <p>Do oceny skuteczności cyklosporyny vs. inna interwencja włączono 16 badań, w tym 3 RCT, 8 badań kohortowych i 5 serii przypadków, obejmujących łącznie 817 pacjentów).</p> <p>Iloraz szans dla utrzymania przeszczepu dla porównania cyklosporyna vs. inna interwencja wyniósł OR=2,43 (95%CI 1,00-5,88, p=0,14).</p> <p>Iloraz szans dla braku wystąpienia odrzucenia przeszczepu wyniósł OR=3,64 (95%CI:1,48-8,91, p=0,004).</p> <p>Cyklosporyna vs. mykofenolan mofetylu</p> <p>Do oceny skuteczności cyklosporyny vs. mykofenolan mofetylu włączono m.in. 2 RCT, obejmujących łącznie 598 pacjentów.</p> <p>Po 1 roku obserwacji odsetek pacjentów, u których utrzymano przeszczep wyniósł 88,8% w grupie cyklosporyny i 97,3% w grupie mykofenolanu mofetylu.</p>
Abudou 2015	<p><b>Cel przeglądu:</b> ocena skuteczności leczenia immunosupresyjnego u pacjentów po przeszczepieniu rogówki</p> <p><b>Populacja:</b> pacjenci po przeszczepieniu rogówki</p> <p><b>Interwencja:</b> terapia immunosupresyjna prowadzona układowo lub miejscowo</p> <p><b>Komparatory:</b> dowolny</p> <p><b>Punkty końcowe:</b> odrzucenie przeszczepu w ciągu 12 miesięcy od transplantacji</p> <p><b>Metodyka:</b> przegląd systematyczny baz Embase, Cochrane, Medline, włączono RCT opublikowane do 18 maja 2015 r., analiza jakościowa i ilościowa</p>	<p><b>Wyniki:</b></p> <p>Cyklosporyna vs. mykofenolan mofetylu</p> <p>Do porównania włączono jedno RCT, obejmujące 52 pacjentów, okres obserwacji w badaniu wyniósł 3 lata.</p> <p>Nie odnotowano przypadków odrzucenia przeszczepu w pierwszym roku obserwacji. RR w 3-letnim okresie obserwacji dla tego punktu końcowego wyniósł RR=1,1 (95%CI:0,90-1,35).</p>

### 3.2.8. Dodatkowa analiza bezpieczeństwa

W ramach analizy bezpieczeństwa odnaleziono 1 publikację (da Silva 2014) dotyczącą występowania nefrotoksyczności u pacjentów po przeszczepieniu allogenicznych komórek macierzystych, u których w leczeniu zastosowano cyklosporynę.



**daSilva 2014**

Publikacja stanowi przegląd systematyczny badań obserwacyjnych (89,5%) i RCT, bez metaanalizy, ukierunkowanego na określenie wpływu cyklosporyny na wystąpienie objawów neurotoksyczności u pacjentów po przeszczepieniu allogenicznych komórek macierzystych. Na podstawie uwzględnionych w przeglądzie 19 badań, autorzy stwierdzili, że cyklosporyna stanowi czynnik ryzyka powodujący wystąpienie nefrotoksyczności, szczególnie w połączeniu z amfoterycyną B lub aminoglikozydami, czyli lekami, które są powszechnie stosowane u pacjentów po przeszczepieniu krwiotwórczych komórek macierzystych.

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa na podstawie ChPL produktu Equoral

Do najważniejszych działań niepożądanych obserwowanych w badaniach klinicznych i związanych z podawaniem cyklosporyny należą zaburzenia czynności nerek, drżenie, nadmierne owłosienie, nadciśnienie, biegunka, jądłowstręt, nudności i wymioty.

Liczne działania niepożądane związane ze stosowaniem cyklosporyny są zależne od dawki i reagują na jej zmniejszenie. Ogólne spektrum działań niepożądanych obserwowanych po podaniu cyklosporyny z powodu różnych wskazań jest zasadniczo takie samo. Jednakże występują różnice w częstości ich występowania i nasileniu. U pacjentów po zabiegach transplantacji w wyniku zastosowania dużej dawki początkowej i długotrwałego leczenia podtrzymującego, działania niepożądane są częstsze i zwykle bardziej nasilone niż u pacjentów leczonych cyklosporyną z powodu innych wskazań. Po podaniu dożylnym obserwowano reakcje rzekomoanafilaktyczne.

Zakażenia i zarażenia pasożytnicze. Pacjenci otrzymujący leczenie immunosupresyjne cyklosporyną lub innymi lekami w skojarzeniu z cyklosporyną narażeni są na zwiększone ryzyko zakażeń (wirusowych, bakteryjnych, grzybiczych, pasożytniczych) (patrz punkt 4.4). Mogą wystąpić zarówno zakażenia miejscowe, jak i uogólnione. Może również dojść do nasilenia istniejących zakażeń poliomawirusem, które może prowadzić do związanej z nim nefropatii (PVAN) czy uaktywnienia wirusa JC, związanego z postępującą wieloogniskową leukoencefalopatią (PML). Zgłaszano zakażenia ciężkie i (lub) ze skutkiem śmiertelnym.

Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy). Pacjenci poddani leczeniu immunosupresyjnemu, w tym leczeniu cyklosporyną i innymi lekami w skojarzeniu z cyklosporyną, są narażeni na zwiększone ryzyko rozwoju chłoniaków lub chorób limfoproliferacyjnych jak również innych nowotworów złośliwych, szczególnie nowotworów skóry.

Częstość występowania nowotworów zwiększa się wraz z intensywnością i czasem trwania terapii. Niektóre nowotwory mogą zakończyć się zgonem.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych z badań klinicznych

Działania niepożądane z badań klinicznych zostały wymienione zgodnie z klasyfikacją układów i narządów MedDRA. W obrębie każdej grupy układów i narządów działania niepożądane leku zostały wymienione według częstości ich występowania, poczynając od najczęstszych. W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania działania niepożądane leku zostały wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem. Ponadto, poszczególne grupy o określonej częstości każdego działania niepożadanego leku ustalono na podstawie następującej konwencji (CIOMS III): bardzo często ( $\geq 1/10$ ); często ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); niezbyt często ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ); rzadko ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ) bardzo rzadko ( $< 1/10\ 000$ ), częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

**Tabela 26. Działania niepożądane leku zawierającego substancję czynną cyklosporyna występujące w badaniach klinicznych (ChPL Equoral)**

Klasyfikacja układów i narządów	Działania niepożądane leku
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	
Często	Leukopenia
Niezbyt często	Małopłytkowość, niedokrwistość
Bardzo rzadko	Zespół hemolityczno-mocznicowy, mikroangiopatyczna niedokrwistość hemolityczna
Częstość nieznana*	Mikroangiopatia zakrzepowa, zakrzepowa plamica małopłytkowa
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	
Bardzo często	Hiperlipidemia
Często	Hiperglikemia, jądłowstręt, hiperurykemia, hiperkaliemia, hipomagnezemia
Zaburzenia układu nerwowego	
Bardzo często	Drżenie, bóle głowy

Klasyfikacja układów i narządów	Działania niepożądane leku
Często	Drgawki, parestezje
Niezbyt często	Przedmiotowe i podmiotowe objawy encefalopatii, w tym zespołu odwracalnej tylnej encefalopatii (PRES), takie jak drgawki, splątanie, dezorientacja, zmniejszona reaktywność, pobudzenie, bezsenność, zaburzenia widzenia, ślepotą korową, śpiączka, niedowład i ataksja mózdkowa
Rzadko	Polineuropatia ruchowa
Bardzo rzadko	Obrzęk tarczy nerwu wzrokowego, w tym tarcza zastoinowa z możliwymi zaburzeniami widzenia w następstwie zwiększonego ciśnienia wewnątrzczaszkowego niespowodowanego obecnością guza
Częstość nieznana*	Migrena
Zaburzenia naczyniowe	
Bardzo często	Nadciśnienie tętnicze
Często	Uderzenia krwi do głowy
Zaburzenia żołądka i jelit	
Często	Nudności, wymioty, dyskomfort/ból brzucha, biegunka, przerost dziąseł, wrzód trawienny
Rzadko	Zapalenie trzustki
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	
Często	Nieprawidłowa czynność wątroby
Częstość nieznana*	Toksyczny wpływ na wątrobę i uszkodzenie wątroby, w tym cholestaza, żółtaczką, zapalenie wątroby i niewydolność wątroby, niekiedy ze skutkiem śmiertelnym
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	
Bardzo często	Hirsutyzm
Często	Trądzik, nadmierne owłosienie
Niezbyt często	Wysypki alergiczne
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe, tkanki łącznej	
Często	Mialgia, kurcze mięśni
Rzadko	Oslabienie mięśni, miopatia
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	
Bardzo często	Zaburzenia czynności nerek
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	
Rzadko	Zaburzenia miesiączkowania, ginekomastia
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	
Często	Gorączka, uczucie zmęczenia
Niezbyt często	Obrzęki, zwiększenie masy ciała

\* Zdarzenia niepożądane zgłaszane po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu, gdy częstość występowania działania niepożądanego jest nieznana z powodu braku możliwości określenia populacji wszystkich pacjentów stosujących lek.

Inne działania niepożądane zgłaszane po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu. Zgłaszano raporty na życzenie oraz spontaniczne, dotyczące toksycznego działania na wątrobę i uszkodzenia wątroby, w tym cholestazę, żółtaczkę, zapalenie oraz niewydolność wątroby, u pacjentów leczonych cyklosporyną. Większość raportów dotyczyła pacjentów z istotnymi chorobami współistniejącymi, chorobami podstawowymi i innymi czynnikami zakłócającymi, w tym powikłaniami infekcyjnymi oraz stosujących jednocześnie leki o potencjalnym działaniu toksycznym na wątrobę. W niektórych przypadkach, głównie u pacjentów po przeszczepieniu, odnotowano zgony.

Ostre i przewlekłe działanie toksyczne na nerki. Pacjenci otrzymujący schematy leczenia z zastosowaniem inhibitora kalcyneuryny (CNI), w tym cyklosporynę i schematy leczenia zawierające cyklosporynę podlegają zwiększonemu ryzyku ostrej lub przewlekłej nefrotoksyczności. Istnieją doniesienia z badań klinicznych oraz z okresu po wprowadzeniu leku do obrotu związane ze stosowaniem produktu leczniczego Equoral. W przypadkach ostrej nefrotoksyczności zgłaszano zaburzenia homeostazy jonowej, takie jak hiperkaliemia, hipomagnezemia i hiperurykemia. Zgłoszenia dotyczące przewlekłych zmian morfologicznych obejmowały zwyrodnienie szkliste tętniczek, zanik kanalików i zwłóknienie śródmiąższowe.

Dzieci i młodzież. W badaniach klinicznych uczestniczyły dzieci w wieku od 1. roku życia, stosujące standardowe dawkowanie cyklosporyny, a profil bezpieczeństwa był porównywalny do profilu u osób dorosłych.

### 3.3. Ograniczenia

Do przeglądu kwalifikowano opracowania opublikowane wyłącznie w języku angielskim i polskim.

## 4. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce

W poniższej tabeli przedstawiono aktualny stan finansowania produktów leczniczych objętych zleceniem MZ zawierających substancję czynną ciclosporinum (cyklosporyna)<sup>1</sup>. Produkty zawierające cyklosporynę są obecnie finansowane w ramach katalogu leków dostępnych w aptece na receptę. Cyklosporyna we wnioskowanych wskazaniach pozarejestacyjnych jest dostępna dla pacjenta za odpłatnością ryczałtową.

Produkty lecznicze zawierające substancję czynną cyklosporynę umieszczone są w dwóch grupach limitowych: #1 dla preparatów w stałych postaciach farmaceutycznych – „137.1, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące – leki immunosupresyjne – inhibitory kalcyneuryny – cyklosporyna do stosowania doustnego - stałe postacie farmaceutyczne”, oraz #2 dla preparatów w płynnych postaciach farmaceutycznych – „138.2, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące – leki immunosupresyjne – inhibitory kalcyneuryny – cyklosporyna do stosowania doustnego – płynne postacie farmaceutyczne”.

Kwoty limitów finansowania w grupie limitowej 137.1 wynoszą: 32,17 zł, 67,03 zł, 134,06 zł i 268,12 zł, odpowiednio dla produktów leczniczych zawierających dawki 10 mg, 25 mg, 50 mg i 100 mg. Kwota limitu finansowania w grupie limitowej 138.2 wynosi 311,23 zł.

---

<sup>1</sup> [Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 25 kwietnia 2016 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 maja 2016 r.](#) (Dz. Urz. Min. Zdr. z 2016 r. poz. 48)

Tabela 27. Status refundacyjny produktów leczniczych zawierających substancję czynną ciclosporinum (cyklosporyna) objętych zleceniem MZ

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku, zawartość opakowania, kod EAN	Termin wejścia w życie decyzji	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestryjnych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Ciclosporinum	Cyclaid, kaps. miękkie, 25 mg, 50 szt., 5909990787289	2016-05-01 – dla kolumny 9, 2016-03-01/2014-07-01 – dla kolumny 10	137.1, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - leki immunosupresyjne - inhbitory kalcyneuryny - cyklosporyna do stosowania doustnego - stałe postacie farmaceutyczne	53,95	56,65	67,13	67,03	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	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; <b>aplazja lub hipoplazja szpiku kostnego;</b> <b>białaczka z dużych granulanych limfocytów T;</b> <b>wybiórcza aplazja układu czerwonokrwinkowego;</b> <b>zespół aktywacji makrofagów;</b> <b>zespół hemofagocytowy;</b> <b>małopłytkowość oporna na leczenie;</b> <b>zespół mielodysplastyczny - leczenie paliatywne;</b> <b>stan po przeszczepie kończyny, rogówki, tkanek lub komórek</b>	ryczałt	3,30
	Cyclaid, kaps. miękkie, 50 mg, 50 szt., 5909990787357	2016-05-01 – dla kolumny 9, 2016-03-01/2014-07-01 – dla kolumny 10	137.1, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - leki immunosupresyjne - inhbitory kalcyneuryny - cyklosporyna do stosowania doustnego - stałe postacie farmaceutyczne	113,89	119,58	134,06	134,06			ryczałt	3,20
	Cyclaid, kaps. miękkie, 100 mg, 50 szt., 5909990787463	2016-05-01 – dla kolumny 9, 2016-03-01/2014-07-01 – dla kolumny 10	137.1, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - leki immunosupresyjne - inhibitory kalcyneuryny - cyklosporyna do stosowania doustnego - stałe postacie farmaceutyczne	238,09	249,99	268,47	268,12			ryczałt	3,55

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku, zawartość opakowania, kod EAN	Termin wejścia w życie decyzji	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestacyjnych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
	Equoral, kaps. elastyczne, 25 mg, 50 szt. (5 blist.po 10 szt.), 5909990946426	2016-01-01 – dla kolumny 9, 2016-03-01/2014-07-01 – dla kolumny 10	137.1, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - leki immunosupresyjne - inh bitory kalcyneuryny - cyklosporyna do stosowania doustnego - stałe postacie farmaceutyczne	54,00	56,70	67,18	67,03			ryczałt	3,35
	Equoral, kaps. elastyczne, 50 mg, 50 szt. (5 blist.po 10 kaps.), 5909990946525	2016-01-01 – dla kolumny 9, 2016-03-01/2014-07-01 – dla kolumny 10	137.1, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - leki immunosupresyjne - inhibitory kalcyneuryny - cyklosporyna do stosowania doustnego - stałe postacie farmaceutyczne	113,94	119,64	134,12	134,06			ryczałt	3,26
	Equoral, kaps. elastyczne, 100 mg, 50 szt. (5 blist.po 10 kaps.), 5909990946624	2016-01-01 – dla kolumny 9, 2016-03-01/2014-07-01 – dla kolumny 10	137.1, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - leki immunosupresyjne - inhibitory kalcyneuryny - cyklosporyna do stosowania doustnego - stałe postacie farmaceutyczne	238,14	250,05	268,53	268,12			ryczałt	3,61

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku, zawartość opakowania, kod EAN	Termin wejścia w życie decyzji	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestacyjnych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
	Equoral, roztwór doustny, 100 mg/ml, 50 ml, 5909990946716	2016-01-01 – dla kolumny 9, 2016-03-01/2014-07-01 – dla kolumny 10	138.2, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - leki immunosupresyjne - inh bitory kalcyneuryny - cyklosporyna do stosowania doustnego - płynne postacie farmaceutyczne	277,56	291,44	311,23	311,23			ryczałt	3,20
	Sandimmun Neoral, kaps. miękkie, 25 mg, 50 szt., 5909990336616	2016-01-01 – dla kolumny 9, 2016-03-01/2014-07-01 – dla kolumny 10	137.1, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - leki immunosupresyjne - inhibitory kalcyneuryny - cyklosporyna do stosowania doustnego - stałe postacie farmaceutyczne	82,97	87,12	97,60	67,03			ryczałt	33,77
	Sandimmun Neoral, kaps. miękkie, 50 mg, 50 szt., 5909990336715	2016-01-01 – dla kolumny 9, 2016-03-01/2014-07-01 – dla kolumny 10	137.1, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - leki immunosupresyjne - inhibitory kalcyneuryny - cyklosporyna do stosowania doustnego - stałe postacie farmaceutyczne	150,52	158,05	172,53	134,06			ryczałt	41,67

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku, zawartość opakowania, kod EAN	Termin wejścia w życie decyzji	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestacyjnych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
	Sandimmun Neoral, kaps. miękkie, 100 mg, 50 szt., 5909990336814	2016-01-01 – dla kolumny 9, 2016-03-01/2014-07-01 – dla kolumny 10	137.1, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - leki immunosupresyjne - inhibitory kalcyneuryny - cyklosporyna do stosowania doustnego - stałe postacie farmaceutyczne	301,32	316,39	334,87	268,12			ryczałt	69,95
	Sandimmun Neoral, roztwór doustny, 100 mg/ml, but. 50 ml, 5909990336913	2016-01-01 – dla kolumny 9, 2016-03-01/2014-07-01 – dla kolumny 10	138.2, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - leki immunosupresyjne - inhibitory kalcyneuryny - cyklosporyna do stosowania doustnego - płynne postacie farmaceutyczne	359,01	376,96	396,75	311,23			ryczałt	88,72
	Sandimmun Neoral, kaps. miękkie, 10 mg, 60 szt., 5909990406111	2016-01-01 – dla kolumny 9, 2016-03-01/2014-07-01 – dla kolumny 10	137.1, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - leki immunosupresyjne - inhibitory kalcyneuryny - cyklosporyna do stosowania doustnego - stałe postacie farmaceutyczne	46,72	49,06	55,86	32,17			ryczałt	26,89

#### **4.1. Wydatki na finansowanie ocenianej technologii ze środków publicznych w Polsce**

Do dnia przekazania raportu Radzie Przejrzystości nie otrzymano danych NFZ dotyczących wydatków na finansowanie ocenianej technologii ze środków publicznych w Polsce w ocenianych wskazaniach pozarejestacyjnych. W związku z powyższym zdecydowano o przedstawieniu całkowitych wydatków na refundację leku we wskazaniach rejestracyjnych oraz pozarejestacyjnych na podstawie Obwieszczenia MZ z dnia 25 kwietnia 2016 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 maja 2016 r. (Dz. Urz. Min. Zdr. z 2016 r. poz. 48) oraz komunikatów DGL NFZ, za ostatnie 12 miesięcy.



**Tabela 28. Zestawienie wydatków na refundację cyklosporyny we wszystkich refundowanych wskazaniach (zarejestrowanych i pozarejestacyjnych) na podstawie Obwieszczenia MZ z dnia 25 kwietnia 2016 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 maja 2016 r. (Dz. Urz. Min. Zdr. z 2016 r. poz. 48) oraz komunikatów DGL NFZ, za ostatnie 12 miesięcy**

Nazwa handlowa, dawka, opakowanie, kod EAN	02-2015	03-2015	04-2015	05-2015	06-2015	07-2015	08-2015	09-2015	10-2015	11-2015	12-2015	01-2016	suma	
Sandimmun Neoral, 100 mg / ml, 50 ml, 5909990336913	13 863,60	17 868,64	17 560,56	14 787,84	18 176,72	19 717,12	14 171,68	16 636,32	17 252,48	14 787,84	18 792,88	12 937,26	196 552,94	
Equoral, 100 mg / ml, 50 ml, 5909990946716	67 161,44	62 232,16	73 631,12	65 312,96	66 237,20	61 307,92	64 388,72	59 151,36	71 166,48	66 545,28	94 580,56	63 146,15	814 861,35	
Sandimmun Neoral, 25 mg, 50 kaps., 5909990336616	28 682,74	28 864,72	27 597,12	25 416,28	28 737,00	29 247,88	23 190,78	30 588,94	28 617,41	24 522,24	31 993,86	25 556,80	333 015,77	
Sandimmun Neoral, 50 mg, 50 kaps., 5909990336715	84 634,08	88 763,76	89 478,12	77 111,88	85 883,52	81 166,60	74 886,24	84 559,12	92 429,52	71 934,84	92 298,60	82 431,90	1 005 578,18	
Sandimmun Neoral, 100 mg, 50 kaps., 5909990336814	66 531,44	72 359,12	73 419,28	59 899,04	71 030,72	71 030,72	55 923,44	64 404,72	66 525,04	55 393,36	70 500,64	63 344,56	790 362,08	
Sandimmun Neoral, 10 mg, 60 kaps., 5909990406111	2 319,20	2 087,28	2 174,25	2 000,31	2 319,20	2 783,04	1 826,37	2 174,25	2 000,31	1 478,49	2 870,01	1 333,54	25 366,25	
Equoral, 25 mg, 50 kaps. (5 blist. po 10 szt.), 5909990946426	139 744,88	155 355,64	152 261,58	135 782,48	148 471,44	150 138,20	126 145,90	152 529,68	159 142,46	127 250,72	175 503,42	142 788,14	1 765 114,54	
Equoral, 50 mg, 50 kaps. (5 blist. po 10 szt.), 5909990946525	518 229,36	573 040,32	553 638,56	513 152,28	547 871,68	550 011,20	476 759,72	562 368,60	573 659,72	502 081,68	628 923,96	499 680,32	6 499 417,40	
Equoral, 100 mg, 50 kaps. (5 blist. po 10 szt.), 5909990946624	850 581,41	928 512,77	911 843,40	852 523,51	929 572,08	901 216,85	789 615,16	925 888,22	923 771,70	824 629,89	970 140,05	833 078,32	10 641 373,36	
Cyclaid, 25 mg, 50 kaps., 5909990787289	49 015,82	63 620,56	61 899,54	54 482,18	66 829,56	61 388,66	53 792,52	65 795,00	60 702,20	55 516,74	73 783,90	55 258,10	722 084,78	
Cyclaid, 50 mg, 50 kaps., 5909990787357	147 039,16	174 401,44	170 997,52	158 291,88	184 367,36	178 067,20	147 827,88	186 838,84	188 560,00	159 751,20	223 225,00	161 957,64	2 081 325,12	
Cyclaid, 100 mg, 50 kaps., 5909990787463	281 494,88	290 748,88	298 735,28	295 797,44	291 550,40	323 904,48	263 191,12	298 195,60	341 162,58	270 094,96	335 302,70	273 546,88	3 563 725,20	
													<b>Suma</b>	<b>28 438 776,97</b>

## 5. Kluczowe informacje i wnioski

### Przedmiot wniosku

Na podstawie art. 31n pkt 5 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2015 r. poz. 581, z późn. zm.), dnia 1.04.2016 r. pismem znak PLA.4600.207.2016.1.ISU Minister Zdrowia przekazał AOTMiT zlecenie dotyczące cyklicznego przygotowania materiałów analitycznych pozwalających ocenić zasadność dalszego finansowania ze środków publicznych substancji czynnych we wskazaniach innych niż wymienione w Charakterystyce Produktu Leczniczego dostępnych w ramach wykazu: A 1. Leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym, z uwzględnieniem:

- 1) skuteczności klinicznej i praktycznej,
- 2) bezpieczeństwa stosowania,
- 3) relacji korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania,
- 4) wpływu na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców,
- 5) istnienia alternatywnej technologii medycznej, w rozumieniu ustawy o świadczeniach, oraz jej efektywności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania.

Niniejsze opracowanie dotyczy substancji czynnej cyklosporyna w następujących wskazaniach pozarejestacyjnych:

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

### Problem zdrowotny

Zlecenie dotyczy wielu różnych problemów zdrowotnych:

1. aplazja lub hipoplazja szpiku kostnego. Anemia aplastyczna (niedokrwistość aplastyczna; aplastic anaemia) to niewydolność szpiku powstała w następstwie jego hipoplazji lub aplazji, prowadząca do pancytopenii. Zapadalność roczną szacuje się na 2–6/1 mln. Może wystąpić w każdym wieku (szczyt zachorowań ~30 r.ż.), nieznaczna przewaga płci męskiej. Wyróżniamy postaci pierwotne, wrodzone (20% przypadków) i wtórne, nabyte (80% przypadków). Jedną z przyczyn wystąpienia postaci wtórnej anemii aplastycznej są zespoły mielodysplastyczne. Nabyta anemia aplastyczna jest skutkiem reakcji autoimmunologicznej.

2. białaczka z dużych granularnych limfocytów T (large granular lymphocytic leukemia; large granular lymphocyte leukemia; LGL; LGL leukemia) to przewlekła białaczka limfatyczna, która może się wywodzić z 1 z 2 subpopulacji: cytotoksycznych limfocytów T pamięci – T-LGL (85% przypadków) lub komórek naturalnie cytotoksycznych – NK-LGL (15% przypadków). LGL jest rzadką chorobą limfoproliferacyjną, przebiegającą z neutropenią i bezwzględną limfocytozą, nawracającymi infekcjami i niedokrwistością oraz często z objawami ogólnymi i hepatosplenomegalią. Jest to choroba osób starszych z medianą czasu przeżycia chorych przekraczającą 10 lat. Postać T-LGL występuje głównie u ludzi dorosłych (mediana wieku 60 lat).

3. wybiórcza aplazja układu czerwono krwinkowego (PRCA, izolowana aplazja linii erytropoetycznej, niedokrwistość czysto erytrocytowa; pure red cell aplasia) to znaczne zmniejszenie wytwarzania erytrocytów w szpiku (erytoblasty <0,5%) i liczby retikulocytów we krwi obwodowej, bez zmian w innych liniach komórkowych. PRCA wskazano jako sytuację szczególną anemii aplastycznej. Choroba może występować jako wrodzona lub

nabyta. Postać wrodzona, rozpoznawana w 90% przypadków w 1 r.ż., jest zwykle wywołana przez spontaniczną mutację. Postać nabyta PRCA występuje >40 r.ż.

4. zespół aktywacji makrofagów (MAS; macrophage activation syndrome) jest odmianą zespołu hemaofagocytowego (HLH) i występuje najczęściej w przebiegu chorób autoimmunizacyjnych, może być również ich pierwszym objawem. Różni się od typowego HLH dużym stężeniem białka C-reaktywnego (CRP) w osoczu. Występuje on głównie u chorych z młodzieńczym reumatoidalnym zapaleniem stawów, u dorosłych najczęściej w przebiegu toczenia rumieniowatego układuowego, choroby Stilla, a także po przeszczepieniu szpiku.

5. zespół hemofagocytowy (HLH; limfohistiocytoza hemofagocytowa, haemophagocytic syndrome; haemophagocytic lymphohistiocytosis) to immunolimfoproliferacja atypowa (atypowy zespół limfoproliferacyjny). Jest zaburzeniem regulacji immunologicznej wywołanym przez cytokiny prozapalne w razie współistniejącej niesprawności komórek odpornościowych. Bez leczenia śmiertelność wynosi 100%.

6. małopłytkowość oporna na leczenie. Małopłytkowości to jedna z przyczyn skaz krwotocznych płytkowych (obok nadpłytkowości oraz zaburzonej czynności płytek), które należą do zaburzeń hemostazy. Przyczyny małopłytkowości są różne i często występują w przebiegu innych chorób (jedną z przyczyn małopłytkowości może być np. anemia aplastyczna). Charakterystyczną cechą małopłytkowości są krwawienia skórno-słuzówkowe. Do ciężkich powikłań należą krwawienia z przewodu pokarmowego i krwawienia wewnątrzczaszkowe, które mogą być śmiertelne.

7. zespół mielodysplastyczny – leczenie paliatywne. Zespoły mielodysplastyczne (MDS; myelodysplastic syndrome) są chorobami klonalnymi układu krwiotwórczego, które charakteryzuje nieefektywna hematopoeza i częsta transformacja w ostre białaczki. Zapadalność roczna w Europie wynosi 2,1-12,6/100 000, a w grupie wiekowej >70 lat – 15 50-100 000. Można przypuszczać, że w Polsce na różne formy MDS zapada około 2 000 osób rocznie. Są to choroby występujące w każdym wieku, ale ich częstość wzrasta w miarę starzenia. Mediana wieku zachorowań wynosi 60–75 lat. Mężczyźni chorują ~2 razy częściej niż kobiety. W większości przypadków czynnik etiologiczny jest nieznan. MDS może się też rozwinąć w przebiegu anemii aplastycznej.

8. stan po przeszczepieniu kończyny, rogówki, tkanek lub komórek.

Przeszczepienie kończyny górnej. Przeprowadzane od kilkunastu lat, w 13 ośrodkach na świecie, transplantacje rąk stały się uznaną praktyką terapeutyczną, której beneficjentami jest już ponad 60 biorców udanych przeszczepów. Transplantacje kończyn górnych wiążą się z przeszczepieniem tkanek o szczególnie wysokiej immunogenności – skóry i szpiku kostnego. Skuteczna immunosupresja jest jednym z podstawowych warunków udanej transplantacji ręki.

Przeszczepienie rogówki (keratoplastica) jest zabiegiem chirurgicznym, w którym nieprawidłowa tkanka rogówki gospodarza jest zastępowana zdrową rogówką dawcy. Jest on wykonywany ze względów optycznych, terapeutycznych, tektonicznych lub kosmetycznych. Materiał do przeszczepów stanowią najczęściej rogówki pobrane ze zwłok, w szczególnych przypadkach własna rogówka drugiego oka chorego. W 2012 r. w Polsce wykonano 901 przeszczepień rogówki.

Przeszczepienie tkanek lub komórek. W 2012 roku wykonano 797 autotransplantacji komórek krwiotwórczych, tylko w 7 przypadkach był to przeszczep szpiku, w pozostałych 790 przypadkach przeszczepiono komórki krwiotwórcze krwi obwodowej (PBSC). Allogenicznych transplantacji komórek krwiotwórczych od dawców rodzinnych i niespokrewnionych wykonano w 2012 roku 449 (92 – przeszczep komórek hematopoetycznych szpiku, 353 – przeszczep komórek krwiotwórczych krwi obwodowej, 1 – oba; 3 – przeszczepienie krwi pępowinowej). Przeszczepianiem komórek przytarczyc zajmuje się tylko jeden ośrodek w Polsce. W 2012 roku przeprowadzono 18 przeszczepień przytarczyc.

### Oceniana technologia medyczna

Cyklosporyna należy do grupy farmakoterapeutycznej: selektywne leki immunosupresyjne (Kod ATC: L04AD01) i może być podawana w następujących postaciach farmaceutycznych: kapsułka, roztwór doustny. Cyklosporyna (zwana także cyklosporyną A) jest cyklicznym polipeptydem złożonym z 11 aminokwasów, o silnym działaniu immunosupresyjnym. U zwierząt doświadczalnych przedłuża utrzymywanie się alogenicznych przeszczepów skóry, serca, nerek, trzustki, szpiku, jelita cienkiego i płuc. Z badań wynika, że cyklosporyna hamuje rozwój odczynów odporności komórkowej, w tym reakcji na alloprzeszczep, opóźnionej nadwrażliwości skórnej, doświadczalnego alergicznego zapalenia mózgu i rdzenia, zapalenia stawów wywołanego przez adiuwant Freund'a, reakcji przeszczep przeciw gospodarzowi (GVHD), a także hamuje wytwarzanie przeciwciał zależne od limfocytów T. Na poziomie komórkowym hamuje wytwarzanie i uwalnianie limfokin, w tym interleukiny 2 (czynnika wzrostu limfocytów T, TCGF). Wydaje się, że cyklosporyna blokuje limfocyty w stanie spoczynku w fazie G0 lub G1 cyklu komórkowego i hamuje stymulowane przez antygen uwalnianie limfokin przez pobudzone limfocyty T.

## Analiza skuteczności i bezpieczeństwa

### Aplazja lub hipoplazja szpiku kostnego

Wyniku przeprowadzonej aktualizacji analizy klinicznej do niniejszego opracowania włączono 1 przegląd systematyczny (Peinemann 2014), 6 badań prospektywnych (Zhu 2015, Song 2015, Zhang 2015, Liu 2015, Xie 2015) oraz 10 badań retrospektywnych (Ramzan 2014, Pawelec 2015, Garanito 2014, Karapinar 2013, Forester 2015, Dufour 2015, Luo 2014, Fureder 2014, Cle 2015, Jalaeikhoo 2015).

Odnalezionym przeglądem systematycznym (Peinemann 2014) oceniano efektywność leczenia immunosupresyjnego vs przeszczepu szpiku w I linii leczenia u pacjentów z nabytą poważną anemią aplastyczną. Ze względu na niewystarczające dowody naukowe (obarczone dużym błędem) nie wyciągnięto wniosków w kwestii porównywalnej skuteczności i bezpieczeństwa stosowania ocenianych technologii.

#### Zhu 2014

Cel badania: ocena T komórkowej odpowiedzi immunologicznej cDNA7 u pacjentów z anemią aplastyczną podczas terapii cyklosporyną + globuliną antymocytarną króliczą (grupa CyS + ATG) lub cyklosporyną w monoterapii (grupa CyS) u pacjentów z anemią aplastyczną. Dodatkowo oceniano skuteczności leczenia w obu analizowanych grupach

Typ badania: prospektywne, dwuramienne, jednośrodkowe, podano informację o losowym przydzielaniu do dwóch badanych ramion (brak opisu randomizacji, brak precyzyjnego opisu metodologii badania)

Wyniki: w 12 mies. leczenia wystąpienie odpowiedzi raportowano i.s. częściej w grupie CyS + ATG ( $p < 0,01$ ), odpowiednio u 9/16 pacjentów (56,3%) w grupie CyS + ATG (całkowita odpowiedź – 5 pacjentów, częściowa odpowiedź – 4 pacjentów) vs. u 3/16 (18,8%) pacjentów w grupie CyS (całkowita odpowiedź – 2 pacjentów, częściowa odpowiedź – 1 pacjent.) Trwałą odpowiedź na leczenie uzyskało odpowiednio 9 i 2 pacjentów w grupach CyS + ATG oraz CyS.

#### Song 2015

Cel badania: ocena skuteczności zintensyfikowanej wstępnej terapii immunosupresyjnej (dożylnie podanie cyklosporyny we wczesnej fazie) oraz wpływu na osiągnięcie odpowiedzi na leczenie u pacjentów z ciężką anemią aplastyczną. Ocenę przeprowadzano w dwóch badanych grupach: ATG + CyS (i.v.) – cyklosporyna dożylna (5mg/kg/dobę od 2 dnia) podawana przez pierwsze 2 tygodnie terapii, potem doustnie; ATG + CyS (p.o)

Typ badania: prospektywne, kohortowe z grupą kontrolną, wielośrodkowe

Wyniki: Po 3 i 6 miesiącu leczenia nie odnotowano znamiennych różnic w ocenie hematologicznej odpowiedzi na leczenie ( $p=0,103$ ). Całkowitą odpowiedź po 3 mies. odnotowano u 4/61 (6,6%) pacjentów w grupie ATG + CyS (i.v) vs. 1/62 (1,6%) ATG + CyS (p.o). Poziom CyS w ciągu wstępnych 15 dni terapii był istotnie statystycznie wyższy w grupie pacjentów, u których później wystąpiła odpowiedź na leczenie. Przeżycie całkowite było i.s. wyższe ( $p=0,021$ ) w grupie ATG + CyS (i.v) vs ATG + CyS (p.o).

#### Xie 2014

Cel badania: ocena skuteczności terapii: transfuzja krwi pępowinowej + wzmocnione leczenie immunosupresyjne (cyklofosfamid (CyP) + ATG + cyklosporyna (CyS)) u pacjentów z ciężką anemią aplastyczną

Typ badania: Prospektywne, dwuramienne (z historyczną grupą kontrolną, ATG + CyS), jednośrodkowe

Wyniki: Wystąpienie całkowitej i częściowej hematologicznej odpowiedzi na leczenie w grupie IST + UCB odnotowano odpowiednio u 22,2%, 38,9% oraz 50,4%, 26,3% w 3 i 6 miesiącu po zakończeniu leczenia. Udział 3-letnich całkowitych przeżyć w grupie IST + UCB oraz ATG + CyS wyniósł odpowiednio 83,3% vs. 45,5%.

#### Zhang 2015

Cel badania: ocena odpowiedzi hematologicznej oraz przeżycia całkowitego u pacjentów z ciężką anemią aplastyczną leczonych schematem globulina antytymocytarna pochodzenia króliczego (ATG) + cyklosporyna (CyS)

Typ badania: prospektywne, jednoramienne, jednośrodkowe

Wyniki: wystąpienie całkowitej odpowiedzi na leczenie raportowano odpowiednio u 49% (143 pacjentów), 60,3% (176 pacjentów), 65,8% (192 pacjentów) i 68,5% (200 pacjentów) w 3, 6, 9 i 12 miesiącu po zakończeniu

leczenia. Wystąpienie zgonu odnotowano łącznie u 47 pacjentów, w tym przedwczesnego zgonu (w ciągu 3 mies. od rozpoczęcia leczenia) u 16 (5,5%) pacjentów.

Scheinberg 2014

Cel badania: ocena skuteczności schematu cyklofosfamid (CyP) w średnich dawkach + cyklosporyna (CyS) w niskich dawkach u pacjentów z ciężką anemią aplastyczną

Typ badania: prospektywne, jednoramienne, jednośrodkowe

Wyniki: wystąpienie odpowiedzi na leczenie odnotowano u 9 (41%) pacjentów w 6 miesiącu leczenia (odpowiedź całkowita – 4 pacjentów, odpowiedź częściowa – 5 pacjentów). Przy medianie okresu obserwacji wynoszącej 2,2 lata (0,4 – 3,4) wystąpienie nawrotu choroby oraz zaburzeń cytogenetycznych raportowano odpowiednio u 2 pacjentów i 4 pacjentów. Ze względu na przedłużającą się neutropenię (utrzymującą się średnio ok. 2 miesięcy) toksyczność stosowanego schematu uznano za znaczącą.

Liu 2015

Cel badania: ocena skuteczności terapii fludarabina + cyklofosfamid + cyklosporyna w pierwszolinowym leczeniu pacjentów z nabytą anemią aplastyczną.

Typ badania: prospektywne, jednoramienne, jednośrodkowe

Wyniki: Wystąpienie odpowiedzi na leczenie odnotowano u wszystkich badanych pacjentów (8/8). Niemniej jednak wynik może być obarczony błędem ze względu na bardzo małą liczebność próby. Leczenie było dobrze tolerowane. Nie obserwowano wystąpienia funkcjonalnych zmian w narządach takich jak: wątroba, serce, nerki.

#### Białaczka z dużych granulanych limfocytów T

W wyniku przeprowadzonej aktualizacji wyszukiwania nie odnaleziono przeglądów systematycznych oraz badań pierwotnych wysokiej jakości dotyczących skuteczności cyklosporyny w leczeniu białaczki z dużych granulanych limfocytów T (LGLL). Odnaleziono następujące opisy przypadków dotyczące zastosowania schematów zawierających cyklosporynę u pacjentów z białaczką z dużych granulanych limfocytów T: Cheng 2014, Dika 2014, Yoshida 2014.

Włączone opisy leczenia pojedynczych pacjentów (dowody niskiej jakości) wskazują, iż zastosowanie cyklosporyny w leczeniu LGLL skutkowało uzyskaniem poprawy klinicznej.

#### Wybiórcza aplazja układu czerwonerwinkowego

W wyniku przeprowadzonej aktualizacji wyszukiwania nie odnaleziono przeglądów systematycznych oraz badań pierwotnych wysokiej jakości dotyczących skuteczności cyklosporyny w leczeniu wybiórczej aplazji układu czerwonerwinkowego (PRCA).

Odnaleziono następujące opisy przypadków dotyczące zastosowania cyklosporyny w leczeniu wybiórczej aplazji układu czerwonerwinkowego: Ai 2014, Al-Issa 2015, Aviv 2015, Fujimi 2014, Fujiwara 2015, Kanellopoulos 2014, Lv 2015, Orlova 2013, Prus 2014, Sato 2014, Tabata 2014, Yoshimi 2016.

Większość włączonych opisów leczenia pojedynczych pacjentów (dowody niskiej jakości) wskazuje, iż zastosowanie cyklosporyny w leczeniu PCRA skutkowało uzyskaniem odpowiedzi na leczenie oraz poprawą wyników w zakresie kontroli.

#### Zespół aktywacji makrofagów

W wyniku przeprowadzonej aktualizacji analizy klinicznej do niniejszego opracowania włączono 1 przegląd systematyczny (Boom 2015) oraz 3 badania retrospektywne (Barut 2015, Lenert 2015, Minoia 2014)

Boom 2015

Cel przeglądu: ocena metod diagnostycznych oraz terapii stosowanych w leczeniu zespołu aktywacji makrofagów w przebiegu młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów

Wyniki: ostatecznie do analizy włączono 27 publikacji: 7 dotyczących diagnostyki, 9 biomarkerów, 11 terapii.

Dowodów na temat skuteczności leczenia MAS u pacjentów z młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów dostarczają opisy serii przypadków (ogółem 78 pacjentów). Nie odnaleziono badań wyższej jakości.

Najczęściej raportowaną terapię pierwszolinową ocenianą jako skuteczną stanowiły glikokortykosteroidy w wysokich dawkach stosowane w schemacie z lub bez cyklosporyny.

Cyklosporynę stosowano w celu uzyskania remisji choroby w większości analizowanych badaniach. Cyklosporynę stosowano częściej w schematach wielolekowych lecz wskazywano również na możliwość monoterapii. W jednym z włączonych doniesień raportowano o skuteczności cyklosporyny jako terapii ratującej życie u pacjentów, u których występuje oporność na leczenie steroidowe.

#### Zespół hemofagocytowy

W wyniku przeprowadzonej aktualizacji analizy klinicznej do niniejszego opracowania włączono 2 przeglądy systematyczne (w tym jeden o bardzo ograniczonej jakości - Scalzone 2016 oraz Kumakura 2014), 2 badania retrospektywne: Rajajee 2015, Giardino 2014 oraz 23 opisy przypadków/serii przypadków (Schram 2016, Bae 2016, Dokmanowic 2015, Dokmanowic 2014, Dubuc 2014, Fraitag 2015, Fu 2014, Hernandez 2015, Jung 2014, Klein 2014, Kuriyama 2016, Malaga Diegez 2015, Medina 2013, Nagamoto 2014, Narendra 2014, Pasqualini 2014, Rahal 2015, Sahutoglu 2015, Saito 2014, Thomas 2015, Tumain 2014, Weber 2014)

Kumakura 2014

Cel przeglądu: określenie cech klinicznych i metod leczenia zespołu hemofagocytowego związanego z chorobami autoimmunologicznymi u dorosłych pacjentów

Wyniki: w ramach przeglądu analizowano populację 116 pacjentów (56 publikacji) z układowym toczniem rumieniowatym (52,3%), z chorobą Stilla (26,7%), z zapaleniem skórno-mięśniowym (6,9%).

Śmiertelność analizowanej populacji wyniosła 12,9% (15/116 pacjentów). Ogółem najczęściej stosowaną terapią były glikokortykosteroidy (98,3%). Cyklosporyna, dożylny cyklofosfamid, dożylny immunoglobulin stosowano odpowiednio u 20,7%, 17,7%, 24,7% pacjentów.

Najczęstszą terapią I rzutu stanowiły glikokortykosteroidy stosowane w schemacie bez lub z leczeniem immunosupresyjnym (w tym cyklosporyna, takrolimus, dożylny cyklofosfamid, metotreksat), które stosowano u 95,7% pacjentów z 57,7% odpowiedzią na leczenie. Znamienne wyższą odpowiedź na leczenie (75% vs 53,9%,  $p < 0,05$ ) raportowano w terapii: glikokortykosteroidy + leczenie immunosupresyjne. U pacjentów, u których wystąpiła oporność na leczenie glikokortykosteroidowe włączano leczenie z zastosowaniem cyklosporyny, cyklofosfamidu (i.v.) lub immunoglobulin (IVIG). Odpowiedź na leczenie u pacjentów leczonych cyklofosfamidem (i.v.) była i.s. wyższa niż u pacjentów stosujących cyklosporynę (91,6% vs 35,7%,  $p < 0,01$ ) lub IVIG (91,6% vs 8,3%,  $p < 0,01$ ).

#### Małopłytkowość oporna na leczenie

W wyniku przeprowadzonej aktualizacji wyszukiwania nie odnaleziono przeglądów systematycznych oraz badań pierwotnych wysokiej jakości dotyczących skuteczności cyklosporyny w leczeniu małopłytkowości odpornej na leczenie. Do niniejszego opracowania włączono 1 prospektywne badanie (Aalbers 2014), 1 badanie retrospektywne dotyczące leczenia cytopenii u pacjentów pediatrycznych (Hasegawa 2014) oraz 9 opisów przypadków/serii przypadków (Fujiwara 2015, Hashimoto 2016, Hlusi 2016, Ichijo 2014, Khawandanah 2015, Lugao 2014, Mirzania 2014, Sharma 2016, von Laer Tschudin 2015).

Aalbers 2014

Cel badania: ocena wpływu obecności małych klonów z defektem typu: nocna napadowa hemoglobinuria (PNH) oraz ocena skuteczności terapii immunosupresyjnej u pacjentów pediatrycznych oporną na leczenie cytopenią.

Wyniki: ostatecznie z zastosowaniem ATG + CyS leczono 28 pacjentów z oporną na leczenie dziecięcą cytopenią. Żaden pacjent nie osiągnął całkowitej odpowiedzi na leczenie, wystąpienie częściowej odpowiedzi odnotowano u 10/14 (71%) w grupie PNH-dodatniej oraz 5/14 (36%) w grupie PNH-ujemnej badanej po 180 dniach od rozpoczęcia leczenia. Udział 2,5 letnich okresów wolnych po od progresji choroby u leczonych pacjentów wynosił odpowiednio 63% i 36% w grupach PNH-dodatniej i negatywnej. Mediana okresu obserwacji wyniosła 12 miesięcy (3-48).

Hasegawa 2014

Cel badania: ocena profilu klinicznego oraz wyników leczenia pacjentów pediatrycznych z cytopenią

W badaniu uczestniczyło 65 pediatrycznych pacjentów z cytopenią (Hb  $< 100$  g/l, ANC  $< 1,5 \times 10^9$ /l, liczba płytek krwi  $< 100 \times 10^9$ /l) występującą w przebiegu pierwotnego zespołu mielodysplastycznego. Mediana okresu obserwacji wynosiła 5,5, roku (0,6 – 13,3). Ogółem leczenie immunosupresyjne otrzymywało 29 pacjentów (25 jako leczenie pierwszoliniowe). ATG + cyklosporynę stosowano u 16 pacjentów, cyklosporynę w monoterapii otrzymywało 13 pacjentów. Wystąpienie odpowiedzi na leczenie odnotowano u 13/29 (45%) pacjentów stosujących terapię immunosupresyjną (całkowita odpowiedź – 4 pacjentów, częściową odpowiedź – 9 pacjentów). Nie odnotowano i.s. różnic w ocenie przeżycia, czasu wolnego od progresji choroby, odpowiedzi na leczenie w grupach ATG + cyklosporyna vs cyklosporyna w monoterapii.

Wśród 14 pacjentów z grupy CsA, którym nie udało się osiągnąć trwałej odpowiedzi 7 chorych wymagało częstych transfuzji; 2 pacjentów osiągnęło częściową odpowiedź; 3 zmarło (2 w wyniku ciężkiego zakażenia, 1 w wyniku krwotoku mózgowego), 2 pacjentów zostało utraconych z badania w czasie okresu obserwacji.

#### Zespół mielodysplastyczny - leczenie paliatywne

W wyniku przeprowadzonej aktualizacji wyszukiwania nie odnaleziono przeglądów systematycznych oraz badań pierwotnych wysokiej jakości dotyczących skuteczności cyklosporyny w paliatywnym leczeniu zespołu mielodysplastycznego. Do opracowania włączono 1 badanie retrospektywne dotyczące leczenia MDS u pacjentów pediatrycznych (Hata 2013) oraz 3 opisy przypadków (Caihong 2013, Malkan 2016, Yasuda 2014). Dodatkowo w ramach analizy dla wskazania małopłytkowość oporna na leczenie opisano 2 badania dotyczące leczenia cytopenii u dzieci z MDS Hasegawa 2014, Aalbers 2014).

Hata 2013

Cel badania: ocena skuteczności długoterminowej terapii immunosupresyjnej u pacjentów z zespołem mielodysplastycznym

Typ badania: retrospektywne, dwuramienne, jednośrodkowe

Wyniki: odpowiedź na leczenie immunosupresyjne (grupa CyS + ATG – 5 pacjentów vs. grupa CyS - 24 pacjentów) odnotowano łącznie u 17/29 (58,5%) pacjentów. Mediana okresu obserwacji wyniosła 6,7 roku (0,50–18,0). Nie odnotowano znamiennej różnicy w ocenie dwóch analizowanych grup. Przeżycie całkowite wszystkich badanych pacjentów wynosiło odpowiednio 74,5% w 5 roku obserwacji oraz 48,3% w 10 roku. Najczęściej raportowanym zdarzeniem niepożądanym był podwyższony poziom kreatyniny (9 pacjentów). Do czasu zakończenia obserwacji odnotowano 12 zgonów. Przyczyną zgonu w 8 przypadkach było wystąpienie zapalenia płuc było.

#### Zespół mielodysplastyczny - leczenie paliatywne

Nie odnaleziono jakichkolwiek dowodów skuteczności stosowania cyklosporyny u pacjentów po przeszczepieniu kończyny oraz tkanek lub komórek. Do niniejszego opracowania włączono 2 przeglądy systematyczne literatury (Bali 2016, Abudou 2015), w których oceniano dowody skuteczności klinicznej cyklosporyny u pacjentów po przeszczepieniu rogówki.

Cyklosporyna nie wykazała przewagi (nie uzyskano różnic istotnych statystycznie w wynikach ilorazu szans) dla punktu końcowego utrzymanie przeszczepu, dla porównania cyklosporyna vs. inna interwencja.

#### **Podsumowanie rekomendacji klinicznych**

Łącznie odnaleziono 13 opracowań rekomendacji opartych na przeglądzie systematycznym literatury dotyczących stosowania cyklosporyny w leczeniu pacjentów z następującymi wskazaniem: aplazja lub hipoplazja szpiku kostnego – anemia aplastyczna (AIEOP 2015, BCSH 2015), białaczka z dużych granularnych limfocytów T (NCCN 2014, BCSH 2013, PTOK 2013a), zespół hemofagocytowy (HS 2015), małopłytkowość odporna na leczenie (PTOK 2013c), zespoły mielodysplastyczne – leczenie paliatywne (ESMO 2014, BCSH 2014, PTOK 2013b, ELN 2013) oraz stan po przeszczepieniu kończyny, rogówki, tkanek lub komórek (PTT 2014, EBMT-ELN 2014). Nie odnaleziono rekomendacji praktyki klinicznej dla następujących przedmiotowych wskazań: wybiórcza aplazja układu czerwono-krwinkowego oraz zespół aktywacji makrofagów.

W przypadku anemii aplastycznej cyklosporyna jest stosowana w leczeniu dzieci w połączeniu z metotreksatem w profilaktyce choroby przeszczep przeciwko gospodarzowi (AIEOP 2015). Natomiast zarówno u dzieci, jak i dorosłych cyklosporyna jest rekomendowana w pierwszej linii leczenia immunosupresyjnego w połączeniu z surowicą antytymocytową (AIEOP 2015, BCSH 2015).

Wytyczne odnoszące się do leczenia białaczki z dużych granularnych limfocytów T (NCCN 2014, BCSH 2013) zalecają podawanie cyklosporyny w monoterapii jako jeden ze schematów terapii w pierwszej linii leczenia.

W przypadku leczenia zespołu hemofagocytowego, wytyczne HS 2015 wskazują, że cyklosporyna, oprócz immunoglobulin, glikokortykosteroidów i etopozynu, stanowi jeden z podstawowych leków w leczeniu pierwotnego i indukowanego zakażeniem zespołu hemofagocytowego. Może też być stosowana w leczeniu HLH z towarzyszącymi reakcjami autoimmunologicznymi, oprócz anty-leukin-1, glikokortykosteroidów i etopozynu.

Pomimo odnalezionych rekomendacji dotyczących leczenia małopłytkowości (PTOK 2013c), w wytycznych nie podano informacji na temat możliwości stosowania cyklosporyny w tym wskazaniu.

W przypadku zespołów mielodysplastycznych odnalezione rekomendacje wskazują na stosowanie cyklosporyny w terapii immunosupresyjnej (BCSH 2014, PTOK 2013b, ELN 2013). Wytyczne BCSH 2014 zalecają

---

podawanie cyklosporyny po zastosowaniu leczenia surowicą antytymocytową. Z kolei wytyczne PTOK 2013b oraz ELN 2013 wskazują, że schemat leczenia immunosupresyjnego powinien obejmować podanie surowicy antytymocytowej z lub bez cyklosporyny, a w przypadku rekomendacji PTOK 2013b, dopuszcza się także stosowanie samej cyklosporyny.

Zalecenia Polskiego Towarzystwa Transplantologicznego (PTT 2014) dotyczące stanu po przeszczepieniu kończyny górnej nie wskazują na stosowania cyklosporyny w leczeniu immunosupresyjnym. Wytyczne EBMT-ELN 2014 wskazują na zastosowanie cyklosporyny przede wszystkim w profilaktyce występowania GVHD.



## 6. Opisy przypadków i serie przypadków

Poniżej zestawiono dodatkowo odnalezione opisy przypadków oraz serie przypadków spełniające kryteria włączenia do przeglądu literatury w zakresie zgodności wskazania klinicznego oraz zastosowanej interwencji.

**Tabela 29. Zestawienie danych bibliograficznych włączonych opisów przypadków i serii przypadków.**

Akronim badania	Odniesienie bibliograficzne
<b>Aplazja lub hipoplazja szpiku kostnego</b>	
Asano 2014	Asano J, Ueda R, Tanaka Y, Shinzato I, Takafuta T. Effects of immunosuppressive therapy in a patient with aplastic anemia-paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (AA-PNH) syndrome during ongoing eculizumab treatment. <i>Intern Med.</i> 2014;53(2):125-8.
Bertrand 2014	Bertrand, A., M. Philippe, Y. Bertrand, D. Plantaz, and N. Bleyzac. 2014. Salvage therapy of refractory severe aplastic anemia by decreasing cyclosporine dose regimen. <i>Eur. J. Haematol.</i> 92:172-176
Chintakuntlawar 2015	Chintakuntlawar, A. V. 2015. Thymoma-associated pancytopenia: immunosuppressive therapy is the cornerstone for durable hematological remission. <i>Annals of Hematology</i> 94:453-458.
Choi 2015	Choi, I. S. 2015. Graves disease following rabbit antithymocyte globulin treatment of severe aplastic anemia in a Korean child. <i>Korean Journal of Pediatrics</i> 58:267-269
Gupta 2015	Gupta, N. 2015. Haploidentical hematopoietic SCT for acquired severe aplastic anemia using post-transplant high-dose CY. <i>Bone Marrow Transplantation</i> 50:155-156
Kufelnicka 2015	Kufelnicka-Babout, M. 2015. Aplastic anemia and pregnancy - A case report. <i>Ginekologia i Poloznictwo</i> 38:39-43
Liang 2015,	Liang, C. 2015. Successful treatment of a 3-year-old boy with hepatitis-associated aplastic anemia with combination of auto-umbilical cord blood transplantation and immunosuppressive therapy. <i>Transfusion and Apheresis Science</i> 52:211-213.
Matsumoto 2014,	Matsumoto et al.: Severe Colitis Associated with both Epstein-Barr Virus and Cytomegalovirus Reactivation in a Patient with Severe Aplastic Anemia, <i>Case Rep Gastroenterol</i> 2014;8:240–244
Sharma 2016	Sharma, R. 2016. Evaluation and management of chronic pancytopenia. <i>Pediatrics in Review</i> 37:101-113.
Tsukamoto 2015	Tsukamoto, S., Y. Nagao, A. Yamazaki, Y. Sugita, T. Muto, S. Sakai, Y. Takeda, N. Mimura, M. Takeuchi, C. Ohwada, E. Sakaida, K. Yokote, T. Iseki, and C. Nakaseko. 2015. Successful Allogeneic Stem Cell Transplantation for Severe Aplastic Anemia after Treatment of Lymphoproliferative Disorder Caused by Rabbit Antithymocyte Globulin. <i>Intern. Med.</i> 54:3197-3200
Yafour 2016	Yafour, N. 2016. Cyclosporine-related brainstem atypical posterior reversible leukoencephalopathy syndrome following hematopoietic stem cell transplant. <i>Hematology/ Oncology and Stem Cell Therapy</i> 9:36-38
Takahashi 2015	Takahashi, T., Y. Maruyama, M. Saitoh, H. Itoh, M. Yoshimoto, and M. Tsujisaki. 2015. Fatal Epstein-Barr Virus Reactivation in an Acquired Aplastic Anemia Patient Treated with Rabbit Antithymocyte Globulin and Cyclosporine A. <i>Case Rep. Hematol.</i> 2015:926874
<b>Białaczka z dużych granulanych limfocytów T</b>	
Yoshida 2014	Yoshida, T., K. Mihara, K. Arihiro, T. Mino, H. Asaoku, and T. Ichinohe. 2014. Concurrent administration of darbepoetin alfa, cyclosporine A, and prednisolone is useful for T cell large granular lymphocyte leukemia associated with myelodysplastic syndrome complicated by Coombs-negative hemolytic anemia. <i>Ann. Hematol.</i> 93:1937-1939.
Dika 2014	Dika, E. 2014. Large granular lymphocytic leukaemia mimicking ulcer of the lower limb. <i>International Wound Journal</i> 11:104-105.
Cheng 2014	Cheng, J. 2014. Report of 6 cases of large granular lymphocytic leukemia and plasma cell dyscrasia. <i>Clinical Lymphoma, Myeloma and Leukemia</i> 14:e169-e172.
<b>Wybiórcza aplazja</b>	
Al-Issa 2015,	Al-Issa, K., V. Visconte, H. J. Rogers, V. Dembla, A. E. Lichtin, and R. V. Tiu. 2015. Cyclosporine dependent pure red cell aplasia: a case presentation. <i>Blood Cells Mol. Dis.</i> 54:281-283
Jing 2014	Ai Jing, Visconte Valeria, Rogers Heesun J, Sekeres Mikkael A, Tiu Ramon V. Pure Red Cell Aplasia in a Patient with Cri-Du-Chat. <i>International Blood Research &amp; Reviews.</i> 2014 Jan-feb: 2(1): 23-28.
Aviv 2015	Aviv, A., E. Chubar, and M. Bennett. 2014. Successful treatment of pure red cell aplasia secondary to chronic lymphocytic leukemia using cyclosporine A. <i>Isr. Med. Assoc. J.</i> 16:63-65.
Fujimi 2014	Fujimi, A., Y. Kamihara, Y. Kanisawa, A. Hashimoto, C. Nakajima, N. Hayasaka, N. Uemura, T. Okuda, S. Minami, S. Iyama, K. Takada, T. Sato, A. Hara, Y. Iwata, K. Furuichi, T. Wada, and J. Kato. 2014. Anti-erythropoietin receptor antibody-associated pure red cell aplasia accompanied by Coombs-negative autoimmune hemolytic anemia in a patient with T cell/histiocyte-rich large B cell lymphoma. <i>Int. J. Hematol.</i> 100:490-493.
Fujiwara 2015	Fujiwara, A. 2015. Myasthenic crisis caused by preoperative chemotherapy with steroid for advanced thymoma. <i>The Annals of thoracic surgery</i> 99:e11-ee3

Akronim badania	Odniesienie bibliograficzne
Kanellopoulos 2014	Kanellopoulos, A., K. Koutsi, G. Georgiou, T. Ntalagiorgos, K. Petevi, G. Boutsikas, L. Papageorgiou, G. Gainaru, P. Flevari, M. K. Angelopoulou, J. Meletis, and T. P. Vassilakopoulos. 2014. Pure red cell aplasia complicating the course of long-standing mantle cell lymphoma. <i>Int. J. Hematol.</i> 99:777-781.
Lv 2015	Lv, Y. 2015. Treatment of pure red cell aplasia associated with multiple myeloma with biclonal gammopathy using cyclosporine A: A case report. <i>International Journal of Clinical and Experimental Medicine</i> 8:1498-1500
Orlova 2013	Orlova, E. M., M. A. Kareva, M. A. Melikyan, E. Boyakova, V. A. Peterkova, and A. A. Maschan. 2013. Response of pure red cell aplasia to cyclophosphamide after failure of mycophenolate mofetil in a patient with polyglandular syndrome type I. <i>J. Pediatr. Hematol. Oncol.</i> 35:e338-e340
Sato 2014	Sato, A. 2014. Pure red cell aplasia associated with autoimmune hepatitis successfully treated with cyclosporine A. <i>Clinical Journal of Gastroenterology</i> 7:74-78.
Tabata 2014	Tabata R, Tabata C. Distinct effect of cyclophosphamide and cyclosporine on pure red cell aplasia associated with T-cell large granular lymphocyte leukemia. <i>Int Immunopharmacol.</i> 2014 Dec;23(2):391-4.
Yoshimi 2016	Yoshimi, M. 2016. Coombs-negative autoimmune hemolytic anemia followed by anti-erythropoietin receptor antibody-associated pure red cell aplasia: A case report and review of literature. <i>Internal Medicine</i> 55:511-514
<b>Zespół aktywacji makrofagów</b>	
Granata 2015	Granata, G., D. Didona, G. Stifano, A. Feola, and M. Granata. 2015. Macrophage Activation Syndrome as Onset of Systemic Lupus Erythematosus: A Case Report and a Review of the Literature. <i>Case Rep. Med.</i> 2015:294041
Janczewska 2014	Janczewska, M. 2014. Does early treatment of macrophage activation syndrome prevent fatal outcome in patients with severe systemic juvenile idiopathic arthritis? <i>Reumatologia</i> 52:82-85.
Kaieda 2015	Kaieda S, Yoshida N, Yamashita F, Okamoto M, Ida H, Hoshino T, Fukuda T, Successful treatment of macrophage activation syndrome in a patient with dermatomyositis by combination with immunosuppressive therapy and plasmapheresis, <i>Mod Rheumatol.</i> 2015;25(6):962-6.
Lilleby 2014	Lilleby, V. 2014. Severe macrophage activation syndrome and central nervous system involvement in juvenile dermatomyositis. <i>Scandinavian Journal of Rheumatology</i> 43:171-173.
McGhee 2014	McGhee, MD, Amy (2015) "Persistent Fever and Pancytopenia: Lupus Flare vs Macrophage Activation Syndrome," <i>The Medicine Forum: Vol. 16, Article 11.</i>
Park 2015,	Park, J. H. 2015. Macrophage activation syndrome in a newborn infant born to a mother with autoimmune disease. <i>Journal of Perinatology</i> 35:158-160.
Tayer-Shifman 2015	Tayer-Shifman OE, Ben-Chetrit E, Refractory macrophage activation syndrome in a patient with SLE and APLA syndrome - Successful use of PET- CT and Anakinra in its diagnosis and treatment. <i>Mod Rheumatol.</i> 2015;25(6):954-7.
Wakiguchi 2015	Wakiguchi, H. 2015. Successful control of juvenile dermatomyositis-associated macrophage activation syndrome and interstitial pneumonia: Distinct kinetics of interleukin-6 and -18 levels. <i>Pediatric Rheumatology</i> 13:no
<b>Zespół hemofagocytowy</b>	
Schram 2016	Schram, A. M. 2016. Haemophagocytic lymphohistiocytosis in adults: A multicentre case series over 7 years. <i>British Journal of Haematology</i> 172:412-419.
Bae 2016	Bae, M. N. 2016. Acute kidney injury induced by thrombotic microangiopathy in a patient with hemophagocytic lymphohistiocytosis. <i>BMC Nephrology</i> 17:no
Dokmanowic 2015	Dokmanovic, L., N. Krstovski, J. Lazic, P. Rodic, G. Milosevic, S. Jankovic, and D. Janic. 2015. Extreme Hypertriglyceridemia in an Infant with Hemophagocytic Lymphohistiocytosis and Hydroxycobalamin Deficiency. <i>Srp. Arh. Celok. Lek.</i> 143:744-747.
Dokmanowic 2014	Dokmanovic, L. 2014. Hemophagocytic lymphohistiocytosis arising in a child with langerhans cell histiocytosis. <i>Turkish Journal of Pediatrics</i> 56:452-457
Dubuc 2014	Egues Dubuc, C. A., E. M. Uriarte, V. C. Meneses, C. Aldasoro, V. R. Hernando, I, and O. J. Belzunegui. 2014. Hemophagocytic syndrome as the initial manifestation of systemic lupus erythematosus. <i>Reumatol. Clin.</i> 10:321-324.
Fraitag 2014	Fraitag, S. 2014. Subcutaneous panniculitis-like T-Cell clonal proliferation in an infant. Lymphoma or reactive lymphoproliferation? <i>Pathology Case Reviews</i> 19:195-199
Fu 2013	Fu, B.-S. 2013. Hemophagocytic syndrome: A rare but fatal complication after liver transplantation. <i>Chinese Medical Journal</i> 126:3587-3589.
Hernandez 201	Jimenez-Hernandez, E. 2016. Epstein-Barr virus-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis: Response to HLH-04 treatment protocol. <i>Boletin Medico del Hospital Infantil de Mexico</i> 73:26-30.
Jung 2014	Jung, S. Y. 2013. Hemophagocytic syndrome diagnosed by liver biopsy in a female patient with systemic lupus erythematosus. <i>J. Clin. Rheumatol.</i> 19:449-451
Klein 2014	Klein, S., C. Schmidt, R. P. La, M. Pletz, S. Harz, O. Dirsch, M. Fritzenwanger, and A. Stallmach. 2014. Fulminant gastrointestinal bleeding caused by EBV-triggered hemophagocytic lymphohistiocytosis: report of a case. <i>Z. Gastroenterol.</i> 52:354-359
Kuriyama 2016	Kuriyama, T. 2016. Cord blood transplantation following reduced-intensity conditioning for adult-onset inherited hemophagocytic lymphohistiocytosis. <i>Internal Medicine</i> 55 :667-671.

Akronim badania	Odniesienie bibliograficzne
Malaga Diegez 2015	Malaga-Diequez, L. 2015. Direct reversible kidney injury in familial hemophagocytic lymphohistiocytosis type 3. <i>Journal of the American Society of Nephrology</i> 26:1777-1780.
Medina 2013,	Rodriguez-Medina, B., M. Blanes, C. Vinaixa, V. Aguilera, A. Rubin, M. Prieto, and M. Berenguer. 2013. Haemophagocytic syndrome in a liver transplant patient during treatment with Telaprevir. <i>Ann. Hepatol.</i> 12:974-978.
Nagamoto 2014	Nagamoto, E., A. Fujisawa, Y. Yoshino, K. Yoshitsugu, M. Odo, H. Watanabe, T. Igata, and H. Noguchi. 2014. Case of Paecilomyces lilacinus infection occurring in necrotizing fasciitis-associated skin ulcers on the face and surrounding a tracheotomy stoma. <i>Med. Mycol. J.</i> 55:E21-E27
Narendra 2014	Narendra, A. M. V. R. 2014. Hemophagocytic lymphohistiocytosis. <i>Indian Journal of Hematology and Blood Transfusion</i> September 2014, Volume 30, Issue 3, pp 204-207
Pasqualini 2014	Pasqualini, C., M. Jorini, I. Carloni, M. Giangiacomi, V. Cetica, M. Arico, and F. M. de Benedictis. 2014. Cytophagic histiocytic panniculitis, hemophagocytic lymphohistiocytosis and undetermined autoimmune disorder: reconciling the puzzle. <i>Ital. J. Pediatr.</i> 40:17
Rahal 2015	Rahal, A. K., J. Fernandez, and C. Dakhil. 2015. Undiagnosed Systemic Lupus Erythematosus Presenting as Hemophagocytic Lymphohistiocytosis. <i>Case Rep. Rheumatol.</i> 2015:748713.
Sahutoglu 2015	Sahutoglu, T. 2015. Acute severe hepatitis and hemophagocytosis in adult onset Still's disease. <i>Archives of Iranian Medicine</i> 18:724-728.
Saito 2014	Saito, M., Y. Yano, A. Minami, K. Momose, H. Hirano, T. Yamasaki, T. Itoh, M. Yoshida, and T. Azuma. 2014. Autoimmune-associated hemophagocytic syndrome originating from autoimmune hepatitis with a successful response to therapy. <i>Intern. Med.</i> 53:103-107.
Thomas 2015	Thomas D, Shah N, Patel H, Pandya T, Gauchan D, Maroules M. Hemophagocytic lymphohistiocytosis: A series of fi ve clinical cases in adult patients at a single institution with a review of the literature. <i>North Am J Med Sci</i> 2015;7:415-20.
Tumain 2014	Tumian NR, Wong CL. Pregnancy-related hemophagocytic lymphohistiocytosis associated with cytomegalovirus infection: A diagnostic and therapeutic challenge. <i>Taiwan J Obstet Gynecol.</i> 2015 Aug;54(4):432-7.
Weber 2014	Weber, T. 2014. Treatment of rare co-occurrence of Epstein-Barr virus-driven post-transplant lymphoproliferative disorder and hemophagocytic lymphohistiocytosis after allogeneic stem cell transplantation. <i>Transplant Infectious Disease</i> 16:988-992
<b>Małopłytkowość oporna na leczenie</b>	
Fujiwara 2015,	Fujiwara, A., M. Inoue, H. Kusumoto, Y. Shintani, T. Maeda, and M. Okumura. 2015. Myasthenic crisis caused by preoperative chemotherapy with steroid for advanced thymoma. <i>Ann. Thorac. Surg.</i> 99:e11-e13
Hashimoto 2016	Hashimoto, A. 2016. Thrombocytopenia and anemia with anti-c-Mpl antibodies effectively treated with cyclosporine in a patient with rheumatoid arthritis and chronic renal failure. <i>Internal Medicine</i> 55:683-687.
Hlusi 2016	Hlusi, A., T. Szołkowski, and K. Indrak. 2015. Refractory immune thrombocytopenia. Successful treatment with repeated cyclosporine A: two case reports. <i>Clin. Case Rep.</i> 3:337-341
Ichijo 2014	Ichijo, M., S. Ish bashi, T. Ohkubo, S. Nomura, N. Sanjo, T. Yokota, and H. Mizusawa. 2014. Elevated platelet microparticle levels after acute ischemic stroke with concurrent idiopathic thrombocytopenic purpura. <i>J. Stroke Cerebrovasc. Dis.</i> 23:587-589.
Khawandanah 2015	Khawandanah, M. O., S. M. Weiss, M. A. Cherry, H. Maymani, G. B. Selby, R. H. Aster, J. N. George, and J. L. Holter Chakrabarty. 2015. Autoimmune hemolytic anemia and thrombocytopenia attributed to an intrauterine contraceptive device. <i>Transfusion</i> 55:657-660
Lugao 2014	Lugao RS, Motta MP, de Azevedo MFC, de Lima RGR, Abrantes FA, Abdala E, Carrilho FJ, Mazo DFC. Immune thrombocytopenic purpura induced by intestinal tuberculosis in a liver transplant recipient. <i>World J Gastroenterol</i> 2014; 20(25): 8304-8308
Mirzania 2014	Mirzania, M., S. Khalili, A. Hasanpoor, and A. R. Shamshiri. 2014. Anti-CD20 Ant body is Effective in the Patient with Refractory Amegakaryocytic Thrombocytopenia, 25 Months Follow up. <i>Int. J. Hematol. Oncol. Stem Cell Res.</i> 8:41-44
Sharma 2016	Sharma, R. 2016. Evaluation and management of chronic pancytopenia. <i>Pediatrics in Review</i> 37:101-113.
von Laer Tschudin 2015	von Laer Tschudin L, Schwitzgebel VM, von Scheven-G*ete A, Blouin JL, Hofer M, Hauschild M, Ansari M, Stoppa-Vaucher S, Phan-Hug F. Diabetes and immune thrombocytopenic purpura: a new association with good response to anti-CD20 therapy. <i>Pediatric Diabetes</i> 2015; 16: 138–145.
<b>Zespół mielodysplastyczny</b>	
Caihong 2013	Caihong, Q., L. Weimin, and Z. Jieming. 2013. Elevation of blood ciclosporin levels by voriconazole leading to leukoencephalopathy. <i>J. Pharmacol. Pharmacother.</i> 4:294-297.
Malkan 2016	Malkan, U. Y., G. Gunes, E. Eliacik, and I. C. Haznedaroglu. 2016. Treatment of pyoderma gangrenosum with thalidomide in a myelodysplastic syndrome case. <i>Int. Med. Case Rep. J.</i> 9:61-64.
Yasuda 2014	Yasuda, F. 2014. Use of cyclosporin A for successful management of steroid-resistant Sweet's syndrome patient with possible myelodysplastic syndrome. <i>Journal of Dermatology</i> 41:465-466

## 7. Źródła

- Aalbers 2014** Aalbers AM, van der Velden VH, Yoshimi A, Fischer A, Noel ke P, Zwaan CM4, Baumann I, Beverloo HB, Dworzak M7, Hasle H, Locatelli F9, De Moerloose B, Göhring G, Schmugge M12, Stary J, Zecca M, Langerak AW, van Dongen JJ2, Pieters R, Niemeyer CM, van den Heuvel-Eibrink MM. The clinical relevance of minor paroxysmal nocturnal hemoglobinuria clones in refractory cytopenia of childhood: a prospective study by EWOG-MDS. *Leukemia*. 2014 Jan;28(1):189-92.
- Abudou 2015** Abudou M, Wu T, Evans JR, Chen X. Immunosuppressants for the prophylaxis of corneal graft rejection after penetrating keratoplasty. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2015, Issue 8. Art. No.: CD007603.
- AIEOP 2015** Barone, A. 2015. Diagnosis and management of acquired aplastic anemia in childhood. Guidelines from the Marrow Failure Study Group of the Pediatric Haemato-Oncology Italian Association (AIEOP). *Blood Cells, Molecules, and Diseases* 55:40-47.
- Bali 2016** Bali, S., R. Filek, F. Si, and W. Hodge. 2016. Systemic Immunosuppression in High-Risk Penetrating Keratoplasty: A Systematic Review. *J. Clin. Med. Res.* 8:269-276.
- Barut 2015** Barut, K., G. Yucel, A. B. Sinoplu, S. Sahin, A. Adrovic, and O. Kasapcopur. 2015. Evaluation of macrophage activation syndrome associated with systemic juvenile idiopathic arthritis: single center experience over a one-year period. *Turk Pediatri. Ars* 50:206-210.
- BCSH 2013** Dearden C, 2013. BCSH Guidelines for the Management of Mature T-cell and NK-cell Neoplasms: Excluding cutaneous T-cell Lymphoma Updated August 2013. (dostęp: 22-05-2016, [http://www.bcsguidelines.com/documents/T\\_NHL\\_guideline\\_3\\_8\\_13\\_updated\\_with\\_changes\\_accepted\\_v1\\_rg.pdf](http://www.bcsguidelines.com/documents/T_NHL_guideline_3_8_13_updated_with_changes_accepted_v1_rg.pdf))
- BCSH 2014** Killick SB, 2014. Guidelines for the diagnosis and management of adult myelodysplastic syndromes. *British Journal of Haematology*, 2014, 164, 503–525
- BCSH 2015** Killick SB, 2015. Guidelines for the diagnosis and management of adult aplastic anaemia. *British Journal of Haematology*, 2016, 172, 187–207
- Boom 2015** Boom, V., J. Anton, P. Lahdenne, P. Quartier, A. Ravelli, N. M. Wulffraat, and S. J. Vastert. 2015. Evidence-based diagnosis and treatment of macrophage activation syndrome in systemic juvenile idiopathic arthritis. *Pediatr. Rheumatol. Online J.* 13:55.
- Boom 2015** Boom, V., J. Anton, P. Lahdenne, P. Quartier, A. Ravelli, N. M. Wulffraat, and S. J. Vastert. 2015. Evidence-based diagnosis and treatment of macrophage activation syndrome in systemic juvenile idiopathic arthritis. *Pediatr. Rheumatol. Online J.* 13:55.
- Cle 2015** Clé DV, Atta EH, Dias DSP, et al. Repeat course of rabbit antithymocyte globulin as salvage following initial therapy with rabbit antithymocyte globulin in acquired aplastic anemia. *Haematologica*. 2015;100(9):e345-e347. doi:10.3324/haematol.2015.123760.
- da Silva 2014** da Silva JB, de Melo Lima ME, Secoli SE, 2014. Influence of cyclosporine on the occurrence of nephrotoxicity after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: a systematic review. *rev bras hematol hemoter.* 2014;36(5):363–368
- Dufour 2015** Dufour, C. 2015. Outcome of aplastic anaemia in children. A study by the severe aplastic anaemia and paediatric disease working parties of the European group blood and bone marrow transplant. *British Journal of Haematology* 169:565-573.
- EBMT-ELN 2014** Ruutu T, Gratwohl A, de Witte T, Afanasyev B, Apperley J, Bacigalupo A, Dazzi F, Dreger P, Duarte R, Finke J, Garderet L, Greinix H, Holler E, Kröger N, Lawitschka A, Mohty M, Nagler A, Passweg J, Ringdén O, Socié G, Sierra J, Sureda A, Wiktor-Jedrzejczak W, Madrigal A, Niederwieser D. Prophylaxis and treatment of GVHD: EBMT-ELN working group recommendations for a standardized practice. *Bone Marrow Transplant.* 2014 Feb;49(2):168-73. doi: 10.1038/bmt.2013.107.
- ELM 2013** Malcovati L, Hellström-Lindberg E, Bowen D, Adès L, Cermak J, Del Cañizo C, Della Porta MG, Fenaux P, Gattermann N, Germing U, Jansen JH, Mittelman M, Mufti G, Platzbecker U, Sanz GF, Selleslag D, Skov-Holm M, Stauder R, Symeonidis A, van de Loosdrecht AA, de Witte T, Cazzola M; European Leukemia Net. Diagnosis and treatment of primary myelodysplastic syndromes in adults: recommendations from the European LeukemiaNet. *Blood*. 2013 Oct 24;122(17):2943-64.
- ELN 2013** Malcovati L, 2013. Diagnosis and treatment of primary myelodysplastic syndromes in adults: recommendations from the European LeukemiaNet. *Blood*. 2013;122(17):2943-2964)
- ESMO 2014** Fenaux P, 2014. Myelodysplastic syndromes: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 25 (Supplement 3): iii57–iii69
- ESMO 2014** Fenaux, P. 2014. Myelodysplastic syndromes: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 25:01.
- Forester 2015** Forester, C. M. 2015. Pediatric aplastic anemia and refractory cytopenia: A retrospective analysis assessing outcomes and histomorphologic predictors. *American Journal of Hematology* 90:320-326
- Fureder 2014** Fureder, W., A. Paulitsch-Buckingham, W. Rabitsch, E. Jager, I. Schwarzwinger, W. R. Sperr, and P. Valent. 2014. Evaluation of treatment responses and colony-forming progenitor cells in 50 patients with aplastic anemia after immunosuppressive therapy or hematopoietic stem cell transplantation: a single-center experience. *Wien. Klin. Wochenschr.* 126:119-125

- Garanito 2014** Garanito, M. P., J. D. Carneiro, F. Odone, V, and P. Scheinberg. 2014. Outcome of children with severe acquired aplastic anemia treated with rabbit antithymocyte globulin and cyclosporine A. *J. Pediatr. (Rio J. )* 90:523-527
- Hasegawa 2014** Hasegawa, D. 2014. Clinical characteristics and treatment outcome in 65 cases with refractory cytopenia of childhood defined according to the WHO 2008 classification. *British Journal of Haematology* 166:758-766.
- Hata 2013** Hata, T., H. Tsushima, M. Baba, Y. Imaizumi, J. Taguchi, D. Imanishi, K. Nagai, M. Tomonaga, and Y. Miyazaki. 2013. Long-term outcome of repressive therapy for Japanese patients with lower-risk myelodysplastic syndromes. *Int. J. Hematol.* 98:687-693.
- HS 2015** Lehmborg K. 2015. Consensus recommendations for the diagnosis and management of hemophagocytic lymphohistiocytosis associated with malignancies. *Haematologica*, 100 (8):997-1004
- Jalaeikhoo 2015** Jalaeikhoo, H. and A. Khajeh-Mehrzi. 2015. Immunosuppressive therapy in patients with aplastic anemia: a single-center retrospective study. *PLoS One* 10:e0126925.
- Karapinar 2014** Karapinar, D. Y. 2014. Rabbit antithymocyte globulin treatment in childhood acquired severe aplastic anemia. *Pediatric Hematology and Oncology* 31:20-28
- Kook 2014** Kook, M.-H. 2014. Successful treatment of myelodysplastic syndrome and behcet colitis after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Korean Journal of Internal Medicine* 29:123-125
- Kumakura 2014** Kumakura, S. 2014. Clinical characteristics and treatment outcomes of autoimmune-associated hemophagocytic syndrome in adults. *Arthritis and Rheumatology* 66:2297-2307
- Lehmborg 2015** Lehmborg, K. 2015. Consensus recommendations for the diagnosis and management of hemophagocytic lymphohistiocytosis associated with malignancies. *Haematologica* 100:997-1004
- Liu 2015** Liu, Q., X. Zhao, N. Xu, P. Huang, S. Li, F. Zhang, and J. Wang. 2015. Frontline therapy of severe aplastic anaemia with fludarabine, cyclophosphamide and ciclosporin. *Br. J. Haematol.* 171:427-430.
- Luo 2014** Luo, C. J., Y. J. Gao, J. Y. Tang, X. H. Zhu, H. L. Xue, F. J. Lu, C. Pan, H. Jiang, C. Y. Luo, Q. D. Ye, M. Zhou, and J. Chen. 2014. ATG-Fresenius S combined with cyclosporine a: an effective immunosuppressive therapy for children with aplastic anemia. *J. Pediatr. Hematol. Oncol.* 36:374-378
- Minoia 2014** Minoia, F. 2014. Clinical features, treatment, and outcome of macrophage activation syndrome complicating systemic juvenile idiopathic arthritis: A multinational, multicenter study of 362 patients. *Arthritis and Rheumatology* 66:3160-3169
- NCCN 2013** Greenberg, P. L. 2013. Myelodysplastic syndromes. *JNCCN Journal of the National Comprehensive Cancer Network* 11:838-874.
- NCCN 2014** NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines): Non-Hodgkin's Lymphomas, Version 4.2014, 2014. *J Natl Compr Canc Netw*;12:1282-1303
- Pawelec 2015** Pawelec, K. 2015. First-line immunosuppressive treatment in children with aplastic anemia: Rabbit antithymocyte globulin. *Advances in experimental medicine and biology* 836:2015
- Peinemann 2014** Peinemann F, Labeit AM. Stem cell transplantation of matched sibling donors compared with immunosuppressive therapy for acquired severe aplastic anaemia: a Cochrane systematic review. *BMJ Open* 2014;4:e005039
- PTOK 2013a** Warzocha K., 2013. Nowotwory z dojrzałych komórek T i NK. W: Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych 2013 rok. (dostęp: 21-04-2016; <http://onkologia.zalecenia.med.pl/>)
- PTOK 2013b** Dwilewicz-Trojaczek J, 2013. Zespoły mielodysplastyczne. W: Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych 2013 rok. (dostęp: 21-04-2016; <http://onkologia.zalecenia.med.pl/>)
- PTOK 2013c** Renata Duchnowska R., 2013. Leczenie wspomagające. Małopłytkowość. W: Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych 2013 rok. (dostęp: 22-04-2016; <http://onkologia.zalecenia.med.pl/>)
- PTT 2014** Chelmoński A., Boratyńska M, 2014. Leczenie immunosupresyjne po przeszczepieniu kończyny górnej. W: Zalecenia dotyczące leczenia immunosupresyjnego po przeszczepieniu narządów unaczynionych, pod red. Durlik M, Rutkowski B. Warszawa, grudzień 2014, 127-136
- Rajajee 2014** Rajajee S, Ashok I, Manwani N, Rajkumar J, Gowrishankar K, Subbiah E. Profile of hemophagocytic lymphohistiocytosis; efficacy of intravenous immunoglobulin therapy. *Indian J Pediatr.* 2014 Dec;81(12):1337-41. doi: 10.1007/s12098-014-1461-0. Epub 2014 May 9.
- Ramzan 2014** Ramzan, M. 2014. Outcome of pediatric acquired aplastic anemia: A developing world experience. *Pediatric Hematology and Oncology* 31:29-38.
- Scalzone 2016** Scalzone M, Ruggiero A, Mastrangelo S, Trombatore G, Ridola V, Maurizi P, Riccardi R. Hemophagocytic lymphohistiocytosis and visceral leishmaniasis in children: case report and systematic review of literature. *J Infect Dev Ctries.* 2016 Jan 31;10(1):103-8.
- Scheinberg 2014** Scheinberg P, Townsley D, Dumitriu B, et al. Moderate-dose cyclophosphamide for severe aplastic anemia has significant toxicity and does not prevent relapse and clonal evolution. *Blood.* 2014;124(18):2820-2823. doi:10.1182/blood-2014-05-573642.
- Song 2015** Song, M. K., J. S. Chung, Y. D. Joo, G. W. Lee, J. Hong, S. H. Park, and H. J. Shin. 2015. Early intensified intravenous cyclosporine therapy predicts favorable response to immunosuppressive therapy with rabbit antithymocyte globulin in patients with severe aplastic anemia. *Leuk. Res.* 39:284-289
- Xie 2014** Xie, L. N., Y. Fang, Z. Yu, N. X. Song, F. S. Kong, X. M. Liu, and F. Zhou. 2014. Increased immunosuppressive treatment combined with unrelated umbilical cord blood infusion in children with severe aplastic anemia. *Cell Immunol.* 289:150-154
- Zhang 2015** Zhang, L. 2015. Rabbit antithymocyte globulin as first-line therapy for severe aplastic anemia. *Experimental Hematology* 43:286-294

## 8. Załączniki

### 8.1. Strategie wyszukiwania Agencji

Pubmed 13.04.2016 – Cyklosporyna (wszystkie wskazania oprócz transplantacji)

ID	Kwerenda	Trafienia
131	Search (((((((Hypoplastic) OR Aplastic)) AND ((Anemia) OR Anemias)))) OR "Anemia, Aplastic"[Mesh]) AND ("Cyclosporine"[Mesh] OR cipol OR cipol-n OR cyclokat OR deximune OR gengraf OR implanta OR imusporin OR vekacia OR cyclosporin OR ciclosporin OR ciclosporine OR ciclosporinum OR neoral OR sandimmune OR sandimmun OR restasis OR cyclaid OR equoral OR cyclosporine)) Filters: Publication date from 2013/10/01	126
130	Search (((((((Hypoplastic) OR Aplastic)) AND ((Anemia) OR Anemias)))) OR "Anemia, Aplastic"[Mesh]) AND ("Cyclosporine"[Mesh] OR cipol OR cipol-n OR cyclokat OR deximune OR gengraf OR implanta OR imusporin OR vekacia OR cyclosporin OR ciclosporin OR ciclosporine OR ciclosporinum OR neoral OR sandimmune OR sandimmun OR restasis OR cyclaid OR equoral OR cyclosporine))	1127
129	Search (("Leukemia, Large Granular Lymphocytic"[Mesh]) OR (((((((LGL) OR NK-LGL)) AND ((leukemias) OR leukemia))) OR (((Granular) AND Large)) AND (((((Lymphocytes) OR Lymphocyte) OR Lymphocytic)) OR Lymphocytosis) OR Lymphocytoses))) OR (((Aggressive) AND Natural) AND Killer) AND Cell) AND ((leukemias) OR leukemia))) OR ((Lymphoproliferative) AND ((Lymphocytes) AND Granular))) OR (((Aggressive) AND NK) AND Cell) AND ((leukemias) OR leukemia)))) AND ("Cyclosporine"[Mesh] OR cipol OR cipol-n OR cyclokat OR deximune OR gengraf OR implanta OR imusporin OR vekacia OR cyclosporin OR ciclosporin OR ciclosporine OR ciclosporinum OR neoral OR sandimmune OR sandimmun OR restasis OR cyclaid OR equoral OR cyclosporine)) Filters: Publication date from 2013/10/01	8
128	Search (("Leukemia, Large Granular Lymphocytic"[Mesh]) OR (((((((LGL) OR NK-LGL)) AND ((leukemias) OR leukemia))) OR (((Granular) AND Large)) AND (((((Lymphocytes) OR Lymphocyte) OR Lymphocytic)) OR Lymphocytosis) OR Lymphocytoses))) OR (((Aggressive) AND Natural) AND Killer) AND Cell) AND ((leukemias) OR leukemia))) OR ((Lymphoproliferative) AND ((Lymphocytes) AND Granular))) OR (((Aggressive) AND NK) AND Cell) AND ((leukemias) OR leukemia)))) AND ("Cyclosporine"[Mesh] OR cipol OR cipol-n OR cyclokat OR deximune OR gengraf OR implanta OR imusporin OR vekacia OR cyclosporin OR ciclosporin OR ciclosporine OR ciclosporinum OR neoral OR sandimmune OR sandimmun OR restasis OR cyclaid OR equoral OR cyclosporine))	139
127	Search (((((((cell) AND red) AND pure)) OR Erythrocyte)) AND ((aplasias) OR aplasia)) OR "Red-Cell Aplasia, Pure"[Mesh]) AND ("Cyclosporine"[Mesh] OR cipol OR cipol-n OR cyclokat OR deximune OR gengraf OR implanta OR imusporin OR vekacia OR cyclosporin OR ciclosporin OR ciclosporine OR ciclosporinum OR neoral OR sandimmune OR sandimmun OR restasis OR cyclaid OR equoral OR cyclosporine)) Filters: Publication date from 2013/10/01	23
126	Search (((((((cell) AND red) AND pure)) OR Erythrocyte)) AND ((aplasias) OR aplasia)) OR "Red-Cell Aplasia, Pure"[Mesh]) AND ("Cyclosporine"[Mesh] OR cipol OR cipol-n OR cyclokat OR deximune OR gengraf OR implanta OR imusporin OR vekacia OR cyclosporin OR ciclosporin OR ciclosporine OR ciclosporinum OR neoral OR sandimmune OR sandimmun OR restasis OR cyclaid OR equoral OR cyclosporine))	288
125	Search (((("Macrophage Activation Syndrome"[Mesh]) OR (((Activation) AND Macrophage) AND Syndrome)))) AND ("Cyclosporine"[Mesh] OR cipol OR cipol-n OR cyclokat OR deximune OR gengraf OR implanta OR imusporin OR vekacia OR cyclosporin OR ciclosporin OR ciclosporine OR ciclosporinum OR neoral OR sandimmune OR sandimmun OR restasis OR cyclaid OR equoral OR cyclosporine)) Filters: Publication date from 2013/10/01	27
124	Search (((("Macrophage Activation Syndrome"[Mesh]) OR (((Activation) AND Macrophage) AND Syndrome)))) AND ("Cyclosporine"[Mesh] OR cipol OR cipol-n OR cyclokat OR deximune OR gengraf OR implanta OR imusporin OR vekacia OR cyclosporin OR ciclosporin OR ciclosporine OR ciclosporinum OR neoral OR sandimmune OR sandimmun OR restasis OR cyclaid OR equoral OR cyclosporine))	110
123	Search (((((((Hemophagocytic) AND (((((((Histiocytoses) OR Histiocytosis) OR Lymphocytoses) OR Lymphocytosis) OR Lymphohistiocytoses) OR Lymphohistiocytosis) OR Reticuloses) OR Reticulosis) OR Hymphohistiocytoses) OR Hymphohistiocytosis) OR Syndrome) OR Syndromes))) OR (((Reticulosis) OR Reticuloses)) AND Histiocytic))) OR "Lymphohistiocytosis, Hemophagocytic"[Mesh]) AND ("Cyclosporine"[Mesh] OR cipol OR cipol-n OR cyclokat OR deximune OR gengraf OR implanta OR imusporin OR vekacia OR cyclosporin OR ciclosporin OR ciclosporine OR ciclosporinum OR neoral OR sandimmune OR sandimmun OR restasis OR cyclaid OR equoral OR cyclosporine)) Filters: Publication date from 2013/10/01	54
122	Search (((((((Hemophagocytic) AND (((((((Histiocytoses) OR Histiocytosis) OR Lymphocytoses) OR Lymphocytosis) OR Lymphohistiocytoses) OR Lymphohistiocytosis) OR Reticuloses) OR Reticulosis) OR Hymphohistiocytoses) OR Hymphohistiocytosis) OR Syndrome) OR Syndromes))) OR (((Reticulosis) OR Reticuloses)) AND Histiocytic))) OR "Lymphohistiocytosis, Hemophagocytic"[Mesh]) AND ("Cyclosporine"[Mesh] OR cipol OR cipol-n OR cyclokat OR deximune OR gengraf OR implanta OR imusporin OR vekacia OR cyclosporin OR ciclosporin OR ciclosporine OR ciclosporinum OR neoral OR sandimmune OR sandimmun OR restasis OR cyclaid OR equoral OR cyclosporine))	234
121	Search (("Thrombocytopenia"[Mesh]) OR (((Thrombopenias) OR Thrombopenia) OR Thrombocytopenias))) AND ("Cyclosporine"[Mesh] OR cipol OR cipol-n OR cyclokat OR deximune OR gengraf OR implanta OR imusporin OR vekacia OR cyclosporin OR ciclosporin OR ciclosporine OR ciclosporinum OR neoral OR sandimmune OR sandimmun OR restasis OR cyclaid OR equoral OR cyclosporine)) Filters: Publication date from 2013/10/01	54
120	Search (("Thrombocytopenia"[Mesh]) OR (((Thrombopenias) OR Thrombopenia) OR Thrombocytopenias))) AND ("Cyclosporine"[Mesh] OR cipol OR cipol-n OR cyclokat OR deximune OR gengraf OR implanta OR imusporin OR vekacia	699

ID	Kwerenda	Trafienia
	OR cyclosporin OR ciclosporin OR ciclosporine OR ciclosporinum OR neoral OR sandimmune OR sandimmun OR restasis OR cyclaid OR equoral OR cyclosporine))	
119	Search (((("Myelodysplastic Syndromes"[Mesh]) OR (((Hematopoetic) AND ((Myelodysplasias) OR Myelodysplasia))) OR (((Dysmyelopoietic) OR Myelodysplastic)) AND ((Syndromes) OR Syndrome)))) AND (("Cyclosporine"[Mesh] OR cipol OR cipol-n OR cyclokat OR deximune OR gengraf OR implanta OR imusporin OR vekacia OR cyclosporin OR ciclosporin OR cyclosporine OR ciclosporinum OR neoral OR sandimmune OR sandimmun OR restasis OR cyclaid OR equoral OR cyclosporine)) Filters: Publication date from 2013/10/01	40
118	Search (((("Myelodysplastic Syndromes"[Mesh]) OR (((Hematopoetic) AND ((Myelodysplasias) OR Myelodysplasia))) OR (((Dysmyelopoietic) OR Myelodysplastic)) AND ((Syndromes) OR Syndrome)))) AND (("Cyclosporine"[Mesh] OR cipol OR cipol-n OR cyclokat OR deximune OR gengraf OR implanta OR imusporin OR vekacia OR cyclosporin OR ciclosporin OR cyclosporine OR ciclosporinum OR neoral OR sandimmune OR sandimmun OR restasis OR cyclaid OR equoral OR cyclosporine))	458
117	Search (((((((("Myelodysplastic Syndromes"[Mesh]) OR (((Hematopoetic) AND ((Myelodysplasias) OR Myelodysplasia))) OR (((Dysmyelopoietic) OR Myelodysplastic)) AND ((Syndromes) OR Syndrome)))) AND (("Cyclosporine"[Mesh] OR cipol OR cipol-n OR cyclokat OR deximune OR gengraf OR implanta OR imusporin OR vekacia OR cyclosporin OR ciclosporin OR cyclosporine OR ciclosporinum OR neoral OR sandimmune OR sandimmun OR restasis OR cyclaid OR equoral OR cyclosporine)))) OR (((("Thrombocytopenia"[Mesh]) OR (((Thrombopenias) OR Thrombopenia) OR Thrombocytopenias)))) AND (("Cyclosporine"[Mesh] OR cipol OR cipol-n OR cyclokat OR deximune OR gengraf OR implanta OR imusporin OR vekacia OR cyclosporin OR ciclosporin OR cyclosporine OR ciclosporinum OR neoral OR sandimmune OR sandimmun OR restasis OR cyclaid OR equoral OR cyclosporine)))) OR (((((((Hemophagocytic) AND (((((((Histiocytoses) OR Histiocytosis) OR Lymphocytoses) OR Lymphocytosis) OR Lymphohistiocytoses) OR Lymphohistiocytosis) OR Reticuloses) OR Reticulosis) OR Hymphohistiocytoses) OR Hymphohistiocytosis) OR Syndrome) OR Syndromes))) OR (((Reticulosis) OR Reticuloses)) AND Histiocytic))) OR "Lymphohistiocytosis, Hemophagocytic"[Mesh])) AND (("Cyclosporine"[Mesh] OR cipol OR cipol-n OR cyclokat OR deximune OR gengraf OR implanta OR imusporin OR vekacia OR cyclosporin OR ciclosporin OR cyclosporine OR ciclosporinum OR neoral OR sandimmune OR sandimmun OR restasis OR cyclaid OR equoral OR cyclosporine)))) OR (((("Macrophage Activation Syndrome"[Mesh]) OR (((Activation) AND Macrophage) AND Syndrome)))) AND (("Cyclosporine"[Mesh] OR cipol OR cipol-n OR cyclokat OR deximune OR gengraf OR implanta OR imusporin OR vekacia OR cyclosporin OR ciclosporin OR cyclosporine OR ciclosporinum OR neoral OR sandimmune OR sandimmun OR restasis OR cyclaid OR equoral OR cyclosporine)))) OR (((((((cell) AND red) AND pure)) OR Erythrocyte)) AND ((aplasias) OR aplasia)) OR "Red-Cell Aplasia, Pure"[Mesh])) AND (("Cyclosporine"[Mesh] OR cipol OR cipol-n OR cyclokat OR deximune OR gengraf OR implanta OR imusporin OR vekacia OR cyclosporin OR ciclosporin OR cyclosporine OR ciclosporinum OR neoral OR sandimmune OR sandimmun OR restasis OR cyclaid OR equoral OR cyclosporine)))) OR (((("Leukemia, Large Granular Lymphocytic"[Mesh]) OR (((((((LGL) OR NK-LGL) AND ((leukemias) OR leukemia)) OR ((Granular) AND Large)) AND (((Lymphocytes) OR Lymphocyte) OR Lymphocytic)) OR Lymphocytosis) OR Lymphocytoses)) OR (((Aggressive) AND Natural) AND Killer) AND Cell) AND ((leukemias) OR leukemia))) OR ((Lymphoproliferative) AND (Lymphocytes) AND Granular))) OR (((Aggressive) AND NK) AND Cell) AND ((leukemias) OR leukemia)))) AND (("Cyclosporine"[Mesh] OR cipol OR cipol-n OR cyclokat OR deximune OR gengraf OR implanta OR imusporin OR vekacia OR cyclosporin OR ciclosporin OR cyclosporine OR ciclosporinum OR neoral OR sandimmune OR sandimmun OR restasis OR cyclaid OR equoral OR cyclosporine)))) OR (((((((Hypoplastic) OR Aplastic)) AND ((Anemia) OR Anemias)))) OR "Anemia, Aplastic"[Mesh])) AND (("Cyclosporine"[Mesh] OR cipol OR cipol-n OR cyclokat OR deximune OR gengraf OR implanta OR imusporin OR vekacia OR cyclosporin OR ciclosporin OR cyclosporine OR ciclosporinum OR neoral OR sandimmune OR sandimmun OR restasis OR cyclaid OR equoral OR cyclosporine)))) Filters: Publication date from 2013/10/01	279
116	Search (((((((("Myelodysplastic Syndromes"[Mesh]) OR (((Hematopoetic) AND ((Myelodysplasias) OR Myelodysplasia))) OR (((Dysmyelopoietic) OR Myelodysplastic)) AND ((Syndromes) OR Syndrome)))) AND (("Cyclosporine"[Mesh] OR cipol OR cipol-n OR cyclokat OR deximune OR gengraf OR implanta OR imusporin OR vekacia OR cyclosporin OR ciclosporin OR cyclosporine OR ciclosporinum OR neoral OR sandimmune OR sandimmun OR restasis OR cyclaid OR equoral OR cyclosporine)))) OR (((("Thrombocytopenia"[Mesh]) OR (((Thrombopenias) OR Thrombopenia) OR Thrombocytopenias)))) AND (("Cyclosporine"[Mesh] OR cipol OR cipol-n OR cyclokat OR deximune OR gengraf OR implanta OR imusporin OR vekacia OR cyclosporin OR ciclosporin OR cyclosporine OR ciclosporinum OR neoral OR sandimmune OR sandimmun OR restasis OR cyclaid OR equoral OR cyclosporine)))) OR (((((((Hemophagocytic) AND (((((((Histiocytoses) OR Histiocytosis) OR Lymphocytoses) OR Lymphocytosis) OR Lymphohistiocytoses) OR Lymphohistiocytosis) OR Reticuloses) OR Reticulosis) OR Hymphohistiocytoses) OR Hymphohistiocytosis) OR Syndrome) OR Syndromes))) OR (((Reticulosis) OR Reticuloses)) AND Histiocytic))) OR "Lymphohistiocytosis, Hemophagocytic"[Mesh])) AND (("Cyclosporine"[Mesh] OR cipol OR cipol-n OR cyclokat OR deximune OR gengraf OR implanta OR imusporin OR vekacia OR cyclosporin OR ciclosporin OR cyclosporine OR ciclosporinum OR neoral OR sandimmune OR sandimmun OR restasis OR cyclaid OR equoral OR cyclosporine)))) OR (((("Macrophage Activation Syndrome"[Mesh]) OR (((Activation) AND Macrophage) AND Syndrome)))) AND (("Cyclosporine"[Mesh] OR cipol OR cipol-n OR cyclokat OR deximune OR gengraf OR implanta OR imusporin OR vekacia OR cyclosporin OR ciclosporin OR cyclosporine OR ciclosporinum OR neoral OR sandimmune OR sandimmun OR restasis OR cyclaid OR equoral OR cyclosporine)))) OR (((((((cell) AND red) AND pure)) OR Erythrocyte)) AND ((aplasias) OR aplasia)) OR "Red-Cell Aplasia, Pure"[Mesh])) AND (("Cyclosporine"[Mesh] OR cipol OR cipol-n OR cyclokat OR deximune OR gengraf OR implanta OR imusporin OR vekacia OR cyclosporin OR ciclosporin OR cyclosporine OR ciclosporinum OR neoral OR sandimmune OR sandimmun OR restasis OR cyclaid OR equoral OR cyclosporine)))) OR (((("Leukemia, Large Granular Lymphocytic"[Mesh]) OR (((((((LGL) OR NK-LGL) AND ((leukemias) OR leukemia)) OR ((Granular) AND Large)) AND (((Lymphocytes) OR Lymphocyte) OR Lymphocytic)) OR Lymphocytosis) OR Lymphocytoses)) OR (((Aggressive) AND Natural) AND Killer) AND Cell) AND ((leukemias) OR leukemia))) OR ((Lymphoproliferative) AND (Lymphocytes) AND Granular))) OR (((Aggressive) AND NK) AND Cell) AND ((leukemias) OR leukemia)))) AND (("Cyclosporine"[Mesh] OR cipol OR cipol-n OR cyclokat OR deximune OR gengraf OR implanta OR imusporin OR vekacia OR cyclosporin OR ciclosporin OR cyclosporine OR ciclosporinum OR neoral OR sandimmune OR sandimmun OR restasis OR cyclaid OR equoral OR cyclosporine)))) OR (((((((Hypoplastic) OR Aplastic)) AND ((Anemia) OR Anemias)))) OR "Anemia, Aplastic"[Mesh])) AND (("Cyclosporine"[Mesh] OR cipol OR cipol-n OR	2667

ID	Kwerenda	Trafienia
	cyclokat OR deximune OR gengraf OR implanta OR imusporin OR vekacia OR cyclosporin OR ciclosporin OR ciclosporine OR ciclosporinum OR neoral OR sandimmune OR sandimmun OR restasis OR cycloid OR equoral OR cyclosporine)))	
115	Search ("Cyclosporine"[Mesh] OR cipol OR cipol-n OR cyclokat OR deximune OR gengraf OR implanta OR imusporin OR vekacia OR cyclosporin OR ciclosporin OR ciclosporine OR ciclosporinum OR neoral OR sandimmune OR sandimmun OR restasis OR cycloid OR equoral OR cyclosporine)	54408
114	Search ("Myelodysplastic Syndromes"[Mesh]) OR (((Hematopoetic) AND ((Myelodysplasias) OR Myelodysplasia))) OR (((Dysmyelopoietic) OR Myelodysplastic)) AND ((Syndromes) OR Syndrome))	21586
113	Search "Myelodysplastic Syndromes"[Mesh]	17565
112	Search ("Macrophage Activation Syndrome"[Mesh]) OR (((Activation) AND Macrophage) AND Syndrome))	2733
111	Search ("Thrombocytopenia"[Mesh]) OR (((Thrombopenias) OR Thrombopenia) OR Thrombocytopenias))	63513
110	Search "Thrombocytopenia"[Mesh]	41624
109	Search "Macrophage Activation Syndrome"[Mesh]	192
108	Search (((((((cell) AND red) AND pure)) OR Erythrocyte)) AND ((aplasias) OR aplasia))) OR "Red-Cell Aplasia, Pure"[Mesh]	7208
107	Search (((((((Hemophagocytic) AND (((((((((((Histiocytoses) OR Histiocytosis) OR Lymphocytoses) OR Lymphocytosis) OR Lymphohistiocytoses) OR Lymphohistiocytosis) OR Reticuloses) OR Reticulosis) OR Hymphohistiocytoses) OR Hymphohistiocytosis) OR Syndrome) OR Syndromes))) OR (((Reticulosis) OR Reticuloses)) AND Histiocytic))) OR "Lymphohistiocytosis, Hemophagocytic"[Mesh]	3787
106	Search "Lymphohistiocytosis, Hemophagocytic"[Mesh]	1652
105	Search "Red-Cell Aplasia, Pure"[Mesh]	1796
104	Search ("Leukemia, Large Granular Lymphocytic"[Mesh]) OR (((((((LGL) OR NK-LGL)) AND ((leukemias) OR leukemia))) OR (((Granular) AND Large)) AND (((Lymphocytes) OR Lymphocyte) OR Lymphocytic)) OR Lymphocytosis) OR Lymphocytoses))) OR (((Aggressive) AND Natural) AND Killer) AND Cell) AND ((leukemias) OR leukemia)) OR ((Lymphoproliferative) AND ((Lymphocytes) AND Granular)) OR (((Aggressive) AND NK) AND Cell) AND ((leukemias) OR leukemia))	6708
103	Search "Leukemia, Large Granular Lymphocytic"[Mesh]	271
102	Search (((((((Hypoplastic) OR Aplastic)) AND ((Anemia) OR Anemias))) OR "Anemia, Aplastic"[Mesh]	17950
101	Search "Anemia, Aplastic"[Mesh]	15151
100	Search (((Thrombopenias) OR Thrombopenia) OR Thrombocytopenias)	63513
99	Search (((Activation) AND Macrophage) AND Syndrome)	2733
98	Search (((((((LGL) OR NK-LGL)) AND ((leukemias) OR leukemia)) OR (((Granular) AND Large)) AND (((Lymphocytes) OR Lymphocyte) OR Lymphocytosis) OR Lymphocytoses))) OR (((Aggressive) AND Natural) AND Killer) AND Cell) AND ((leukemias) OR leukemia)) OR ((Lymphoproliferative) AND ((Lymphocytes) AND Granular)) OR (((Aggressive) AND NK) AND Cell) AND ((leukemias) OR leukemia))	6708
97	Search (((Hypoplastic) OR Aplastic)) AND ((Anemia) OR Anemias))	15609
96	Search (((Hemophagocytic) AND (((((((((((Histiocytoses) OR Histiocytosis) OR Lymphocytoses) OR Lymphocytosis) OR Lymphohistiocytoses) OR Lymphohistiocytosis) OR Reticuloses) OR Reticulosis) OR Hymphohistiocytoses) OR Hymphohistiocytosis) OR Syndrome) OR Syndromes))) OR (((Reticulosis) OR Reticuloses)) AND Histiocytic)	3787
95	Search (((Reticulosis) OR Reticuloses)) AND Histiocytic	308
94	Search (Reticulosis) OR Reticuloses	1822
93	Search Histiocytic	7072
92	Search (Hemophagocytic) AND (((((((((((Histiocytoses) OR Histiocytosis) OR Lymphocytoses) OR Lymphocytosis) OR Lymphohistiocytoses) OR Lymphohistiocytosis) OR Reticuloses) OR Reticulosis) OR Hymphohistiocytoses) OR Hymphohistiocytosis) OR Syndrome) OR Syndromes)	3492
91	Search (((((((((((Histiocytoses) OR Histiocytosis) OR Lymphocytoses) OR Lymphocytosis) OR Lymphohistiocytoses) OR Lymphohistiocytosis) OR Reticuloses) OR Reticulosis) OR Hymphohistiocytoses) OR Hymphohistiocytosis) OR Syndrome) OR Syndromes	1098967
90	Search Syndromes	1076848
89	Search Syndrome	974214
88	Search Hymphohistiocytosis	0
87	Search Hymphohistiocytoses	0
86	Search Reticulosis	1565
85	Search Reticuloses	275
84	Search Lymphohistiocytosis	2628
83	Search Lymphohistiocytoses	6



ID	Kwerenda	Trafienia
82	Search Lymphocytosis	5423
81	Search Lymphocytoses	5430
80	Search Histiocytosis	18843
79	Search Histiocytoses	18872
78	Search Hemophagocytic	3525
77	Search (Erythrophagocytic) AND ((Lymphohistiocytosis) OR Lymphohistiocytoses)	76
76	Search (Lymphohistiocytosis) OR Lymphohistiocytoses	2631
75	Search Erythrophagocytic	172
74	Search (((Hematopoetic) AND ((Myelodysplasias) OR Myelodysplasia))) OR (((Dysmyelopoietic) OR Myelodysplastic)) AND ((Syndromes) OR Syndrome)	16379
73	Search (Hematopoetic) AND ((Myelodysplasias) OR Myelodysplasia)	1
72	Search Hematopoetic	588
71	Search (Myelodysplasias) OR Myelodysplasia	3109
70	Search Myelodysplasias	94
69	Search Myelodysplasia	3027
68	Search (((Dysmyelopoietic) OR Myelodysplastic)) AND ((Syndromes) OR Syndrome)	16379
67	Search (Dysmyelopoietic) OR Myelodysplastic	16891
66	Search Dysmyelopoietic	76
65	Search Myelodysplastic	16841
64	Search (Syndromes) OR Syndrome	1076848
63	Search ((((((cell) AND red) AND pure)) OR Erythrocyte)) AND ((aplasias) OR aplasia)	6896
62	Search (((((cell) AND red) AND pure)) OR Erythrocyte)	231650
61	Search ((cell) AND red) AND pure	3146
60	Search cell	5772714
59	Search red	242917
58	Search pure	131131
57	Search Erythrocyte	229128
56	Search (aplasias) OR aplasia	509875
55	Search aplasias	153
54	Search aplasia	509812
53	Search ((Thrombopenias) OR Thrombopenia) OR Thrombocytopenias	63513
52	Search Thrombopenias	62864
51	Search Thrombopenia	63442
50	Search Thrombocytopenias	62923
49	Search ((Activation) AND Macrophage) AND Syndrome	2733
48	Search Activation	956841
47	Search Macrophage	269287
46	Search Syndrome	974214
45	Search (((Hypoplastic) OR Aplastic)) AND ((Anemia) OR Anemias)	15609
44	Search (Hypoplastic) OR Aplastic	26398
43	Search Hypoplastic	11140
42	Search Aplastic	16110
41	Search (Anemia) OR Anemias	194264
40	Search Anemia	193663
39	Search Anemias	183051
38	Search (((((((LGL) OR NK-LGL)) AND ((leukemias) OR leukemia))) OR (((Granular) AND Large)) AND (((((Lymphocytes) OR Lymphocyte) OR Lymphocytic)) OR Lymphocytosis) OR Lymphocytoses))) OR (((((Aggressive) AND Natural) AND Killer) AND Cell) AND ((leukemias) OR leukemia))) OR ((Lymphoproliferative) AND ((Lymphocytes) AND Granular))) OR (((Aggressive) AND NK) AND Cell) AND ((leukemias) OR leukemia)	6708

ID	Kwerenda	Trafienia
37	Search (Lymphoproliferative) AND ((Lymphocytes) AND Granular)	355
36	Search Lymphoproliferative	18803
35	Search (Lymphocytes) AND Granular	3175
34	Search (((Aggressive) AND Natural) AND Killer) AND Cell) AND ((leukemias) OR leukemia)	312
33	Search (((Aggressive) AND NK) AND Cell) AND ((leukemias) OR leukemia)	279
32	Search NK	41974
31	Search Killer	60551
30	Search Natural	512829
29	Search Cell	5772714
28	Search Aggressive	157046
27	Search (((Granular) AND Large)) AND ((((((Lymphocytes) OR Lymphocyte) OR Lymphocytic)) OR Lymphocytosis) OR Lymphocytoses)	2714
26	Search ((LGL) OR NK-LGL) AND ((leukemias) OR leukemia)	4590
25	Search (Granular) AND Large	6929
24	Search ((((((Lymphocytes) OR Lymphocyte) OR Lymphocytic)) OR Lymphocytosis) OR Lymphocytoses)	633522
23	Search Lymphocytosis	5423
22	Search Lymphocytoses	5430
21	Search Granular	36380
20	Search Large	1105149
19	Search ((Lymphocytes) OR Lymphocyte) OR Lymphocytic	631457
18	Search (LGL) OR NK-LGL	51230
17	Search Lymphocytes	549397
16	Search Lymphocyte	601752
15	Search Lymphocytic	558021
14	Search NK-LGL	50286
13	Search LGL	1807
12	Search (leukemias) OR leukemia	286024
11	Search leukemias	278128
10	Search leukemia	283007
9	Search "Transplantation"[Mesh]	440681
8	Search "Myelodysplastic Syndromes"[Mesh]	17565
7	Search "Thrombocytopenia"[Mesh]	41624
6	Search "Lymphohistiocytosis, Hemophagocytic"[Mesh]	1652
5	Search "Macrophage Activation Syndrome"[Mesh]	192
4	Search "Red-Cell Aplasia, Pure"[Mesh]	1796
3	Search "Leukemia, Large Granular Lymphocytic"[Mesh]	271
2	Search "Anemia, Aplastic"[Mesh]	15151
1	Search "Cyclosporine"[Mesh] OR cipol OR cipol-n OR cyclokat OR deximune OR gengraf OR implanta OR imusporin OR vekacia OR cyclosporin OR ciclosporin OR ciclosporine OR ciclosporinum OR neoral OR sandimmune OR sandimmun OR restasis OR cyclaid OR equoral OR cyclosporine	54408

## Pubmed 13.04.2016 – Cyklosporyna (transplantacje)

ID	Kwerenda	Trafienia
135	Search (((((((("Cyclosporine"[Mesh] OR cipol OR cipol-n OR cyclokat OR deximune OR gengraf OR implanta OR imusporin OR vekacia OR cyclosporin OR ciclosporin OR ciclosporine OR ciclosporinum OR neoral OR sandimmune OR sandimmun OR restasis OR cyclaid OR equoral OR cyclosporine)) AND ((((((Corneal) AND ((Graftings) OR Grafting))) OR Keratoplasties) OR Keratoplasty) OR (((Cornea) OR Corneal)) AND ((Transplantations) OR Transplantation))) OR Corneal Transplantation[MeSH Terms])) AND ( "2013/10/01"[PDat] : "3000/12/31"[PDat] )) OR ((((((((((limb) OR leg) OR hand)) AND ((Transplantations) OR Transplantation))) OR (((Face) OR Facial)) AND ((Transplantations) OR Transplantation))) OR (((((((Allotransplantation) AND Composite) AND Vascularized)) OR (((Composite) AND Tissue) AND Allotransplantation)) OR ((Vascularized) AND Composite) AND Composite) AND Allografting)) OR (((Composite) AND Tissue) AND Allografting))) OR Vascularized Composite Allotransplantation[MeSH Terms])) AND (("Cyclosporine"[Mesh] OR cipol OR cipol-n OR cyclokat OR deximune OR gengraf OR implanta OR imusporin OR vekacia OR cyclosporin OR ciclosporin OR	373

ID	Kwerenda	Trafienia
	ciclosporine OR ciclosporinum OR neoral OR sandimmune OR sandimmun OR restasis OR cyclaid OR equoral OR cyclosporine))) AND ( "2013/10/01"[PDat] : "3000/12/31"[PDat] )) OR (((((((((Marrow) AND bone)) AND Grafting)) OR (((Marrow) AND bone)) AND Transplantation)) OR Bone Marrow Transplantation[MeSH Terms])) AND (("Cyclosporine"[Mesh] OR cipol OR cipol-n OR cyclokat OR deximune OR gengraf OR implanta OR imusporin OR vekacia OR cyclosporin OR ciclosporin OR ciclosporine OR ciclosporinum OR neoral OR sandimmune OR sandimmun OR restasis OR cyclaid OR equoral OR cyclosporine))) AND ( "2013/10/01"[PDat] : "3000/12/31"[PDat] )) OR (((((((Transplantation) AND Tissue)) OR ((Tissue) AND Grafting)) OR Tissue Transplantation[MeSH Terms])) AND (("Cyclosporine"[Mesh] OR cipol OR cipol-n OR cyclokat OR deximune OR gengraf OR implanta OR imusporin OR vekacia OR cyclosporin OR ciclosporin OR ciclosporine OR ciclosporinum OR neoral OR sandimmune OR sandimmun OR restasis OR cyclaid OR equoral OR cyclosporine))) AND ( "2013/10/01"[PDat] : "3000/12/31"[PDat] )) Filters: Publication date from 2013/10/01	
134	Search (((((((Transplantation) AND Tissue)) OR ((Tissue) AND Grafting)) OR Tissue Transplantation[MeSH Terms])) AND (("Cyclosporine"[Mesh] OR cipol OR cipol-n OR cyclokat OR deximune OR gengraf OR implanta OR imusporin OR vekacia OR cyclosporin OR ciclosporin OR ciclosporine OR ciclosporinum OR neoral OR sandimmune OR sandimmun OR restasis OR cyclaid OR equoral OR cyclosporine)) Filters: Publication date from 2013/10/01	250
127	Search (((((((Transplantation) AND Tissue)) OR ((Tissue) AND Grafting)) OR Tissue Transplantation[MeSH Terms])) AND (("Cyclosporine"[Mesh] OR cipol OR cipol-n OR cyclokat OR deximune OR gengraf OR implanta OR imusporin OR vekacia OR cyclosporin OR ciclosporin OR ciclosporine OR ciclosporinum OR neoral OR sandimmune OR sandimmun OR restasis OR cyclaid OR equoral OR cyclosporine))	9327
133	Search (((((((((Marrow) AND bone)) AND Grafting)) OR (((Marrow) AND bone)) AND Transplantation)) OR Bone Marrow Transplantation[MeSH Terms])) AND (("Cyclosporine"[Mesh] OR cipol OR cipol-n OR cyclokat OR deximune OR gengraf OR implanta OR imusporin OR vekacia OR cyclosporin OR ciclosporin OR ciclosporine OR ciclosporinum OR neoral OR sandimmune OR sandimmun OR restasis OR cyclaid OR equoral OR cyclosporine)) Filters: Publication date from 2013/10/01	128
130	Search (((((((((Marrow) AND bone)) AND Grafting)) OR (((Marrow) AND bone)) AND Transplantation)) OR Bone Marrow Transplantation[MeSH Terms])) AND (("Cyclosporine"[Mesh] OR cipol OR cipol-n OR cyclokat OR deximune OR gengraf OR implanta OR imusporin OR vekacia OR cyclosporin OR ciclosporin OR ciclosporine OR ciclosporinum OR neoral OR sandimmune OR sandimmun OR restasis OR cyclaid OR equoral OR cyclosporine))	3263
132	Search (((((((((limb) OR leg) OR hand)) AND ((Transplantations) OR Transplantation))) OR (((Face) OR Facial)) AND ((Transplantations) OR Transplantation))) OR (((((((Allotransplantation) AND Composite) AND Vascularized)) OR (((Composite) AND Tissue) AND Allotransplantation)) OR (((Vascularized) AND Composite) AND Allografting)) OR (((Composite) AND Tissue) AND Allografting))) OR Vascularized Composite Allotransplantation[MeSH Terms])) AND (("Cyclosporine"[Mesh] OR cipol OR cipol-n OR cyclokat OR deximune OR gengraf OR implanta OR imusporin OR vekacia OR cyclosporin OR ciclosporin OR ciclosporine OR ciclosporinum OR neoral OR sandimmune OR sandimmun OR restasis OR cyclaid OR equoral OR cyclosporine)) Filters: Publication date from 2013/10/01	45
129	Search (((((((((limb) OR leg) OR hand)) AND ((Transplantations) OR Transplantation))) OR (((Face) OR Facial)) AND ((Transplantations) OR Transplantation))) OR (((((((Allotransplantation) AND Composite) AND Vascularized)) OR (((Composite) AND Tissue) AND Allotransplantation)) OR (((Vascularized) AND Composite) AND Allografting)) OR (((Composite) AND Tissue) AND Allografting))) OR Vascularized Composite Allotransplantation[MeSH Terms])) AND (("Cyclosporine"[Mesh] OR cipol OR cipol-n OR cyclokat OR deximune OR gengraf OR implanta OR imusporin OR vekacia OR cyclosporin OR ciclosporin OR ciclosporine OR ciclosporinum OR neoral OR sandimmune OR sandimmun OR restasis OR cyclaid OR equoral OR cyclosporine))	692
131	Search (("Cyclosporine"[Mesh] OR cipol OR cipol-n OR cyclokat OR deximune OR gengraf OR implanta OR imusporin OR vekacia OR cyclosporin OR ciclosporin OR ciclosporine OR ciclosporinum OR neoral OR sandimmune OR sandimmun OR restasis OR cyclaid OR equoral OR cyclosporine))) AND (((((((Corneal) AND ((Graftings) OR Grafting))) OR Keratoplasties) OR Keratoplasty) OR (((Cornea) OR Corneal)) AND ((Transplantations) OR Transplantation))) OR Corneal Transplantation[MeSH Terms] Filters: Publication date from 2013/10/01	29
128	Search (("Cyclosporine"[Mesh] OR cipol OR cipol-n OR cyclokat OR deximune OR gengraf OR implanta OR imusporin OR vekacia OR cyclosporin OR ciclosporin OR ciclosporine OR ciclosporinum OR neoral OR sandimmune OR sandimmun OR restasis OR cyclaid OR equoral OR cyclosporine))) AND (((((((Corneal) AND ((Graftings) OR Grafting))) OR Keratoplasties) OR Keratoplasty) OR (((Cornea) OR Corneal)) AND ((Transplantations) OR Transplantation))) OR Corneal Transplantation[MeSH Terms]	391
86	Search (((Transplantation) AND Tissue)) OR ((Tissue) AND Grafting)) OR Tissue Transplantation[MeSH Terms]	316361
126	Search ("Cyclosporine"[Mesh] OR cipol OR cipol-n OR cyclokat OR deximune OR gengraf OR implanta OR imusporin OR vekacia OR cyclosporin OR ciclosporin OR ciclosporine OR ciclosporinum OR neoral OR sandimmune OR sandimmun OR restasis OR cyclaid OR equoral OR cyclosporine)	54408
125	Search (((((((((Marrow) AND bone)) AND Grafting)) OR (((Marrow) AND bone)) AND Transplantation)) OR Bone Marrow Transplantation[MeSH Terms])) OR (((((((limb) OR leg) OR hand)) AND ((Transplantations) OR Transplantation))) OR (((Face) OR Facial)) AND ((Transplantations) OR Transplantation))) OR (((((((Allotransplantation) AND Composite) AND Vascularized)) OR (((Composite) AND Tissue) AND Allotransplantation)) OR (((Vascularized) AND Composite) AND Allografting)) OR (((Composite) AND Tissue) AND Allografting))) OR Vascularized Composite Allotransplantation[MeSH Terms])) OR (((((((Corneal) AND ((Graftings) OR Grafting))) OR Keratoplasties) OR Keratoplasty) OR (((Cornea) OR Corneal)) AND ((Transplantations) OR Transplantation))) OR Corneal Transplantation[MeSH Terms])) OR (((Transplantation) AND Tissue)) OR ((Tissue) AND Grafting)) OR Tissue Transplantation[MeSH Terms]	359330
124	Search (((((((Marrow) AND bone)) AND Grafting)) OR (((Marrow) AND bone)) AND Transplantation)) OR Bone Marrow Transplantation[MeSH Terms]	79208
123	Search (((Marrow) AND bone)) AND Grafting	79208

ID	Kwerenda	Trafienia
122	Search (((Marrow) AND bone)) AND Transplantation	78895
121	Search (Marrow) AND bone	240577
120	Search Marrow	249867
119	Search bone	1097650
118	Search ((((((limb) OR leg) OR hand)) AND ((Transplantations) OR Transplantation))) OR (((Face) OR Facial)) AND ((Transplantations) OR Transplantation))) OR (((((((Allotransplantation) AND Composite) AND Vascularized)) OR (((Composite) AND Tissue) AND Allotransplantation)) OR (((Vascularized) AND Composite) AND Allografting)) OR (((Composite) AND Tissue) AND Allografting))) OR Vascularized Composite Allotransplantation[MeSH Terms]	45078
117	Search (((limb) OR leg) OR hand)) AND ((Transplantations) OR Transplantation)	32280
116	Search ((limb) OR leg) OR hand	767369
115	Search limb	404338
114	Search leg	138081
113	Search hand	392531
112	Search (((Face) OR Facial)) AND ((Transplantations) OR Transplantation)	13446
111	Search (Face) OR Facial	363487
110	Search Face	262383
109	Search Facial	363487
108	Search (((((((Allotransplantation) AND Composite) AND Vascularized)) OR (((Composite) AND Tissue) AND Allotransplantation)) OR (((Vascularized) AND Composite) AND Allografting)) OR (((Composite) AND Tissue) AND Allografting))) OR Vascularized Composite Allotransplantation[MeSH Terms]	1337
107	Search (((((((Allotransplantation) AND Composite) AND Vascularized)) OR (((Composite) AND Tissue) AND Allotransplantation)) OR (((Vascularized) AND Composite) AND Allografting)) OR (((Composite) AND Tissue) AND Allografting))	883
106	Search ((Composite) AND Tissue) AND Allografting	578
105	Search ((Vascularized) AND Composite) AND Allografting	150
104	Search ((Composite) AND Tissue) AND Allotransplantation	424
103	Search ((Allotransplantation) AND Composite) AND Vascularized	258
82	Search Tissue	2982424
102	Search Allografting	82579
101	Search Allotransplantation	3188
100	Search Composite	103101
99	Search Vascularized	12406
98	Search (((((((Corneal) AND ((Graftings) OR Grafting))) OR Keratoplasties) OR Keratoplasty) OR (((Cornea) OR Corneal)) AND ((Transplantations) OR Transplantation))) OR Corneal Transplantation[MeSH Terms]	18978
97	Search (Corneal) AND ((Graftings) OR Grafting)	16678
96	Search (Graftings) OR Grafting	672446
95	Search Graftings	163
94	Search Keratoplasties	16360
93	Search Keratoplasty	18166
92	Search (((Cornea) OR Corneal)) AND ((Transplantations) OR Transplantation)	16543
91	Search (Cornea) OR Corneal	97683
90	Search Cornea	67694
89	Search Corneal	97683
88	Search (Transplantations) OR Transplantation	633659
87	Search Transplantations	633659
83	Search Transplantation	632500
85	Search (Transplantation) AND Tissue	198662
84	Search (Tissue) AND Grafting	205331
81	Search Grafting	672388
79	Search Bone Marrow Transplantation[MeSH Terms]	42220
78	Search Vascularized Composite Allotransplantation[MeSH Terms]	721

ID	Kwerenda	Trafienia
77	Search Corneal Transplantation[MeSH Terms]	13514
76	Search Tissue Transplantation[MeSH Terms]	167085

## Ovid 13.04.2016 – Cyklosporyna (wszystkie wskazania oprócz transplantacji)

ID	Kwerenda	Trafienia
1	exp cyclosporin/	67495
2	Cyclosporine.af.	35381
3	cipol.af.	34
4	cipol-n.af.	23
5	cyclokat.af.	10
6	deximune.af.	9
7	gengraf.af.	169
8	implanta.af.	36
9	imusporin.af.	1
10	vekacia.af.	3
11	cyclosporin.af.	128767
12	ciclosporin.af.	2696
13	ciclosporine.af.	602
14	ciclosporinum.af.	1
15	neoral.af.	4646
16	sandimmune.af.	2735
17	sandimmun.af.	2479
18	restasis.af.	330
19	cyclaid.af.	0
20	equoral.af.	39
21	cyclosporine.af.	35381
22	1 or 2 or 3 or 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	132243
23	exp aplastic anemia/	27382
24	exp large granular lymphocyte leukemia/	545
25	exp pure red cell anemia/	1953
26	exp macrophage activation syndrome/	967
27	exp hemophagocytic syndrome/	4333
28	exp thrombocytopenia/	120814
29	exp myelodysplastic syndrome/	31704
30	leukemia.af.	304970
31	leukemias.af.	15627
32	30 or 31	306375
33	LGL.af.	1735
34	NK-LGL.af.	63
35	Lymphocytic.af.	72529
36	Lymphocyte.af.	610327
37	Lymphocytes.af.	201397
38	33 or 34	1735
39	35 or 36 or 37	690877
40	Large.af.	1163011
41	Granular.af.	33208
42	Lymphocytoses.af.	20
43	Lymphocytosis.af.	6994
44	39 or 42 or 43	693570

ID	Kwerenda	Trafienia
45	40 and 41	6290
46	32 and 38	743
47	44 and 45	2787
48	Aggressive.af.	161779
49	Cell.af.	5177622
50	Natural.af.	651858
51	Killer.af.	80286
52	NK.af.	51734
53	32 and 48 and 49 and 52	531
54	32 and 48 and 49 and 50 and 51	478
55	37 and 41	2062
56	Lymphoproliferative.af.	25146
57	55 and 56	268
58	46 or 47 or 53 or 54 or 57	3330
59	Anemias.af.	2230
60	Anemia.af.	219610
61	59 or 60	219873
62	Aplastic.af.	15298
63	Hypoplastic.af.	12701
64	62 or 63	27464
65	61 and 64	14568
66	Syndrome.af.	1259282
67	Macrophage.af.	256693
68	Activation.af.	1066365
69	66 and 67 and 68	5067
70	Thrombocytopenias.af.	505
71	Thrombopenia.af.	1357
72	Thrombopenias.af.	21
73	70 or 71 or 72	1875
74	aplasia.af.	10983
75	aplasias.af.	64
76	74 or 75	11015
77	Erythrocyte.af.	176791
78	pure.af.	136348
79	red.af.	271000
80	cell.af.	5177622
81	78 and 79 and 80	3399
82	77 or 81	179163
83	76 and 82	2503
84	syndromes.af.	114936
85	66 or 84	1308169
86	Myelodysplastic.af.	31490
87	Dysmyelopoietic.af.	34
88	86 or 87	31511
89	85 and 88	30863
90	Myelodysplasia.af.	5519
91	Myelodysplasias.af.	109
92	90 or 91	5590

ID	Kwerenda	Trafienia
93	Hematopoetic.af.	1360
94	92 and 93	6
95	89 or 94	30863
96	Erythrophagocytic.af.	117
97	Lymphohistiocytoses.af.	14
98	Lymphohistiocytosis.af.	3229
99	97 or 98	3237
100	96 and 99	55
101	Hemophagocytic.af.	5804
102	Histiocytoses.af.	291
103	Histiocytosis.af.	10800
104	Lymphocytoses.af.	20
105	Lymphocytosis.af.	6994
106	Reticuloses.af.	14
107	Reticulosis.af.	366
108	Hymphohistiocytoses.af.	0
109	Hymphohistiocytosis.af.	0
110	Syndrome.af.	1259282
111	Syndromes.af.	114936
112	97 or 98 or 101 or 102 or 103 or 104 or 105 or 106 or 107 or 108 or 109 or 110 or 111	1323799
113	101 and 112	5804
114	Histiocytic.af.	5561
115	106 or 107	375
116	114 and 115	45
117	113 or 116	5839
118	61 and 64	14568
119	23 or 65	28990
120	24 or 58	3330
121	27 or 117	6495
122	25 or 83	3136
123	28 or 73	121110
124	26 or 69	5067
125	29 or 95	34157
126	22 and 125	2822
127	22 and 123	5377
128	22 and 121	1277
129	22 and 124	488
130	22 and 122	687
131	22 and 120	279
132	22 and 119	4589
133	limit 132 to yr="2013 -Current"	925
134	limit 127 to yr="2013 -Current"	886
135	limit 128 to yr="2013 -Current"	437
136	limit 129 to yr="2013 -Current"	187
137	limit 130 to yr="2013 -Current"	120
138	limit 131 to yr="2013 -Current"	55
139	limit 126 to yr="2013 -Current"	597
140	limit 133 to (human and (english or polish))	878

ID	Kwerenda	Trafienia
141	limit 134 to (human and (english or polish))	871
142	limit 135 to (human and (english or polish))	420
143	limit 136 to (human and (english or polish))	175
144	limit 137 to (human and (english or polish))	112
145	limit 138 to (human and (english or polish))	52
146	limit 139 to (human and (english or polish))	582
147	limit 140 to (conference abstract or conference paper or conference proceeding or "conference review")	289
148	limit 141 to (conference abstract or conference paper or conference proceeding or "conference review")	195
149	limit 142 to (conference abstract or conference paper or conference proceeding or "conference review")	127
150	limit 143 to (conference abstract or conference paper or conference proceeding or "conference review")	58
151	limit 144 to (conference abstract or conference paper or conference proceeding or "conference review")	33
152	limit 145 to (conference abstract or conference paper or conference proceeding or "conference review")	16
153	limit 146 to (conference abstract or conference paper or conference proceeding or "conference review")	147
154	140 not 147	589
155	141 not 148	676
156	142 not 149	293
157	143 not 150	117
158	144 not 151	79
159	145 not 152	36
160	146 not 153	435

## Ovid 13.04.2016 – Cyklosporyna (transplantacje)

ID	Kwerenda	Trafienia
1	exp cyclosporin/	67495
2	Cyclosporine.af.	35381
3	cipol.af.	34
4	cipol-n.af.	23
5	cyclokat.af.	10
6	deximune.af.	9
7	gengraf.af.	169
8	implanta.af.	36
9	imusporin.af.	1
10	vekacia.af.	3
11	cyclosporin.af.	128767
12	ciclosporin.af.	2696
13	ciclosporine.af.	602
14	ciclosporinum.af.	1
15	neoral.af.	4646
16	sandimmune.af.	2735
17	sandimmun.af.	2479
18	restasis.af.	330
19	cyclaid.af.	0
20	equoral.af.	39
21	cyclosporine.af.	35381
22	1 or 2 or 3 or 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	132243
23	exp tissue transplantation/	360679
24	exp cornea transplantation/	6761
25	exp vascularized composite allotransplantation/ or exp facial transplantation/ or exp hand transplantation/	698
26	exp bone marrow transplantation/	50577



ID	Kwerenda	Trafienia
27	Grafting.af.	66271
28	Tissue.af.	2801251
29	27 and 28	15451
30	Transplantation.af.	631154
31	28 and 30	136828
32	Transplantations.af.	13273
33	30 or 32	632374
34	Corneal.af.	59980
35	Cornea.af.	72298
36	34 or 35	86021
37	33 and 36	10447
38	Keratoplasty.af.	10683
39	Keratoplasties.af.	523
40	Graftings.af.	159
41	27 or 40	66356
42	34 and 41	596
43	24 or 37 or 38 or 39 or 42	17482
44	Vascularized.af.	13263
45	Composite.af.	110411
46	Allotransplantation.af.	15060
47	Allografting.af.	1463
48	44 and 45 and 46	363
49	28 and 45 and 46	695
50	44 and 45 and 47	4
51	28 and 45 and 47	32
52	25 or 48 or 49 or 50 or 51	1245
53	Facial.af.	123250
54	Face.af.	208775
55	53 or 54	289934
56	33 and 55	7661
57	hand.af.	393452
58	leg.af.	165387
59	limb.af.	168172
60	57 or 58 or 59	671351
61	33 and 60	21475
62	52 or 56 or 61	28745
63	bone.af.	898024
64	Marrow.af.	326918
65	63 and 64	317939
66	30 and 65	108356
67	27 and 65	1667
68	26 or 66 or 67	109128
69	23 or 29 or 31	444323
70	43 or 62 or 68 or 69	476128
71	22 and 43	892
72	limit 71 to yr="2013 -Current"	128
73	22 and 62	1848
74	limit 73 to yr="2013 -Current"	308

ID	Kwerenda	Trafienia
75	22 and 68	12048
76	limit 75 to yr="2013 -Current"	1813
77	22 and 69	27425
78	limit 77 to yr="2013 -Current"	4065
79	72 or 74 or 76 or 78	4486
80	limit 79 to (conference abstract or conference paper or conference proceeding or "conference review")	1245
81	79 not 80	3241
82	limit 81 to (english or polish)	3181
83	limit 82 to (evidence based medicine or consensus development or meta analysis or outcomes research or "systematic review")	54
84	from 82 keep 2401-2459	59
85	from 83 keep 1-54	54

## Cochrane 13.04.2016 – Cyklosporyna (wszystkie wskazania)

ID	Kwerenda	Trafienia
1	MeSH descriptor: [Cyclosporine] explode all trees	2283
2	Cyclosporine or cipol or cipol-n or cyclokat or deximune (Word variations have been searched)	4580
3	gengraf or implanta or imusporin or vekacia or cyclosporin (Word variations have been searched)	2560
4	ciclosporin or ciclosporine or ciclosporinum or neoral or sandimmune (Word variations have been searched)	863
5	sandimmun or restasis or equoral or cyclaid or cyclosporine (Word variations have been searched)	4602
6	1 or 2 or 3 or 4 or 5 Online Publication Date from Oct 2013 to Apr 2016	126
7	MeSH descriptor: [Transplantation] explode all trees	11482
8	"transplant" or "transplantation" (Word variations have been searched)	26535
9	7 or 8	27022
10	6 and 8	63
11	6 not 10	63

## 8.2. Wykaz publikacji wykluczonych oraz przyczyn wykluczenia

Tabela 30. Wykaz publikacji wykluczonych oraz przyczyn wykluczenia

Publikacja	Przyczyny wykluczenia
<b>Aplazja lub hipoplazja szpiku kostnego</b>	
Agarwal, M. B., F. Jijina, S. Shah, P. Malhotra, S. Damodar, and C. Ross. 2015. Safety and efficacy of indigenous equine antithymocyte globulin along with cyclosporine in subjects with acquired aplastic anemia. <i>Indian J. Hematol. Blood Transfus.</i> 31:174-179.	Cyklosporynę stosowano z surowicą antytymocytową końską, obecnie nierefundowaną w Polsce
Alashkar, F., U. Duhrsen, and A. Roth. 2016. Horse anti-thymocyte globulin (hATG) and eculizumab as concomitant therapeutic approach in an aplastic PNH patient: go or no-go?! <i>Eur. J. Haematol.</i>	Brak dostępu do publikacji pełnotekstowej.
Aljurf, M. 2013. Standard treatment of acquired SAA in adult patients 18-40 years old with an HLA-identical sibling donor. <i>Bone Marrow Transplantation</i> 48:178-179	Niesystematyczny przegląd literatury. Przegląd ekspercki.
Bhatnagar, N. 2015. Diagnosis and management of childhood aplastic anaemia. <i>Paediatrics and Child Health (United Kingdom)</i> 25:343-349.	Niesystematyczny przegląd literatury. Przegląd ekspercki.
Biju G. et al. Allogeneic Stem Cell Transplantation Is Superior to Immunosuppressive Therapy in Children with Aplastic Anaemia e a Single Centre Analysis from India Department of Haematology, Christian Medical College, Vellore, India	Dostępny jedynie abstrakt publikacji.
Bode, S. F. N. 2014. Hemophagocytic lymphohistiocytosis in imported pediatric visceral leishmaniasis in a nonendemic area. <i>Journal of Pediatrics</i> 165:147-153.	Brak wyników oceny skuteczności cyklosporyny.
Chen LW, Chen JS, Tu YF1, Wang ST, Wang LW, Tsai YS, Huang CC. Age-dependent vulnerability of cyclosporine-associated encephalopathy in children. <i>Eur J Paediatr Neurol.</i> 2015 Jul;19(4):464-71.	Brak wyników dotyczących oceny bezpieczeństwa i skuteczności cyklosporyny.
Chen, H. F., B. X. Xu, H. S. Shen, Z. Y. Li, L. J. Jin, J. Q. Tang, J. Wang, J. J. Zhu, L. M. Qin, Q. Y. Cui, Y. Y. Ren, and T. Q. Wu. 2014. Efficacy and safety of immunosuppressive therapy in the treatment of seronegative hepatitis associated aplastic anemia. <i>Drug Des Devel. Ther.</i> 8:1299-1305.	Cyklosporynę stosowano z surowicą antylimfocytarną świńską, obecnie niedopuszczoną do obrotu i nierefundowaną w Polsce.

Publikacja	Przyczyny wykluczenia
Chen, H. F., B. X. Xu, H. S. Shen, Z. Y. Li, L. J. Jin, J. Q. Tang, J. Wang, J. J. Zhu, L. M. Qin, Q. Y. Cui, Y. Y. Ren, and T. Q. Wu. 2014. Efficacy and safety of immunosuppressive therapy in the treatment of seronegative hepatitis associated aplastic anemia. <i>Drug Des Devel. Ther.</i> 8:1299-1305	Cyklosporynę stosowano z globuliną antylimfocytarną świńską, obecnie niedopuszczoną do obrotu i nierfundowaną w Polsce.
Chen, M. 2016. Long-term follow-up study of porcine anti-human thymocyte immunoglobulin therapy combined with cyclosporine for severe aplastic anemia. <i>European Journal of Haematology</i> 96:291-296.	Cyklosporynę stosowano z globuliną antylimfocytarną świńską, obecnie niedopuszczoną do obrotu i nierfundowaną w Polsce.
Dao, A. T., H. Yamazaki, H. Takamatsu, C. Sugimori, T. Katagiri, H. Maruyama, Y. Zaimoku, K. Maruyama, T. Q. Ly, L. Espinoza, and S. Nakao. 2016. Cyclosporine restores hematopoietic function by compensating for decreased Tregs in patients with pure red cell aplasia and acquired aplastic anemia. <i>Ann. Hematol.</i> 95:771-781.	Ocenie podlegały surogatowe punkty końcowe.
Dufour, C. 2015. Outcome of aplastic anaemia in children. A study by the severe aplastic anaemia and paediatric disease working parties of the European group blood and bone marrow transplant. <i>British Journal of Haematology</i> 169:565-573	Cyklosporynę stosowano z surowicą antytymocytową końską, obecnie nierfundowaną w Polsce. Brak wyn ków oceny skuteczności cyklosporyny.
Elmahdi, S. 2016. Markedly High Plasma Thrombopoietin (TPO) Level is a Predictor of Poor Response to Immunosuppressive Therapy in Children With Acquired Severe Aplastic Anemia. <i>Pediatric Blood and Cancer</i> 63:659-664.	Cyklosporynę stosowano z surowicą antytymocytową końską, obecnie nierfundowaną w Polsce. Brak wyn ków oceny skuteczności cyklosporyny.
Eylem E, Yahya B, Ozlen B, et al. Not all anti-T lymphocyte globulin preparations are suitable for use in aplastic anemia: significantly inferior results with jurkat cell-reactive anti-T lymphocyte globulin in clinical practice. <i>International Journal of Clinical and Experimental Medicine.</i> 2015;8(9):16334-16339.	Brak wyników oceny skuteczności cyklosporyny. W badaniu oceniano schemat ATG Fresenius + cyklosporyna vs ATG Lymphoglobulin + CsS
Fu, R. T., H. M. Xue, B. H. Zhang, J. Wang, S. F. Lin, and C. Chen. 2015. Correlation analysis of severe aplastic anemia immunosuppressive therapy and human leukocyte antigen alleles in pediatric patients. <i>Exp. Ther. Med.</i> 10:2396-2402	Ocenie podlegały surogatowe punkty końcowe.
Garritsen, F. M. 2015. Ten years experience with oral immunosuppressive treatment in adult patients with atopic dermatitis in two academic centres. <i>Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology</i> 29:1905-1912	Publikacja nie ocenia skuteczności cyklosporyny w ocenianym wskazaniu.
Hama, A. 2015. Comparison of long-term outcomes between children with aplastic anemia and refractory cytopenia of childhood who received immunosuppressive therapy with antithymocyte globulin and cyclosporine. <i>Haematologica</i> 100:1426-1433	Cyklosporynę stosowano z surowicą antytymocytową końską, obecnie nierfundowaną w Polsce
Hartung, H. D. 2013. Acquired aplastic anemia in children. <i>Pediatric Clinics of North America</i> 60:1311-1366.	Niesystematyczny przegląd literatury. Przegląd ekspercki.
Inamoto, Y. 2015. Tacrolimus versus Cyclosporine after Hematopoietic Cell Transplantation for Acquired Aplastic Anemia. <i>Biology of Blood and Marrow Transplantation</i> 21:1776-1782	Publikacja nie ocenia skuteczności cyklosporyny w ocenianym wskazaniu. Publikacja dotyczy stosowania cyklosporyny w leczenia po przeszczepie komórek macierzystych (wskazanie rejestracyjne)
Jeong, D. C. 2014. Long-term outcome after immunosuppressive therapy with horse or rabbit antithymocyte globulin and cyclosporine for severe aplastic anemia in children. <i>Haematologica</i> 99:664-671	Brak wyników oceny skuteczności cyklosporyny. Cyklosporynę stosowano w schematach cyklosporyna + surowica antytymocytową królicza vs cyklosporyna + surowica antytymocytową końską.
Li, X. H., C. J. Gao, W. M. Da, Y. B. Cao, Z. H. Wang, L. X. Xu, Y. M. Wu, B. Liu, Z. Y. Liu, B. Yan, S. W. Li, X. L. Yang, X. X. Wu, and Z. C. Han. 2014. Reduced intensity conditioning, combined transplantation of haploidentical hematopoietic stem cells and mesenchymal stem cells in patients with severe aplastic anemia	Publikacja nie ocenia skuteczności cyklosporyny w ocenianym wskazaniu. Cyklosporynę stosowano w profilaktyce GVHD (wskazanie rejestracyjne)
Li, X. H., C. J. Gao, W. M. Da, Y. B. Cao, Z. H. Wang, L. X. Xu, Y. M. Wu, B. Liu, Z. Y. Liu, B. Yan, S. W. Li, X. L. Yang, X. X. Wu, and Z. C. Han. 2014. Reduced intensity conditioning, combined transplantation of haploidentical hematopoietic stem cells and mesenchymal stem cells in patients with severe aplastic anemia. <i>PLoS One</i> 9:e89666	Brak oceny wyn ków skuteczności cyklosporyny w ocenianym wskazaniu. Cyklosporynę stosowano w profilaktyce GVHD po przeszczepieniu komórek macierzystych.
Lin, S. F., H. M. Xue, J. Wang, B. H. Zhang, and C. Chen. 2014. [Comparison between two different dose of r-ATG combined with CsA for treating children with severe aplastic anemia]. <i>Zhongguo Shi Yan Xue Ye Xue Za Zhi</i> 22:1661-1666	Publikacja pełnotekstowa dostępna w języku chińskim.
Liu, L., L. Ding, L. Hao, X. Zhang, X. Li, L. Zhang, Z. Hao, M. Lei, Y. Zhang, and D. Wu. 2015. Efficacy of porcine antihuman lymphocyte immunoglobulin compared to rabbit antithymocyte immunoglobulin as a first-line treatment against acquired severe aplastic anemia. <i>Ann. Hematol.</i> 94:729-737	Brak oceny skuteczności cyklosporyny w ocenianym wskazaniu. Oceniana skuteczność schematów:

Publikacja	Przyczyny wykluczenia
Liu, L., L. Ding, L. Hao, X. Zhang, X. Li, L. Zhang, Z. Hao, M. Lei, Y. Zhang, and D. Wu. 2015. Efficacy of porcine antihuman lymphocyte immunoglobulin compared to rabbit antithymocyte immunoglobulin as a first-line treatment against acquired severe aplastic anemia. <i>Ann. Hematol.</i> 94:729-737	Brak wyników oceny skuteczności cyklosporyny. Cyklosporynę w schemacie cyklosporyna + surowica antytymocytową królicza porównywano ze schematem cyklosporyna + świńska globulina antylimfocytarna. Surowica świńska nie jest obecnie refundowana oraz dopuszczona do obrotu na terenie Polski.
Liu, X., Y. Zou, S. Wang, L. Zhang, W. Yang, J. Zhang, F. Liu, T. Liu, X. Chen, M. Ruan, J. Zhou, X. Cai, B. Qi, L. Chang, W. An, Y. Guo, Y. Chen, and X. Zhu. 2014. [Immunosuppressive therapy using antithymocyte globulin and cyclosporin A with or without human granulocyte colony-stimulating factor in children with acquired severe aplastic anemia]. <i>Zhonghua Er Ke Za Zhi</i> 52:84-89	Publikacja pełnotekstowa dostępna w języku chińskim.
Liu, X., Y. Zou, S. Wang, L. Zhang, W. Yang, J. Zhang, F. Liu, T. Liu, X. Chen, M. Ruan, J. Zhou, X. Cai, B. Qi, L. Chang, W. An, Y. Guo, Y. Chen, and X. Zhu. 2014. [Immunosuppressive therapy using antithymocyte globulin and cyclosporin A with or without human granulocyte colony-stimulating factor in children with acquired severe aplastic anemia]	Publikacja pełnotekstowa dostępna w języku chińskim.
Mahapatra, M. 2015. Epidemiology, Clinico-Haematological Profile and Management of Aplastic Anaemia: AIIMS Experience. <i>The Journal of the Association of Physicians of India</i> 63:30-35	Brak spójnego opisu metodologii. Niejasna metodologia badania.
Malhotra, P., V. Bodh, G. S. Guru Murthy, A. K. Datta, N. Varma, and S. Varma. 2015. Outcomes of immunosuppressant therapy with lower dose of antithymocyte globulin and cyclosporine in aplastic anemia. <i>Hematology</i> 20:239-244	Cyklosporynę stosowano z surowicą antytymocytową końską, obecnie nierefundowaną w Polsce.
Matsuda, Y. 2014. Once-daily oral administration of cyclosporine in a lung transplant patient with a history of renal toxicity of calcineurin inhibitors. <i>Interactive Cardiovascular and Thoracic Surgery</i> 19:171-173	Publikacja pełnotekstowa dostępna w języku chińskim.
Miano, M. and C. Dufour. 2015. The diagnosis and treatment of aplastic anemia: a review. <i>Int. J. Hematol.</i> 101:527-535.	Niesystematyczny przegląd literatury. Przegląd ekspercki Dostępny jedynie abstrakt publikacji.
Nakao, S. 2014. [Recent issues and prospects of the treatment of aplastic anemia]. <i>Rinsho Ketsueki</i> 55:5-11	Publikacja pełnotekstowa dostępna w języku chińskim.
Nakao, S. 2014. [Recent progress in the management of aplastic anemia]. <i>Rinsho Ketsueki</i> 55:1762-1768.	Publikacja pełnotekstowa dostępna w języku chińskim.
Nygaard, M. 2015. Oral cyclosporine A treatment is feasible after myeloablative conditioning in allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. <i>Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics</i> 40:358-361	Brak oceny skuteczności cyklosporyny w ocenianym wskazaniu. Cyklosporynę stosowano w profilaktyce GVHD po allogenicznym przeszczepieniu szpiku (wskazanie rejestracyjne)
Philippe, M. 2015. Model-Based Determination of Effective Blood Concentrations of Cyclosporine for Neutrophil Response in the Treatment of Severe Aplastic Anemia in Children. <i>AAPS Journal</i> 17:1157-1167	Ocenie podlegały surogatowe punkty końcowe.
Rios, O. 2014. Prolonged cyclosporine administration after antithymocyte globulin delays but does not prevent relapse in severe aplastic anemia. <i>American Journal of Hematology</i> 89:571-574.	Publikacja dotyczy skuteczności schematu globulina antylimfocytarną końską + cyklosporyna. Antyglobulina antylimfocytarną końską nie jest obecnie dopuszczona do obrotu na terenie Polski.
Sakaguchi, H., N. Nishio, A. Hama, N. Kawashima, X. Wang, A. Narita, S. Doisaki, Y. Xu, H. Muramatsu, N. Yoshida, Y. Takahashi, K. Kudo, H. Moritake, K. Nakamura, R. Kobayashi, E. Ito, H. Yabe, S. Ohga, A. Ohara, and S. Kojima. 2014. Peripheral blood lymphocyte telomere length as a predictor of response to immunosuppressive therapy in childhood aplastic anemia. <i>Haematologica</i> 99:1312-1316.	Ocenie podlegały surogatowe punkty końcowe.
Scheinberg, P., D. Townsley, B. Dumitriu, P. Scheinberg, B. Weinstein, O. Rios, C. O. Wu, and N. S. Young. 2014. Horse antithymocyte globulin as salvage therapy after rabbit antithymocyte globulin for severe aplastic anemia. <i>Am. J. Hematol.</i> 89:467-469	Publikacja dotyczy skuteczności schematu globulina antylimfocytarną końską + cyklosporyna. Antyglobulina antylimfocytarną końską nie jest obecnie dopuszczona do obrotu na terenie Polski.
Schrezenmeier, H., S. Korper, and B. Hochsmann. 2015. Immunosuppressive therapy for transplant-ineligible aplastic anemia patients. <i>Expert Rev. Hematol.</i> 8:89-99	Niesystematyczny przegląd literatury. Przegląd ekspercki.
Vallejo, C., P. Montesinos, M. Polo, B. Cuevas, M. Morado, A. Rosell, B. Xicoy, J. L. Diez, O. Salamero, A. Cedillo, P. Martinez, and C. Rayon. 2015. Rabbit antithymocyte globulin versus horse antithymocyte globulin for treatment of acquired aplastic anemia: a retrospective analysis. <i>Ann. Hematol.</i> 94:947-954	Brak wyników oceny skuteczności cyklosporyny. Cyklosporynę stosowano w schematach cyklosporyna + surowica antytymocytową królicza vs cyklosporyna + surowica antytymocytową końską.

Publikacja	Przyczyny wykluczenia
Visconte V, Lindsley RC, Berlyne D. Aplastic Anemia & MDS International Foundation (AA&MDSIF): Bone Marrow Failure Disease Scientific Symposium 2014 Leuk Res. 2015 Jan;39(1):110-3. doi: 10.1016/j.leukres.2014.11.008. Epub 2014 Nov 16.	Raport ze spotkania eksperckiego. Niesystematyczny przegląd literatury.
Wang, H. 2014. Granulocyte transfusion combined with granulocyte colony stimulating factor in severe infection patients with severe aplastic anemia: A single center experience from China. PLoS One 9:no	Brak oceny wyników skuteczności cyklosporyny w ocenianym wskazaniu
Wang, M., X. Li, J. Shi, Y. Shao, M. Ge, J. Huang, Z. Huang, J. Zhang, N. Nie, and Y. Zheng. 2015. Outcome of a novel immunosuppressive strategy of cyclosporine, lewamisole and danazol for severe aplastic anemia. Int. J. Hematol. 102:149-156.	Cyklosporynę stosowano w schemacie z lewamisolem i danazolem. Lewamisol nie jest obecnie dopuszczony do obrotu jako produkt leczniczy dla ludzi w Polsce.
Wei, J., Z. Huang, J. Guo, Y. Zhang, C. Wang, X. Zhu, and Y. Zhang. 2015. Porcine antilymphocyte globulin (p-ALG) plus cyclosporine A (CsA) treatment in acquired severe aplastic anemia: a retrospective multicenter analysis. Ann. Hematol. 94:955-962	Cyklosporynę stosowano z surowicą antylimfocytarną świńską, obecnie niedopuszczoną do obrotu i nierfundowaną w Polsce.
Xie X, Shi W, Zhou X, Shao Y, Qiao X, Comparison of Rabbit Antithymocyte Globulin (R-ATG) and Jurkat Cell-Reactive Anti-T Lymphocyte Globulin (ATG-F) as a First-line Treatment for Children with Aplastic Anemia, Experimental Hematology (2014)	Brak wyników oceny skuteczności cyklosporyny. W badaniu oceniano schemat ATG Fresenius + cyklosporyna vs ATG Lymphoglobulin + CyS
Xie, X. T., W. He, W. Shi, X. X. Zhou, and X. H. Qiao. 2016. [Comparison of two types of antithymocyte globulin in the treatment of children with aplastic anemia]. Zhonghua Er Ke Za Zhi 54:294-298.	Publikacja pełnotekstowa dostępna w języku chińskim.
Yagasaki, H. 2014. Immunosuppressive therapy with horse anti-thymocyte globulin and cyclosporine as treatment for fulminant aplastic anemia in children. Annals of Hematology 93:747-752.	Cyklosporynę stosowano z surowicą antytymocytową końską, obecnie nierfundowaną w Polsce
Zhang, J., X. Li, Y. Shao, J. Shi, M. Ge, Z. Huang, N. Nie, J. Huang, and Y. Zheng. 2014. [Salvage therapy for severe aplastic anemia after allogeneic hematopoietic cell transplant]. Zhonghua Xue Ye Xue Za Zhi 35:414-418.	Publikacja pełnotekstowa dostępna w języku chińskim.
Zhang, Y., X. D. Liu, X. P. He, J. X. Lou, Z. Guo, and H. R. Chen. 2014. [Retrospective analysis of therapeutic efficacy of haploidentical allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for severe aplastic anemia]. Zhongguo Shi Yan Xue Ye Xue Za Zhi 22:1354-1358	Publikacja pełnotekstowa dostępna w języku chińskim.
Zhu, X., J. Guan, J. Xu, J. Wei, L. Jiang, J. Yin, L. Zhao, and Y. Zhang. 2014. Pilot study using tacrolimus rather than cyclosporine plus antithymocyte globulin as an immunosuppressive therapy regimen option for severe aplastic anemia in adults. Blood Cells Mol. Dis. 53:157-160	Brak wyników oceny skuteczności cyklosporyny. Cyklosporynę stosowano w schematach cyklosporyna + surowica antytymocytowa królicza vs cyklosporyna + surowica antytymocytowa królicza + takrolimus
<b>Białaczka z dużych granularnych limfocytów T</b>	
Adamkovich, N., M. Kispal, L. Krenacs, E. Bagdi, and Z. Borbenyi. 2014. [Large granular lymphocytic leukemia. A rare disease with personalized treatment options]. Orv. Hetil. 155:414-419.	Publikacja pełnotekstowa dostępna w języku węgierskim.
Ghrenassia, E. 2014. The spectrum of chronic CD8+ T-cell expansions: clinical features in 14 patients. PloS one 9:e91505	Brak wyników dotyczących skuteczności cyklosporyny w ocenianym wskazaniu.
Kataria, A. 2014. Large granular lymphocytic leukemia presenting late after solid organ transplantation: A case series of four patients and review of the literature. Transplantation Proceedings 46:3278-3281.	Brak wyników dotyczących skuteczności cyklosporyny w ocenianym wskazaniu.
Lazaro, E. 2015. Management of neutropenia in patients with rheumatoid arthritis. Joint Bone Spine 82:235-239.	Brak wyników dotyczących skuteczności cyklosporyny w ocenianym wskazaniu.
Leblanc, F. R. 2015. Large granular lymphocyte leukemia: Clinical background, molecular pathogenesis and treatment. Expert Opinion on Orphan Drugs 3:859-867	Niesystematyczny przegląd literatury. Przegląd ekspercki
Ma, E. S. K. 2014. Large granular lymphocytic leukemia of gamma-delta T cells: Cytogenetics and fluorescence in situ hybridization study. Annals of Hematology 93:1247-1250	Brak wyników dotyczących skuteczności cyklosporyny w ocenianym wskazaniu.
Tabata, R. 2014. Distinct effect of cyclophosphamide and cyclosporine on pure red cell aplasia associated with T-cell large granular lymphocyte leukemia. International Immunopharmacology 23:391-394	Publikacja włączona do przeglądu dotyczącego PRCA.
Thomas P. Loughran, Jr, Lynette Zickl, Thomas L. Olson, Victoria Wang, Dan Zhang Hanna L.M. Rajala, Zainul Hasanali, John M. Bennett, Hillard M. Lazarus, Mark R. Litzow, Andrew M. Evens, Satu Mustjoki, and Martin S. Tallman, Immunosuppressive Therapy of LGL Leukemia: Prospective Multicenter Phase II Study by the Eastern Cooperative Oncology Group (E5998) Leukemia. 2015 Apr; 29(4): 886-894.	Brak wyników dotyczących skuteczności cyklosporyny. Ocena dotyczyła metotreksat lub cyklofosfamid.

Publikacja	Przyczyny wykluczenia
Wei, Q. 2014. T-cell prolymphocytic leukemia in a 63-year-old female with a pre-existing T-cell large granular lymphocytic leukemia: Metachronous T-cell leukemias with discordant subset restrictions (CD4 versus CD8) and distinct clonal identities. 210 (12) (pp 1100-1105), 2014 Date of Publication:01.	Brak wyników dotyczących skuteczności cyklosporyny.
<b>Małopłytkowość</b>	
Al-Nouri, Z. L. 2015. Drug-induced thrombotic microangiopathy: A systematic review of published reports. Blood 125:616-618	Brak wyników dotyczących skuteczności cyklosporyny w ocenianym wskazaniu.
Brown, G. E., H. M. Babiker, C. L. Cantu, A. M. Yeager, and R. Krishnadasan. 2014. "Almost bleeding to death": the conundrum of acquired amegakaryocytic thrombocytopenia. Case Rep. Hematol. 2014:806541.	Cyklosporynę stosowano z surowicą antytymocytową końską, obecnie nierefundowaną w Polsce
Choi, P. Y. 2015. A novel triple therapy for ITP using high-dose dexamethasone, low-dose rituximab, and cyclosporine (TT4). Blood 126:500-503.	W badaniu oceniano skuteczność schematu cyklosporyna + deksametazon + rytuksymab. Rytuksymab nie jest obecnie refundowany w leczeniu małopłytkowości odpornej na leczenie.
Cibrik, D. 2013. Randomized trial of everolimus-facilitated calcineurin inhibitor minimization over 24 months in renal transplantation. Transplantation 95:933-942.	Brak oceny wyników skuteczności cyklosporyny w ocenianym wskazaniu.
Del Vecchio, G. C. 2014. Chronic immune thrombocytopenia in childhood. Blood Coagulation and Fibrinolysis 25:297-299.	Niesystematyczny przegląd literatury. Przegląd ekspercki.
Jiang, B., T. Li, L. Guo, H. Shen, S. Ye, and S. Chen. 2015. Efficacy and Safety of Rituximab in Systemic Lupus Erythematosus and Sjogren Syndrome Patients With Refractory Thrombocytopenia: A Retrospective Study of 21 Cases.	Publikacja nie ocenia skuteczności cyklosporyny.
Lauro, A., M. Stanzani, C. Finelli, C. Zanfi, M. C. Morelli, E. Pasqualini, A. Dazzi, M. Ravaioli, S. M. Di, V. Giudice, L. Pironi, and A. D. Pinna. 2014. Alemtuzumab plus cyclosporine treatment of the autoimmune hemolytic anemia in an adult bowel transplant. Case Rep. Transplant 2014:262953.	Brak oceny wyników skuteczności cyklosporyny w ocenianym wskazaniu. Alemtuzumab nie jest obecnie refundowany w Polsce w ocenianym wskazaniu.
Levy, G. 2014. Refine: A randomized trial comparing cyclosporine and tacrolimus on fibrosis after liver transplantation for hepatitis C. American Journal of Transplantation 14:635-646.	Brak oceny wyników skuteczności cyklosporyny w ocenianym wskazaniu.
Li, J. 2013. Effects of rapamycin combined with low dose prednisone in patients with chronic immune thrombocytopenia. Clinical & developmental immunology 2013:2013.	W badaniu oceniano skuteczność schematu cyklosporyna + prednizolon vs rapamycyna. Rapamycyna nie jest obecnie refundowana w leczeniu małopłytkowości odpornej na leczenie.
Lokare, A. 2014. Reduced intensity allogeneic stem cell transplant for treatment of blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm. Hematology Reports 6:4-6.	Brak oceny wyników skuteczności cyklosporyny w ocenianym wskazaniu.
Ni, J. 2015. Analysis of epidemiological and clinical features of 1160 adult patients with immune thrombocytopenia. Journal of Medical Imaging and Health Informatics 5:800-806.	Brak oceny wyników skuteczności cyklosporyny.
Odek C, et al. Cyclosporine-associated thrombotic microangiopathy and thrombocytopenia- associated multiple organ failure: A case successfully treated with therapeutic plasma exchange. Journal of Pediatric Hematology/Oncology 36: e88-e90, No. 2, Mar 2014 - Turkey	Brak oceny wyników skuteczności cyklosporyny w ocenianym wskazaniu.
Perdomo, J. 2016. Role of romiplostim in splenectomized and nonsplenectomized patients with immune thrombocytopenia. ImmunoTargets and Therapy 5:2016.	Niesystematyczny przegląd literatury. Brak informacji dotyczących cyklosporyny.
Sakai, K., T. Maeda, A. Kuriyama, N. Shimada, K. Notohara, and Y. Ueda. 2016. TAFRO syndrome successfully treated with tocilizumab: A case report and systematic review. Mod. Rheumatol. 1-6.	Brak oceny wyników skuteczności cyklosporyny w ocenianym wskazaniu. Publikacja dotyczy zespołu TAFRO.
Su, L. 2014. Everolimus-based calcineurin-inhibitor sparing regimens for kidney transplant recipients: A systematic review and meta-analysis. International Urology and Nephrology 46:2035-2044	Brak wyników dotyczących skuteczności cyklosporyny w ocenianym wskazaniu.
Weide, R. 2016. Outpatient management of patients with immune thrombocytopenia (ITP) by hematologists 1995-2014. Oncology Research and Treatment 39:41-44.	Brak oceny wyników skuteczności cyklosporyny.
Xie, X., Y. Jiang, X. Lai, S. Xiang, Z. Shou, and J. Chen. 2015. mTOR inhibitor versus mycophenolic acid as the primary immunosuppression regime combined with calcineurin inhibitor for kidney transplant recipients: a meta-analysis. BMC Nephrol. 16:91	Brak wyników dotyczących skuteczności cyklosporyny w ocenianym wskazaniu.
Yamaga, Y. 2016. Successful treatment with cyclosporin a in Tocilizumab-resistant TAFRO syndrome. Internal Medicine 55:185-190.	Brak oceny wyników skuteczności cyklosporyny w ocenianym wskazaniu. Publikacja dotyczy zespołu TAFRO.
<b>Wybiórcza aplazja układu czerwokrwińkowego</b>	
Chow JK, Chan TK. Low-dose subcutaneous alemtuzumab is a safe and effective treatment for chronic acquired pure red cell aplasia. Hong Kong Med J. 2013 Dec;19(6):549-52.	Badanie ukierunkowane na ocenę skuteczności alemtuzumabu.

Publikacja	Przyczyny wykluczenia
Dao, A. T., H. Yamazaki, H. Takamatsu, C. Sugimori, T. Katagiri, H. Maruyama, Y. Zaimoku, K. Maruyama, T. Q. Ly, L. Espinoza, and S. Nakao. 2016. Cyclosporine restores hematopoietic function by compensating for decreased Tregs in patients with pure red cell aplasia and acquired aplastic anemia. <i>Ann. Hematol.</i> 95:771-781	Ocenie podlegały surogatowe punkty końcowe.
Dharmshaktu, P., N. Gupta, and D. K. Dhanwal. 2013. Successful treatment of acquired pure red cell aplasia with oral corticosteroids in a patient with B-cell CLL. <i>BMJ Case Rep.</i> 2013.	Brak wyników dotyczących skuteczności cyklosporyny w ocenianym wskazaniu.
Ghrenassia, E. 2014. The spectrum of chronic CD8+ T-cell expansions: clinical features in 14 patients. <i>PLoS one</i> 9:e91505	Brak wyników dotyczących skuteczności cyklosporyny w ocenianym wskazaniu.
Ishii, K. 2015. Anemia of Central Origin. <i>Seminars in Hematology</i> 52:321-338.	Brak wyników dotyczących skuteczności cyklosporyny w ocenianym wskazaniu. Przegląd dotyczący diagnostyki.
Kawakami, T., I. Ishida, R. Yoshimura, T. Sugawara, H. Oura, and Y. Miyairi. 2015. [Thymoma Associated with Pure Red Cell Aplasia Treated with Cyclosporin as Remission-induction Therapy before Thymectomy]. <i>Kyobu Geka</i> 68:416-419	Publikacja pełnotekstowa dostępna w języku chińskim.
Koyama RV, Silva LF, Henriques VB, Tran C, Yoshikawa GT. Pure red cell aplasia associated with systemic lupus erythematosus. <i>Acta Reumatol Port.</i> 2014 Jul-Sep;39(3):265-8.	Brak wyników dotyczących skuteczności cyklosporyny.
Lauro, A., M. Stanzani, C. Finelli, C. Zanfi, M. C. Morelli, E. Pasqualini, A. Dazzi, M. Ravaioli, S. M. Di, V. Giudice, L. Pironi, and A. D. Pinna. 2014. Alemtuzumab plus cyclosporine treatment of the autoimmune hemolytic anemia in an adult bowel transplant. <i>Case Rep. Transplant</i> 2014:262953.	Cyklosporynę stosowano schemacie z alemtuzumabem. Alemtuzumab nie jest obecnie refundowany w Polsce w ocenianym wskazaniu.
Menon, M. C. 2013. Maintenance immunosuppression in renal transplantation. <i>Current Opinion in Pharmacology</i> 13:662-671.	Brak wyników dotyczących skuteczności cyklosporyny w ocenianym wskazaniu.
Mo, L. 2015. Increased dosage of cyclosporine induces myopathy with increased serum creatine kinase in an elderly patient on chronic statin therapy. <i>Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics</i> 40:245-248.	Brak wyników dotyczących skuteczności cyklosporyny w ocenianym wskazaniu.
Tandra, P. 2013. Autoimmune cytopenias in chronic lymphocytic leukemia, facts and myths. <i>Mediterranean Journal of Hematology and Infectious Diseases</i> 5:no	Brak wyników dotyczących skuteczności cyklosporyny w ocenianym wskazaniu.
<b>Zespół aktywacji makrofagów</b>	
Ashraf, M. 2014. Macrophage activation syndrome. <i>Journal, Indian Academy of Clinical Medicine</i> 15:232-233.	Brak dostępu do publikacji pełnotekstowej
Barut, K. 2015. A case of systemic juvenile idiopathic arthritis with pulmonary hemosiderosis secondary to recurrent macrophage activation syndrome or a new autoinflammatory syndrome? <i>Pediatric Rheumatology</i> 13:	Cyklosporynę stosowano w schemacie z anakinrą, która nie jest obecnie refundowana w Polsce w ocenianym wskazaniu.
Demirkol, D. 2014. Management of the critically ill child with the sepsis/hemophagocytic lymphohistiocytosis/macrophage activation syndrome overlap syndrome. <i>Journal of Pediatric Intensive Care</i> 3:243-254.	Brak dostępu do publikacji pełnotekstowej.
Gomezano NW, Otsuzi CI, Barros DL, da Silva MA, Pereira RM, Campos LM, Borba EF, Bonfá E, Silva CA. Macrophage activation syndrome: A severe and frequent manifestation of acute pancreatitis in 362 childhood-onset compared to 1830 adult-onset systemic lupus erythematosus patients. <i>Semin Arthritis Rheum.</i> 2015 Nov 5. pii: S0049-0172(15)	Brak wyników dotyczących skuteczności cyklosporyny.
Higel, L., C. Froehlich, M. P. Pages, D. Dupont, S. Collardeau-Frachon, F. Djoud, P. Cochat, and A. Belot. 2015. [Macrophage activation syndrome and autoimmunity due to visceral leishmaniasis]. <i>Arch. Pediatr.</i> 22:397-400	Publikacja pełnotekstowa dostępna w języku francuskim.
Kerin, V. 2014. Macrophage activation syndrome as a complication of systemic juvenile idiopathic arthritis - Case report. <i>Zdravniski Vestnik</i> 83:351-357	Artykuł pełnotekstowy dostępny w języku słoweńskim.
Minoia, F. 2015. Dissecting the heterogeneity of macrophage activation syndrome complicating systemic juvenile idiopathic arthritis. <i>Journal of Rheumatology</i> 42:994-1001.	Brak wyników dotyczących skuteczności cyklosporyny.
Miyazono, A. 2014. Successful remission induced by plasma exchange combined with leukocytapheresis against refractory systemic juvenile idiopathic arthritis. <i>European journal of pediatrics</i> 173:1557-1560	Cyklosporynę stosowano w podaniu parenteralnym.
Schulert GS, Grom AA. Macrophage Activation Syndrome and cytokine directed therapies. <i>Best practice &amp; research Clinical rheumatology.</i> 2014;28(2):277-292.	Ekspercki przegląd literatury. Brak opisu metodologii.
Schulert, G. S. and A. A. Grom. 2015. Pathogenesis of macrophage activation syndrome and potential for cytokine- directed therapies. <i>Annu. Rev. Med.</i> 66:145-159.	Ekspercki przegląd literatury. Brak opisu metodologii.
Sen, E. S. 2016. Macrophage Activation Syndrome. <i>Indian Journal of Pediatrics</i> 83:248-253.	Niesystematyczny przegląd literatury. Przegląd ekspercki. Brak opisu metodologii.
Stoll, M. L. 2014. Treatment of juvenile idiopathic arthritis: a revolution in care. <i>Pediatric rheumatology online journal</i> 12:2014.	Niesystematyczny przegląd literatury. Przegląd ekspercki. Brak opisu metodologii.

Publikacja	Przyczyny wykluczenia
Woerner, A. 2015. Complications of systemic juvenile idiopathic arthritis: Risk factors and management recommendations. <i>Expert Review of Clinical Immunology</i> 11:575-588.	Niesystematyczny przegląd literatury. Przegląd ekspercki.
<b>Zespół hemofagocytowy</b>	
Al, A. O. 5083. Alternative therapy for epstein-barr virus related hemophagocytic lymphohistiocytosis. <i>Case Reports in Oncological Medicine</i> 2015:508387.	Brak wyników dotyczących skuteczności cyklosporyny w ocenianym wskazaniu.
Campo, M. 2015. Hemophagocytic Lymphohistiocytosis in Adults. <i>Hematology/Oncology Clinics of North America</i> 29:915-925	Niesystematyczny przegląd literatury. Artykuł poglądowy.
Entezari, V. 2015. Hemophagocytic lymphohistiocytosis secondary to localized large B-cell lymphoma in a patient with history of knee arthroplasty. <i>Leukemia and Lymphoma</i> 56:1521-1523.	Cyklosporynę stosowano w podaniu dożylnym.
Fukazawa, M., T. Hoshina, E. Nanishi, H. Nishio, T. Doi, S. Ohga, and T. Hara. 2013. Neonatal hemophagocytic lymphohistiocytosis associated with a vertical transmission of coxsackievirus B1. <i>J. Infect. Chemother.</i> 19:1210-1213	Brak wyników dotyczących skuteczności cyklosporyny w ocenianym wskazaniu.
George, M. R. 2014. Hemophagocytic lymphohistiocytosis: Review of etiologies and management. <i>Journal of Blood Medicine</i> 5:12	Niesystematyczny przegląd literatury. Przegląd ekspercki,
Horneff, G. 2013. Macrophage activation syndrome as the initial manifestation of tumour necrosis factor receptor 1-associated periodic syndrome (TRAPS). <i>Clinical and Experimental Rheumatology</i> 31:S99-S102	Brak dostępu do publikacji pełnotekstowej
Janka, G. E. 2014. Hemophagocytic syndromes - An update. <i>Blood Reviews</i> 28:135-142.	Niesystematyczny przegląd literatury. Przegląd ekspercki,
Jeylan El Mansoury, Joyce N. Mbekeani Hypertrichosis in a patient with hemophagocytic lymphohistiocytosis <i>International Journal of Pediatrics and Adolescent Medicine</i> , Volume 2, Issue 2, June 2015, Pages 96-97	Opis przypadku. Cyklosporynę stosowano w postaci dożylniej.
Klein, S., C. Schmidt, R. P. La, M. Pletz, S. Harz, O. Dirsch, M. Fritzenwanger, and A. Stallmach. 2014. Fulminant gastrointestinal bleeding caused by EBV-triggered hemophagocytic lymphohistiocytosis: report of a case. <i>Z. Gastroenterol.</i> 52:354-359	Brak dostępu do publikacji pełnotekstowej
Krishnamoorthy, T. L. 2016. Longterm corticosteroid use after liver transplantation for autoimmune hepatitis is safe and associated with a lower incidence of recurrent disease. <i>Liver Transplantation</i> 22:34-41.	Brak wyników dotyczących skuteczności cyklosporyny w ocenianym wskazaniu.
Li J, Wang Q, Zheng W, et al. Hemophagocytic Lymphohistiocytosis: Clinical Analysis of 103 Adult Patients. <i>Medicine</i> . 2014;93(2):100-105.	Brak wyników dotyczących skuteczności cyklosporyny w ocenianym wskazaniu.
Management of the critically ill child with the sepsis/hemophagocytic lymphohistiocytosis/macrophage activation syndrome overlap syndrome.	Brak dostępu do publikacji pełnotekstowej
Marsh, R. A. 2013. Salvage therapy of refractory hemophagocytic lymphohistiocytosis with alemtuzumab. <i>Pediatric Blood and Cancer</i> 60:101-109.	Publikacja nie ocenia skuteczności cyklosporyny w ocenianych wskazaniach.
Merelli, M., L. Quartuccio, M. Bassetti, D. Pecori, S. Gandolfo, C. Avellini, and V. S. De. 2015. Efficacy of intravenous cyclosporine in a case of cytophagic histiocytic panniculitis complicated by haemophagocytic syndrome after visceral leishmania infection. <i>Clin. Exp. Rheumatol.</i> 33:906-909	Brak dostępu do publikacji pełnotekstowej
Nagamoto, E., A. Fujisawa, Y. Yoshino, K. Yoshitsugu, M. Odo, H. Watanabe, T. Igata, and H. Noguchi. 2014. Case of Paecilomyces lilacinus infection occurring in necrotizing fasciitis-associated skin ulcers on the face and surrounding a tracheotomy stoma. <i>Med. Mycol. J.</i> 55:E21-E27	Brak wyników dotyczących skuteczności cyklosporyny w ocenianym wskazaniu.
Oto, M., K. Yoshitsugu, S. Uneda, M. Nagamine, and M. Yoshida. 2015. Prognostic Factors and Outcomes of Adult-Onset Hemophagocytic Lymphohistiocytosis: A Retrospective Analysis of 34 Cases. <i>Hematol. Rep.</i> 7:5841.	Cyklosporynę stosowano u mniej niż 50%.
Otrock, Z. K. 2015. Clinical characteristics, prognostic factors, and outcomes of adult patients with hemophagocytic lymphohistiocytosis. <i>American Journal of Hematology</i> 90:220-224.	Brak wyników oceny skuteczności cyklosporyny.
Reddy, V. V. 2014. Soluble CD25 in serum: A potential marker for subclinical macrophage activation syndrome in patients with active systemic onset juvenile idiopathic arthritis. <i>International Journal of Rheumatic Diseases</i> 17:261-267	Brak oceny skuteczności cyklosporyny. Ocenie podlegały surogatowe punkty końcowe.
Roe, C. 2015. Hemophagocytic Lymphohistiocytosis in Malignant Hematology: Uncommon but Should Not Be Forgotten? <i>Clinical Lymphoma, Myeloma and Leukemia</i> 15:S147-S150.	Brak oceny skuteczności cyklosporyny.
Serrao, T., A. Dias, P. Nunes, and A. Figueiredo. 2015. An uncommon presentation of EBV-driven HLH. Primary or secondary? An ongoing dilemma. <i>BMJ Case Rep.</i> 2015	Brak dostępu do publikacji pełnotekstowej
Takahashi, H., H. Tsuboi, I. Kurata, H. Takahashi, S. Inoue, H. Ebe, M. Yokosawa, S. Hagiwara, T. Hirota, H. Asashima, S. Kaneko, H. Kawaguchi, Y. Kurashima, H. Miki, N. Umeda, Y. Kondo, H. Ogishima, T. Suzuki, I. Matsumoto, and T. Sumida. 2015. Predictors of the response to treatment in acute lupus hemophagocytic syndrome. <i>Lupus</i> 24:659-668.	Oceniano surogatowe punkty końcowe.



Publikacja	Przyczyny wykluczenia
Visentin, S., C. A. Baudesson de, M. Loosveld, H. Chambost, and V. Barlogis. 2013. [Infantile visceral leishmaniasis, an etiology of easily curable hemophagocytic lymphohistiocytosis syndrome]. Arch. Pediatr.	Publikacja pełnotekstowa dostępna w języku francuskim.
Voskoboinik, I., K. Thia, and J. A. Trapani. 2014. Familial haemophagocytic lymphohistiocytosis: Australian experience and perspectives. Intern. Med. J. 44:826-827.	Niesystematyczny przegląd literatury. Artykuł poglądowy.
Wang, Yini et al. "Multicenter Study of Combination DEP Regimen as a Salvage Therapy for Adult Refractory Hemophagocytic Lymphohistiocytosis." Blood 126.19 (2015): 2186–2192. PMC. Web. 28 Apr. 2016.	Brak oceny skuteczności cyklosporyny. Ocenie podlegał schemat: dokсорubicyna + etopozyd + metyloprednizolon.
<b>MDS</b>	
AM Aalbers et al., The clinical relevance of minor paroxysmal nocturnal hemoglobinuria clones in refractory cytopenia of childhood: a prospective study by EWOG-MDS, Leukemia (2014) 28, 189–192;	Ocenie podlegały surogatowe punkty końcowe
An, W. B., P. H. Zhang, Y. Y. Ren, Y. Guo, S. C. Wang, X. J. Chen, W. Y. Yang, L. X. Chang, and X. F. Zhu. 2015. [Clinical features of childhood refractory cytopenia]. Zhongguo Dang. Dai Er Ke Za Zhi 17:15-21	Artykuł pełnotekstowy dostępny w języku chińskim.
Bagg, A. 2013. Immunosuppressive repressive and immunomodulatory therapy-associated lymphoproliferative disorders. Seminars in Diagnostic Pathology 30:102-112.	Niesystematyczny przegląd literatury. Artykuł poglądowy.
Castagna, L. 2016. Tacrolimus compared with cyclosporine A after haploidentical T-cell replete transplantation with post-infusion cyclophosphamide. Bone Marrow Transplantation 51:462-465	Publikacja nie ocenia skuteczności cyklosporyny w ocenianym wskazaniu. Publikacja dotyczy stosowania cyklosporyny w leczeniu po przeszczepieniu szpiku (wskazanie rejestracyjne)
Christopeit, M. 2013. Cyclosporine area under the curve after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation is an indicator of Epstein-Barr virus DNAemia. Leukemia and Lymphoma 54:133-137	Publikacja nie ocenia skuteczności cyklosporyny w ocenianym wskazaniu.
Deeg, H. J. 2013. Hematopoietic stem cell transplantation for older patients with myelodysplastic syndromes. JNCCN Journal of the National Comprehensive Cancer Network 11:1227-1233	Brak wyników dotyczących skuteczności cyklosporyny w ocenianym wskazaniu.
Favi, E. 2013. Tacrolimus plus mycophenolate mofetil vs. cyclosporine plus everolimus in deceased donor kidney transplant recipients: three-yr results of a single-center prospective clinical trial. Clinical Transplantation 27:E359-E367.	Publikacja nie ocenia skuteczności cyklosporyny w ocenianym wskazaniu.
Gangat, N. 2016. Myelodysplastic syndromes: Contemporary review and how we treat. American Journal of Hematology 91:76-89.	Niesystematyczny przegląd literatury. Artykuł poglądowy.
Garcia-Manero G. Myelodysplastic syndromes: 2014 update on diagnosis, risk-stratification, and management. Am J Hematol. 2014 Jan;89(1):97-108. doi: 10.1002/ajh.23642.	Niesystematyczny przegląd literatury. Przegląd ekspercki.
Garcia-Manero, G. 2014. A phase 2, randomized, double-blind, multicenter study comparing siltuximab plus best supportive care (BSC) with placebo plus BSC in anemic patients with International Prognostic Scoring System low- or intermediate-1-risk myelodysplastic syndrome.	Brak oceny skuteczności cyklosporyny w ocenianym wskazaniu.
Gardner LA, Klawitter J, Gregory MA, et al. Inhibition of calcineurin combined with dasatin b has direct and indirect anti-leukemia effects against BCR-ABL1+ leukemia. American journal of hematology. 2014;89(9):896-903. doi:10.1002/ajh.23776.	Badanie na modelu zwierzęcym.
Giannouli, S. 2014. A comprehensive review of myelodysplastic syndrome patients with autoimmune diseases. Expert Review of Clinical Immunology 10:1679-1688.	Niesystematyczny przegląd literatury. Przegląd ekspercki.
Guieze, R. 2016. Management of Myelodysplastic Syndrome Relapsing after Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation: A Study by the French Society of Bone Marrow Transplantation and Cell Therapies. Biology of Blood and Marrow Transplantation 22:240-247.	Brak oceny skuteczności cyklosporyny w ocenianym wskazaniu.
Hama, A. 2015. Comparison of long-term outcomes between children with aplastic anemia and refractory cytopenia of childhood who received immunosuppressive therapy with antithymocyte globulin and cyclosporine. Haematologica 100:1426-1433	Cyklosporynę stosowano z surowicą antytymocytową końską, obecnie nier refundowaną w Polsce
Kim, Y. 2014. Multicenter study evaluating the impact of hypomethylating agents as bridging therapy to hematopoietic stem cell transplantation in myelodysplastic syndromes. International Journal of Hematology 99:635-643.	Publikacja nie ocenia skuteczności cyklosporyny w ocenianym wskazaniu. Oceniano azacytydynę oraz decytabinę .
Kook, M.-H. 2014. Successful treatment of myelodysplastic syndrome and behcet colitis after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. Korean Journal of Internal Medicine 29:123-125	Publikacja nie ocenia skuteczności cyklosporyny w ocenianym wskazaniu. Publikacja dotyczy stosowania cyklosporyny w leczeniu GVHD po przeszczepieniu komórek macierzystych szp ku (wskazanie rejestracyjne)

Publikacja	Przyczyny wykluczenia
Li, X. 2015. Cyclosporine combined with levamisole for lower-risk myelodysplastic syndromes. <i>Acta Haematologica</i> 134:138-145	Cyklosporynę stosowano w schemacie z lewamizolem i danazolem. Lewamizol nie jest obecnie dopuszczony do obrotu jako produkt leczniczy dla ludzi w Polsce.
Mittelman, M. and H. S. Oster. 2015. <i>Lessive Therapy in Myelodysplastic Syndromes Is Still Alive</i> . <i>Acta Haematol.</i> 134:135-137	Niesystematyczny przegląd literatury. Przegląd ekspercki.
Nygaard, M. 2015. Oral cyclosporine A treatment is feasible after myeloablative conditioning in allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. <i>Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics</i> 40:358-361.	Brak oceny skuteczności klinicznej lub praktycznej cyklosporyny w ocenianym wskazaniu pozarejestacyjnym.
Ozcan, M. A. 2013. Review of therapeutic options and the management of patients with myelodysplastic syndromes. <i>Expert Review of Hematology</i> 6:165-189.	Niesystematyczny przegląd literatury. Przegląd ekspercki
Serio, B., A. Risitano, V. Giudice, N. Montuori, and C. Selleri. 2014. Immunological derangement in hypocellular myelodysplastic syndromes. <i>Transl. Med. UniSa.</i> 8:31-42	Niesystematyczny przegląd literatury. Przegląd ekspercki. Nie przedstawiono informacji na temat metodologii.
Wang, J., T. Qin, Z. Xu, Y. Zhang, H. Zhang, L. Fang, L. Pan, N. Hu, S. Qu, B. Li, and Z. Xiao. 2015. [Long- term outcome of thalidomide and cyclosporine in patients with IPSS low/intermediate- 1 myelodysplastic syndromes]. <i>Zhonghua Xue Ye Xue Za Zhi</i> 36:942-946	Artykuł pełnotekstowy dostępny w języku chińskim.
Wang, L., H. Liu, L. Geng, B. Tang, C. Zheng, X. Wang, K. Ding, G. Sun, and Z. Sun. 2015. [Efficacy analysis of unrelated cord blood transplantation for 58 acute myelogenous leukemia patients]. <i>Zhonghua Xue Ye Xue Za Zhi</i> 36:637-641.	Artykuł pełnotekstowy dostępny w języku chińskim.
Wang, Y., Q. Wang, X. Zhan, J. Hu, and X. Wei. 2014. [Efficacy analysis of cyclosporine in treatment of trisomy 8 myelodysplastic syndrome]. <i>Zhonghua Xue Ye Xue Za Zhi</i> 35:61-62.	Artykuł pełnotekstowy dostępny w języku chińskim.
Xue, L. 2014. Population pharmacokinetics and individualized dosage prediction of cyclosporine in allogeneic hematopoietic stem cell transplant patients. <i>The American journal of the medical sciences</i> 348:448-454.	Publikacja nie ocenia skuteczności klinicznej lub praktycznej cyklosporyny.
Xue, L. 2014. Population pharmacokinetics and individualized dosage prediction of cyclosporine in allogeneic hematopoietic stem cell transplant patients. <i>The American journal of the medical sciences</i> 348:448-454.	Publikacja nie ocenia skuteczności cyklosporyny w ocenianym wskazaniu. Publikacja dotyczy leczenia po allogenicznym przeszczepu szpiku (wskazanie rejestracyjne)
Yoshimi, Ayami et al. "Comparison of Horse and Rabbit Antithymocyte Globulin in Immunosuppressive Therapy for Refractory Cytopenia of Childhood." <i>Haematologica</i> 99.4 (2014): 656–663.	Brak wyników oceny skuteczności cyklosporyny. Cyklosporynę stosowano w schematach cyklosporyna + surowica antytymocytową królicza vs cyklosporyna + surowica antytymocytową końską.
Zamora-Perez, E. and X. Lopez-Karpovitch. 2015. [Hematologic response predictor factors in adults with myelodysplastic syndromes (SMD) treated with cyclosporin A (CSA)]. <i>Gac. Med. Mex.</i> 151:345-353	Artykuł pełnotekstowy dostępny w języku chińskim.
Zeidan, A. M. 2013. Current therapy of myelodysplastic syndromes. <i>Blood Reviews</i> 27:243-259	Niesystematyczny przegląd literatury. Przegląd ekspercki.
<b>Transplantacje</b>	
Alkhawajah, N. M. 2015. Treatment of Myasthenia Gravis in the Aged. <i>Drugs and Aging</i> 32:689-697.	Publikacja nie ocenia skuteczności cyklosporyny w ocenianych wskazaniach pozarejestacyjnych.
Balasubramaniam, S. C. 2015. Ocular graft-versus-host disease: A review. <i>Eye and Contact Lens</i> 41:256-261.	Brak dostępu do pełnego tekstu publikacji.
Banteka, M., M. O'Gallagher, C. Bunce, F. Larkin, S. Tuft, and N. A. Dahlmann. 2015. Systemic treatment for blepharokeratoconjunctivitis in children. <i>Cochrane Database of Systematic Reviews</i> .	Brak dostępu do pełnego tekstu publikacji. Do dnia przekazania raportu dostępny jest jedynie protokół przeglądu.
Castagna, L. 2016. Erratum: Tacrolimus compared with cyclosporine A after haploidentical T-cell replete transplantation with post-infusion cyclophosphamide (Bone Marrow Transplantation (2016) 51 (462-465)). <i>Bone Marrow Transplantation</i> 51:470.	Publikacja nie ocenia skuteczności cyklosporyny w ocenianych wskazaniach pozarejestacyjnych.
Castagna, L., S. Bramanti, S. Furst, L. Giordano, B. Sarina, R. Crocchiolo, J. E. Cheikh, A. Granata, L. Morabito, E. Mauro, C. Faucher, B. Mohty, S. Harbi, R. Devillier, C. Chabannon, C. Carlo-Stella, A. Santoro, and D. Blaise. 2016. Tacrolimus compared with cyclosporine A after haploidentical T-cell replete transplantation with post-infusion cyclophosphamide. <i>Bone Marrow Transplant</i> 51:462-465.	Publikacja nie ocenia skuteczności cyklosporyny w ocenianych wskazaniach pozarejestacyjnych.
Chow, S.-P. 2015. Long-term outcomes of high-risk keratoplasty in patients receiving systemic immunosuppression. <i>Cornea</i> 34:1395-1399.	Cyklosporynę stosowano u mniej niż 50% pacjentów włączonych do badania.
Gangat, N. 2016. Myelodysplastic syndromes: Contemporary review and how we treat. <i>American Journal of Hematology</i> 91:76-89.	Niesystematyczny przegląd literatury.

Publikacja	Przyczyny wykluczenia
Guada, M. 2016. Reformulating cyclosporine A (CsA): More than just a life cycle management strategy. <i>Journal of Controlled Release</i> 225:10.	Niesystematyczny przegląd literatury.
Hoffart, L., G. Carles, and F. Matonti. 2015. Lamellar corneal lenticule graft to treat keratolysis after AlphaCor keratoprosthesis implantation. <i>Eur. J. Ophthalmol.</i> 25:1-7.	Brak dostępu do pełnego tekstu publikacji.
Hough, R. 2016. Recommendations for a standard UK approach to incorporating umbilical cord blood into clinical transplantation practice: An update on cord blood unit selection, donor selection algorithms and conditioning protocols. <i>British Journal of Haematology</i> 172:360-370.	Publikacja nie ocenia skuteczności cyklosporyny w ocenianych wskazaniach pozarejestacyjnych.
Kopolovic, I. 2015. A systematic review of transfusion-associated graft-versus-host disease. <i>Blood</i> 126:406-414.	Publikacja nie ocenia skuteczności cyklosporyny w ocenianych wskazaniach pozarejestacyjnych.
Lee, J. J. 2015. Adverse effects of low-dose systemic cyclosporine therapy in high-risk penetrating keratoplasty. <i>Graefes' Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology</i> 253:1111-1119.	Analiza retrospektywna, wykluczono w związku z odnalezieniem dowodów wyższej skuteczności.
Lin, X. 2015. Ocular manifestations of graft-versus-host disease: 10 years' experience. <i>Clinical Ophthalmology</i> 9:03.	Publikacja nie ocenia skuteczności cyklosporyny w ocenianych wskazaniach pozarejestacyjnych.
Mika, A. and P. Stepnowski. 2016. Current methods of the analysis of immunosuppressive agents in clinical materials: A review. <i>J. Pharm. Biomed Anal.</i>	Publikacja nie ocenia skuteczności cyklosporyny w ocenianych wskazaniach pozarejestacyjnych.
Ramirez, B. E. 4084. Stem Cell Therapy for Corneal Epithelium Regeneration following Good Manufacturing and Clinical Procedures. <i>BioMed Research International</i> 2015:408495.	Cyklosporynę stosowano u mniej niż 50% pacjentów włączonych do badania.
Sakai, R., M. Taguri, K. Oshima, T. Mori, H. Ago, S. Adachi, S. Morita, S. Taniguchi, T. Fukuda, K. Ohashi, T. Eto, K. Miyamura, K. Iwato, N. Kobayashi, H. Kanamori, Y. Morishima, T. Nagamura-Inoue, H. Sakamaki, Y. Atsuta, and M. Murata. 2016. A comparison of tacrolimus and cyclosporine combined with methotrexate for graft-versus-host disease prophylaxis, stratified by stem cell source: a retrospective nationwide survey. <i>Int. J. Hematol.</i> 103:322-333.	Publikacja nie ocenia skuteczności cyklosporyny w ocenianych wskazaniach pozarejestacyjnych.
Tagami, M. and A. Azumi. 2016. Cyclosporine-Associated Leukoencephalopathy in a Case of Sympathetic Ophthalmitis. <i>Case Rep. Ophthalmol.</i> 7:61-66.	Opis przypadku, wykluczono w związku z odnalezieniem dowodów wyższej skuteczności.
Yafour, N. 2016. Cyclosporine-related brainstem atypical posterior reversible leukoencephalopathy syndrome following hematopoietic stem cell transplant. <i>Hematology/Oncology and Stem Cell Therapy</i> 9:36-38.	Publikacja nie ocenia skuteczności cyklosporyny w ocenianych wskazaniach pozarejestacyjnych.
Ziaei, M. 2016. Systemic cyclosporine and corneal transplantation. <i>International Ophthalmology</i> 36:139-146.	Niesystematyczny przegląd literatury.
Ziaei, M., F. Ziaei, and B. Manzouri. 2015. Systemic cyclosporine and corneal transplantation. <i>Int. Ophthalmol.</i>	Niesystematyczny przegląd literatury.
Ziakas, P. D. 2014. Graft-versus-host disease prophylaxis after transplantation: A network meta-analysis. <i>PLoS ONE</i> 9:no	Publikacja nie ocenia skuteczności cyklosporyny w ocenianych wskazaniach pozarejestacyjnych.