



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

Cyclophosphamidum (CYCL)
we wskazaniu: amyloidoza

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

Nr: OT.422.1.55.2024

(aneks do opracowania nr: BP.4221.1.2022)

Data ukończenia: 29.11.2024 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Zakres wyłączenia jawności: nie dotyczy

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) w zw. z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE (ogólne rozporządzenie o ochronie danych) (Dz. U. UE.L. z 2016 r.119.1).

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

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: nie dotyczy.

Wykaz wybranych skrótów

Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
ACC	American College of Cardiology
AL	Amyloidoza łańcuchów lekkich, ang. <i>amyloidosis light-chain</i>
auto-HSCT	Przeszczepienie autologicznych komórek macierzystych
BMDex	Skojarzone leczenie bortezomibem, melfalanem, deksametazonem
CD	Cena detaliczna
CHB	Cena hurtowa brutto
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CR	Remisja całkowita, ang. <i>complete remission</i>
CyBorD	Skojarzone leczenie bortezomibem, cyklofosfamidem, deksametazonem
Dara	Daratumumab
Dex	Deksametazon
DoCyBorD	Skojarzone leczenie doksycykliną, bortezomibem, cyklofosfamidem, deksametazonem
D-VCd	Skojarzone leczenie daratumumabem, bortezomibem, cyklofosfamidem i deksametazonem
EHA/ISA	European Society of Haematology/International Society of Amyloidosis
IRD	Skojarzone leczenie ixazomibem, lenalidomidem, deksametazonem
MelDex	Skojarzone leczenie melphalanem i deksametazonem
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
OS	Przeżycie całkowite, ang. <i>overall survival</i>
PGSz	Polskiej Grupy Szpiczakowej
Ritux	Rituksymab
SLCA	Systemowa amyloidoza łańcuchów lekkich (AL)
UCZ	Urzędowa cena zbytu
Ustawa o refundacji	Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. z 2024 r., poz. 930)
Ustawa o świadczeniach	Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2024 r. poz. 146 z późn. zm.)
VCd	Skojarzone leczenie bortezomibem, cyklofosfamidem i deksametazonem
VMDex	Skojarzone leczenie Bortezomibem, melphalanem, deksametazonem
WDŚ	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
WLF	Wysokość limitu finansowania

Spis treści

Wykaz wybranych skrótów	3
Spis treści	4
1. Podstawowe informacje o zleceniu	5
2. Przedmiot i historia zlecenia	6
2.1. Korespondencja w sprawie	6
3. Rekomendacje kliniczne	7
4. Wskazanie dowodów naukowych	14
4.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych	14
4.1.1. Opis badań włączonych do analizy.....	14
4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa	15
4.3. Omówienie wyników badań oraz ograniczenia analizy klinicznej	15
5. Źródła.....	16
6. Załączniki.....	17
6.1. Wykaz leków zawierających ocenianą substancję czynną finansowanych ze środków publicznych w ramach ocenianego wskazania	17
6.2. Strategie wyszukiwania publikacji	17

1. Podstawowe informacje o zleceniu

Data wpłynięcia zlecenia do AOTMiT
i znak pisma zlecającego

06.02.2024
PLR2.4506.13.2023.2.JW

Pełna nazwa świadczenia opieki zdrowotnej (z pisma zlecającego):

cyclophosphamidum – amyloidoza

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

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

Oceniana technologia medyczna:

- cyclophosphamidum

2. Przedmiot i historia zlecenia

2.1. Korespondencja w sprawie

W związku z art. 40 pkt. 4 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. z 2024 r., poz. 930) niniejsze opracowanie stanowi aneks do opracowania nr: BP.4221.1.2022. Na podstawie ww. opracowania wydano Opinię Rady Przejrzystości nr 3/2022 (z dnia 10 stycznia 2022 r.) w sprawie objęcia refundacją leków zawierających substancję czynną cyclophosphamidum w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego.

W powyższej opinii Rada Przejrzystości uznała za zasadną kontynuację refundacji leków zawierających substancję czynną cyclophosphamidum – we wskazaniu amyloidoza.

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

W zleceniu PLR2.4506.13.2023.2.JW zakres wskazań pozarejestacyjnych cyklofosfamidu obejmował zarówno choroby autoimmunizacyjne, jak i amyloidozę. Dotychczas w Agencji tworzone były odrębne raporty dla cyklofosfamidu w ww. rozbieżnych wskazaniach. W związku z tym na potrzeby wydania ponownej opinii Rady Przejrzystości podjęto również decyzję o przygotowaniu oddzielnego raportu dla cyklofosfamidu we wskazaniu amyloidoza.

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

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

3. Rekomendacje kliniczne

W dniu 25.11.2024 r przeprowadzono wyszukiwanie wytycznych praktyki klinicznej, którego celem było zaktualizowanie informacji dotyczących zalecanego postępowania w ocenianych wskazaniach, względem opracowania AOTMiT o numerze BP.4221.1.2022.

Wyszukiwanie wytycznych przeprowadzono w następujących źródłach:

- Polska Sieć Amyloidozy (PSA), <https://amyloidoza.edu.pl/>
- International Society of Amyloidosis (ISA), <https://www.isaamyloidosis.org/>
- Amyloidosis Research Consortium (ARCI), <https://www.arci.org/>
- Polskie Towarzystwo Hematologów i Transfuzjologów (PTHiT), <http://www.pthit.pl/>
- European Hematology Association (EHA), <http://www.ehaweb.org>
- International Society of Hematology (ISH), <https://www.ishworld.org/>
- Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK), https://ptok.pl/strona_glowna
- European Society for Medical Oncology (ESMO), <https://www.esmo.org/>
- Polska Grupa Szpiczakowa (PGSz), <https://hematoonkologia.pl/polska-grupa-szpiczakowa>
- International Myeloma Working Group (IMWG), <http://imwg.myeloma.org/>
- Polskie Towarzystwo Kardiologiczne (PTK), <http://www.ptkardio.pl/>
- European Society of Cardiology (ESC), <https://www.escardio.org/>
- International Society of Cardiovascular Pharmacotherapy (ISCP), <https://www.iscpcardio.org/guidelines/>

Pozostałe źródła:

- Termedia, <https://www.termedia.pl/>
- Via Medica Czasopisma, <https://journals.viamedica.pl/>
- Guidelines International Network, <http://www.g-i-n.net/>
- National Guideline Clearinghouse, www.guideline.gov
- Turning Research into Practice – TRIP, <https://www.tripdatabase.com>
- DynaMed Plus, <http://www.dynamed.com>
- National Institute for Health and Care Excellence, <http://guidance.nice.org.uk/CG>

Dodatkowo przeprowadzono niesystematyczne wyszukiwanie przy użyciu wyszukiwarki internetowej z zastosowaniem słów kluczowych:

- wyszukiwanie w języku polskim:
 - amyloidoza/amyloid/skrobiawica/dyskrazja plazmocytowa,
 - zalecenia/rekomendacje/standardy/wytyczne/konsensus,
- wyszukiwanie w języku angielskim:
 - amyloidosis/amyloid/plasma cell dyscrasias/plasmacytic dyscrasias,
 - european/international/world,
 - guideline/recommendation/management/consensus.

W wyniku wyszukiwania wytycznych klinicznych dotyczących amyloidozy odnaleziono zalecenia Polskiej Grupy Szpiczakowej (PGSz 2022), *National Comprehensive Cancer Network (NCCN 2023)*, *American College of Cardiology (ACC 2023)* oraz *European Society of Haematology/International Society of Amyloidosis (EHA-ISA 2022)*.

Wytyczne odnoszą się do strategii leczenia w zależności od grup ryzyka pacjenta, stanu klinicznego i zajętych narządów, w tym stosowania różnych schematów chemioterapii. W zaleceniach dotyczących pierwotnej układowej amyloidozy łańcuchów lekkich AL (PGSz 2022, NCCN 2023, EHA/ISA 2022) wskazuje się, że cyklofosfamid jest jedną z opcji terapeutycznych, szczególnie w kontekście leczenia pacjentów z bardziej agresywnymi formami choroby lub w sytuacjach, gdy terapia pierwszego rzutu, jak bortezomib czy lenalidomid, jest niewystarczająca lub przeciwwskazana. Zgodnie z odnalezionymi wytycznymi, cyklofosfamid wchodzi w skład standardowej terapii skojarzonej stosowanej u chorych niekwalifikujących się do przeszczepienia autologicznych komórek macierzystych (auto-HSCT): CyBorD (cyklofosfamid, bortezomib, deksametazon). Wytyczne wymieniają także inne schematy zawierające cyklofosfamid: daratumumab-CyBorD oraz lenalidomid/cyklofosfamid/deksametazon,

Tabela 1. Przegląd wytycznych praktyki klinicznej dotyczących amyloidozy

Organizacja, rok (kraj/region)	Opis zaleceń klinicznych
PGSz 2022 (Polska)	<p>Metodologia: przegląd systematyczny z konsensusem ekspertów.</p> <p>Rekomendacje: <i>Zalecenia Polskiej Grupy Szpiczakowej dotyczące rozpoznawania i leczenia szpiczaka plazmocytoowego oraz innych dyskrazji plazmocytoowych na rok 2022/23</i> <u>Grupa niskiego ryzyka</u> Stanowi ją jedynie około 15% chorych na amyloidozę AL, u których ze względu na młodszy wiek, dobry stan ogólny i niskie zaawansowanie choroby, procedura auto-HSCT jest uważana za bezpieczne i skuteczne postępowanie z wyboru. Z uwagi na fakt, że w starszych badaniach klinicznych procedura auto-HSCT u chorych na amyloidozę AL była obciążona bardzo wysokim ryzykiem ciężkich powikłań (nawet do 40% zgonów zależnych od leczenia [TRM, ang. <i>treatment-related mortality</i>]), opracowano szereg ścisłych przeciwwskazań dyskwalifikujących z tej procedury. Takie postępowanie znacznie ograniczyło liczbę potencjalnych kandydatów do auto-HSCT, ale umożliwiło redukcję TRM do poniżej 5%. Z tego względu do grupy niskiego ryzyka zalicza się obecnie chorych w młodszym wieku (zwykle poniżej 65. roku życia), którzy spełniają wszystkie wymienione poniżej kryteria kwalifikacji do auto-HSCT.</p> <p><u>Kryteria kwalifikujące do auto-HSCT w amyloidozie AL</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • wiek chorego < 65-70 lat • stan sprawności 0-2 wg WHO • skurczowe ciśnienie tętnicze > 90 mmHg • wydolność serca: NYHA I/II • frakcja wyrzutowa serca > 45%, • stężenie troponiny T < 0,06 ng/ml • stężenie NT-proBNP < 5000 ng/L • klirens kreatyniny > 30 ml/min (z wyłączeniem chorych leczonych nerkozastępczo) • pojemność dyfuzyjna dwutlenku węgla > 50% • zajęcie narządowe: < 3 <p>W ramach procedury auto-HSCT stosuje się standardowe kondycjonowanie MEL200, podobnie jak w leczeniu szpiczaka plazmocytoowego. Zabieg można wykonać bez wstępnej chemioterapii redukującej masę nowotworu z wyjątkiem chorych z wyjściowym odsetkiem klonalnych plazmocytoów szpiku kostnego powyżej 10% przed auto-HSCT, u których zaleca się leczenie indukujące w postaci 2–4 cykli chemioterapii opartej na bortezomibie (CyBorD – cyklofosfamid, bortezomib, deksametazon). Ponadto, w przypadku nieuzyskania remisji całkowitej (CR, ang. <i>complete remission</i>) po auto-HSCT należy rozważyć leczenie konsolidujące z zastosowaniem bortezomibu (m.in. BDex, bortezomib, deksametazon) rozpoczynane po 100 dniach od auto-HSCT. Zastosowanie auto-HSCT pozwala na osiągnięcie odpowiedzi hematologicznej u 71% pacjentów, przy czym odpowiedzi CR stanowią 35–37%, a mediana czasu przeżycia całkowitego (OS, ang. <i>overall survival</i>) u chorych, którzy osiągnęli CR sięga 7,6–13,4 lat.</p> <p><u>Grupa pośredniego ryzyka</u> Do tej najliczniejszej grupy zalicza się około 70% chorych z nowo rozpoznaną amyloidozą AL. Chorzy ci nie kwalifikują się do auto-HSCT, ale z uwagi na akceptowalne ryzyko powikłań powinno</p>

się u nich prowadzić chemioterapię za pomocą standardowych schematów w pełnych dawkach. Dotychczasowym standardem terapii było leczenie oparte o schemat MDex (melfalan, deksametazon), które z reguły jest dość dobrze tolerowane oraz pozwala na uzyskanie odpowiedzi hematologicznej u 76% pacjentów (w tym 31% CR). Nowszą i obecnie częściej zalecaną opcją terapeutyczną są schematy z bortezomibem, jednak nie powinno się stosować tego leku u chorych z polineuropatią. W największej dotychczas opublikowanej grupie 230 chorych z dotychczas nieleczoną amyloidozą AL schemat **CyBorDex** skutkowało uzyskaniem odpowiedzi hematologicznej u 60% pacjentów (20% CR). Połączenie bortezomibu z melfalanem oraz deksametazonem (BMDex) w randomizowanym badaniu fazy III (NCT01277016) charakteryzowało się wyższym odsetkiem odpowiedzi hematologicznych w porównaniu do MDex (81% vs. 57%). Biorąc pod uwagę, że w grupie chorych pośredniego ryzyka znajdują się również chorzy potencjalnie kwalifikujący się do opóźnionej procedury auto-HSCT w przypadku uzyskania wstępnej odpowiedzi hematologicznej i narządowej, nie zaleca się przekroczenia kumulatywnej dawki melfalanu wynoszącej 150 mg z uwagi na potencjalne trudności z mobilizacją komórek macierzystych. W związku z powyższym sugerowanym protokołem leczenia w tej grupie chorych jest schemat **CyBorDex** umożliwiający późniejszą mobilizację komórek macierzystych, a także dobrze tolerowany i skuteczny u pacjentów z zajęciem nerek.

Grupa wysokiego ryzyka

Grupę tę stanowi około 15% pacjentów z rozpoznaniem amyloidozy AL, którzy charakteryzują się zaawansowanym zajęciem serca (stadium IIIb) lub/i niewydolnością serca w stadium NYHA III-IV, co powoduje wysoką częstość ciężkich powikłań terapii i wczesnych zgonów. Leczenie powinno być oparte o schematy chemioterapii o zredukowanej intensywności z ewentualną modyfikacją dawek leków zależnie od tolerancji. Dodatkowo, u tych pacjentów bardzo istotną rolę odgrywa odpowiednie leczenie wspomagające, szczególnie kardiologiczne. W miarę możliwości należy w pierwszym rzędzie rozważyć zredukowane schematy zawierające bortezomib (**CyBorDex**) z uwagi na możliwość uzyskania szybkiego efektu terapeutycznego. Ogólnie chorzy z tej grupy charakteryzują się krótkim OS (mediana 3–7 miesięcy), jednak u pacjentów, którzy osiągną szybką odpowiedź hematologiczną rokowanie jest lepsze.

Tabela 2. Zalecane schematy leczenia pierwszej linii pacjentów z rozpoznaniem amyloidozy AL

Lek	Dawka	Droga podania	Dni podania	Uwagi
Intensywny CyBorD				
Bortezomib	1,3 mg/m ²	s.c.	1, 4, 8, 11	Cykle 21-dniowe # 250 mg/m ² w przypadku eGFR < 30 ml/min
Cyclofosfamid#	350–500 mg/m ²	p.o.	1, 8, 15	
Deksametazon	20 mg	i.v. lub p.o.	1, 2, 4, 5, 8, 9, 11, 12	
Pośrednio intensywny CyBorD				
Bortezomib	1,3 mg/m ²	s.c.	1, 8, 15, 22	Cykle 35-dniowe # 250 mg/m ² w przypadku eGFR < 30 ml/min
Cyclofosfamid#	350–500 mg/m ²	p.o.	1, 8, 15, 22	
Deksametazon	20 mg	i.v. lub p.o.	1, 2, 8, 9, 15, 16, 22, 23	
Niskodawkowany CyBorD				
Bortezomib	1,0 mg/m ²	s.c.	1, 8, 15, 22	Cykle 35-dniowe # 250 mg/m ² w przypadku eGFR < 30 ml/min * w cyklu 1 deksametazon w d. 1 oraz 8, zwiększyć w przypadku dobrej tolerancji do dawek należnychw kolejnych cyklach
Cyclofosfamid#	350–500 mg/m ²	p.o.	1, 8, 15, 22	
Deksametazon*	20 mg	i.v. lub p.o.	1, 2, 8, 9, 15, 16, 22, 23	
MDex				
Melfalan	0,22 mg/kg m.c.	p.o.	1–4	Cykle 28-dniowe
Deksametazon	40 mg	i.v. lub p.o.	1–4	
BMDex				
Bortezomib	1,3 mg/m ²	s.c.	1, 4, 8, 11 (cykle 1–2) 1, 8, 15, 22 (cykle 3–8)	Cykle 1–2 - 28-dniowe Cykle 3–8 - 35-dniowe
Melfalan	1,3 mg/m ²	s.c.	1, 4, 8, 11 (cykle 1–2) 1, 8, 15, 22 (cykle 3–8)	
Deksametazon	40 mg	i.v. lub p.o.	1–4	

	<p>eGFR (estimated glomerular filtration rate) – szacunkowy współczynnik filtracji kłębuszkowej</p> <p><i>Poziom dowodów naukowych i siła rekomendacji:</i> W wytycznych w części dotyczącej amyloidozy nie podano siły zaleceń i poziomu dowodów naukowych.</p> <p><i>Konflikt interesów:</i> nie podano.</p> <p><i>Źródło finansowania:</i> nie podano.</p>
<p>NCCN 2023 (Stany Zjednoczone)</p>	<p>Metodologia: przegląd systematyczny z konsensusem ekspertów.</p> <p>Rekomendacje:</p> <p><u>Pierwotna terapia systemowej amyloidozy łańcuchów lekkich (ang. <i>systemic light chain amyloidosis, SLCA</i>)</u></p> <p>Preferowany schemat leczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Daratumumab i hialuronidaza w połączeniu z bortezomibem, cyklofosfamidem i deksametazonem <p>Inne zalecane schematy leczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Bortezomib, cyklofosfamid i deksametazon (CyBorD) • Bortezomib z lub bez deksametazonu • Bortezomib, melphalan i deksametazon (jeśli nie są kandydatami do przeszczepienia komórek macierzystych (HCT)) • Bortezomib, lenalidomid i deksametazon <p><u>Terapia dla pacjentów z wcześniej leczoną amyloidozą łańcuchów lekkich (SLCA)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Bortezomib z lub bez deksametazonu • Bortezomib, cyklofosfamid i deksametazon (CyBorD) • Bortezomib, melphalan i deksametazon • Daratumumab • Ixazomib/Deksametazon • Ixazomib/Lenalidomid/Deksametazon • Lenalidomid/Cyklofosfamid/Deksametazon • Lenalidomid/Deksametazon • Wysokodawkowy melphalan, a następnie przeszczepienie komórek hematopoetycznych (HCT) • Melphalan/Deksametazon • Pomalidomide/Deksametazon <p><i>Poziom dowodów naukowych i siła rekomendacji:</i> W wytycznych nie podano siły zaleceń i poziomu dowodów naukowych.</p> <p><i>Konflikt interesów:</i> Na początku każdego spotkania panelu ds. wytycznych NCCN członkowie panelu analizują wszystkie potencjalne konflikty interesów.</p> <p><i>Źródło finansowania:</i> nie podano.</p>
<p>ACC 2023 (Stany Zjednoczone)</p>	<p>Metodologia: konsensus ekspertów.</p> <p>Rekomendacje:</p> <p><i>Ścieżka Decyzji Konsensusu Ekspertów Amerykańskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ACC) dotycząca kompleksowej opieki wielodyscyplinarnej dla pacjentów z amyloidozą serca</i></p> <p><u>Terapie nienależące do przeszczepienia komórek macierzystych (SCT) w amyloidzie AL</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Daratumumab-CyBorD stał się standardem opieki dla pacjentów z nowo zdiagnozowaną amyloidozą AL. Może to być preferowana terapia indukcyjna przed podaniem wysokodawkowego melfalanu, a następnie autologicznym przeszczepieniem komórek macierzystych (HDM/SCT). Terapia ta daje duże nadzieje na poprawę dla większości pacjentów, którzy mogą nie być kandydatami do przeszczepienia komórek macierzystych (SCT). • Reżimy leczenia stosowane u pacjentów, którzy nie kwalifikują się do przeszczepienia komórek macierzystych (SCT), obejmują schematy oparte na bortezomibie w połączeniu z deksametazonem i środkiem alkilującym. Najczęściej stosowane schematy to CyBorD oraz bortezomib-melfalan-deksametazon. Pacjenci z zaawansowanym zajęciem serca i poziomem N-terminal pro-B-type natriuretic peptide (NT-proBNP) > 8500 pg/mL mogą otrzymać daratumumab w monoterapii oraz minimalną dawkę deksametazonu, aby zminimalizować potencjalną kardiotoxyczność. <p><u>Terapie w amyloidzie AL i toksyczność sercowa</u></p>

	<p>Cyklofosfamid</p> <ul style="list-style-type: none"> • Toksyczność: <ul style="list-style-type: none"> ○ Zapalenie mięśnia sercowego, zapalenie osierdzia, wysięk osierdziowy (w tym tamponada serca), niewydolność serca. ○ Arytmie nadkomorowe (w tym migotanie przedsionków i trzepotanie) oraz arytmie komorowe (w tym ciężkie wydłużenie QT związane z tachyarytmią komorową). ○ Ryzyko toksyczności serca może wzrosnąć przy wysokich dawkach cyklofosfamidu, u pacjentów w starszym wieku, a także u pacjentów po wcześniejszym leczeniu radiologicznym okolicy serca i/lub przy jednoczesnym leczeniu innymi lekami kardiotoksycznymi. <p><i>Poziom dowodów naukowych i siła rekomendacji:</i> W wytycznych w części dotyczącej amyloidozy nie podano siły zaleceń i poziomu dowodów naukowych.</p> <p><i>Konflikt interesów:</i> nie podano.</p> <p><i>Źródło finansowania:</i> nie podano.</p>
EHA/ISA 2022	<p>Metodologia: przegląd systematyczny z konsensusem ekspertów.</p> <p>Rekomendacje:</p> <p><i>Wytyczne dotyczące chemioterapii bez przeszczepu w leczeniu układowej amyloidozy łańcuchów lekkich (AL): Grupa robocza Europejskiego Towarzystwa Hematologicznego i Międzynarodowego Towarzystwa Amyloidozy (EHA-ISA)</i></p> <p><u>Zalecenia dotyczące leczenia w zależności od stanu kardiologicznego i neuropatii</u></p> <p>Pacjenci bez istotnej neuropatii:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Stadium sercowe I–IIIa: <ul style="list-style-type: none"> ○ Preferowane: Daratumumab-CyBorD (A; 1a). ○ Alternatywy: <ul style="list-style-type: none"> ▪ CyBorD (B; IIa). ▪ VMDex (A; 1a). • Stadium sercowe IIIb: <ul style="list-style-type: none"> ○ Preferowane: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Zmodyfikowany schemat Dara-CyBorD (C; IV). ▪ Monoterapia daratumumabem (B; III). ○ Alternatywy: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Zmodyfikowany CyBorD. ▪ VMDex (C; IV). <p><u>Stadium IIIB amyloidozy AL</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Preferowane leczenie: <ul style="list-style-type: none"> ○ Modyfikowany Dara-CyBorD (C; IV). ○ Monoterapia daratumumabem (B; III). • Alternatywne opcje: <ul style="list-style-type: none"> ○ Modyfikowany CyBorD. ○ VMDex. <p><u>Amyloidoza związana z IgM</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Preferowane leczenie: <ul style="list-style-type: none"> ○ Rytuksymab z bendamustyną (B; IIb) ○ Autologiczny przeszczep komórek macierzystych (ASCT) (B; IIb) • Alternatywne opcje: <ul style="list-style-type: none"> ○ Rytuksymab z bortezomibem i deksametazonem (BDR) ○ Rytuksymab z cyklofosfamidem i deksametazonem (Cyclo-Dex) ○ CyBorD (cyklofosfamid, bortezomib, deksametazon) ○ Ibrutynib (z rytuksymabem lub bez) (C; IV) <p><u>Zalecenia dotyczące leczenia choroby nawrotowej</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Pacjenci bez wcześniejszej ekspozycji na inhibitory proteasomu (PI) lub z długotrwałą odpowiedzią na 1. linię PI: <ul style="list-style-type: none"> ○ CyBorD/VMDex (B; III)

- Ixazomib-Dexamethasone (A; Ib)
- Daratumumab z **CyBorD** lub VMDEX (Dara-V(C)D) (C; IV)
- Pacjenci eksponowani na inhibitory proteasomu, bez wcześniejszej ekspozycji na daratumumab:
 - Monoterapia daratumumabem (B; Ib)
 - Daratumumab z **CyBorD**/VMDEX (Dara-V(C)D) (C; IV)
 - Daratumumab z lenalidomidem i deksametazonem (Dara-RD) (B; III)
 - Isatuksymab (C; IV)
- Pacjenci eksponowani na inhibitory proteasomu, bez wcześniejszej ekspozycji na leki immunomodulujące (IMiDs):
 - Lenalidomid-Deksametazon (z lub bez **cyklofosfamid**) (B; IIa)
 - Ixazomib-Lenalidomid-Deksametazon (B; IIb)
- Pacjenci oporni na lenalidomid:
 - Pomalidomid-Deksametazon (B; IIa)
 - Bendamustyna (B; IIa)

Tabela 3. Zalecenia dotyczące leczenia amyloidozy AL bez przeszczepu

Status	Pacjenci		Ocena ryzyka	Zalecane leczenie	
				Pierwszy wybór	Alternatywa
Nowo zdiagnozowani	Pacjenci bez istotnej neuropatii		Stadium sercowe I-IIIa	Daratumumab- CyBorD (A)	CyBorD (B), VMDEX (A)
			Stadium sercowe IIIb	Daratumumab- CyBorD (Dara-CyBorD) z modyfikacją dawki (C) Monoterapia daratumumabem (C)	CyBorD z modyfikacją dawki (B), VMDEX (B)
	Pacjenci z istotną neuropatią		Wszystkie stadia*	Monoterapia daratumumabem (C) Lenalidomid-Deksametazon (B)	MelDex (B), Carfilzomib-Deksametazon (C), Wenetoklaks (C)
Nawrót	Pacjenci naiwni na inhibitory proteasomu lub z przedłużoną odpowiedzią na pierwszy inhibitor proteasomu		Wszystkie stadia*	CyBorD /VMDEX (B), Ixazomib-Deksametazon (A)	Dara-V(C)D (C)
	Pacjenci narażeni na inhibitory proteasomu	nienarażeni na daratumumab	Wszystkie stadia*	Monoterapia daratumumabem (B), Dara-V(C)D (C)	Dara-RD (B), Isatuksymab (C)
		nienarażeni na IMiD	Wszystkie stadia*	Lenalidomid-Deksametazon (±cyklofosfamid) (B)	IRD (B)
		odporni na lenalidomid	Wszystkie stadia*	Pomalidomid-Deksametazon (B)	Bendamustyna (B)
		z translokacją chromosomową t(11;14)	Wszystkie stadia*	Wenetoklaks (C)	Wenetoklaks w połączeniu z bortezomibem i deksametazonem (C), MelDex (C)
	Pacjenci z amyloidozą AL z komponentą limfoidalną (IgM related AL)		Wszystkie stadia*	Rituksymab-Bendamustyna (C), ASCT (C)	Rituximab-bort-Dex (C), Rituximab-Cyclo-Dex (C), CyBorD (C),

			Ibrutinib (± Rituksymab) (C)																					
<p>Stadia: Zgodnie z aktualizacją europejskiego systemu stadiowania Mayo z 2004 roku.</p> <p>*Modyfikacja dawkowania i dostosowanie leczenia są obowiązkowe u pacjentów z zaawansowanym uszkodzeniem narządów docelowych (serca lub innych).</p> <p>(A, B, C): Poziomy dostępnych dowodów dla rekomendacji.</p> <p>Poziom dowodów naukowych i siła rekomendacji: Poziom dowodów i stopień zaleceń opierają się na systemie GRADE (http://www.gradeworkinggroup.org). W przypadku ograniczonych danych opublikowanych, do wytycznych włączono konsensus ekspertów.</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Poziom dowodów</th> <th>Stopień rekomendacji</th> <th>Opis</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Ia</td> <td>A</td> <td>Dowody uzyskane z meta-analizy randomizowanych badań kontrolowanych.</td> </tr> <tr> <td>Ib</td> <td>A</td> <td>Dowody uzyskane z co najmniej jednego randomizowanego badania kontrolowanego.</td> </tr> <tr> <td>IIa</td> <td>B</td> <td>Dowody uzyskane z co najmniej jednego dobrze zaprojektowanego badania nierandomizowanego, w tym badań fazy II i badań kliniczno-kontrolnych.</td> </tr> <tr> <td>IIb</td> <td>B</td> <td>Dowody uzyskane z co najmniej jednego innego typu dobrze zaprojektowanego badania quasi-eksperymentalnego, np. badań bez zaplanowanej interwencji, w tym badań obserwacyjnych.</td> </tr> <tr> <td>III</td> <td>B</td> <td>Dowody uzyskane z dobrze zaprojektowanych, nieeksperymentalnych badań opisowych. Dowody uzyskane z meta-analiz lub randomizowanych badań kontrolowanych lub badań fazy II opublikowanych jedynie w formie abstraktu.</td> </tr> <tr> <td>IV</td> <td>C</td> <td>Dowody uzyskane z raportów komitetów ekspertów lub opinii i/lub doświadczenia klinicznego uznanych autorytetów.</td> </tr> </tbody> </table> <p>Stopień rekomendacji A: Wysoki poziom dowodów, oparty głównie na randomizowanych badaniach kontrolowanych lub meta-analizach.</p> <p>Stopień rekomendacji B: Umiarkowany poziom dowodów, oparty na dobrze zaprojektowanych badaniach nierandomizowanych.</p> <p>Stopień rekomendacji C: Najniższy poziom dowodów, oparty na opiniach ekspertów i doświadczeniu klinicznym.</p> <p>Konflikt interesów: nie podano.</p> <p>Źródło finansowania: nie podano.</p>				Poziom dowodów	Stopień rekomendacji	Opis	Ia	A	Dowody uzyskane z meta-analizy randomizowanych badań kontrolowanych.	Ib	A	Dowody uzyskane z co najmniej jednego randomizowanego badania kontrolowanego.	IIa	B	Dowody uzyskane z co najmniej jednego dobrze zaprojektowanego badania nierandomizowanego, w tym badań fazy II i badań kliniczno-kontrolnych.	IIb	B	Dowody uzyskane z co najmniej jednego innego typu dobrze zaprojektowanego badania quasi-eksperymentalnego, np. badań bez zaplanowanej interwencji, w tym badań obserwacyjnych.	III	B	Dowody uzyskane z dobrze zaprojektowanych, nieeksperymentalnych badań opisowych. Dowody uzyskane z meta-analiz lub randomizowanych badań kontrolowanych lub badań fazy II opublikowanych jedynie w formie abstraktu.	IV	C	Dowody uzyskane z raportów komitetów ekspertów lub opinii i/lub doświadczenia klinicznego uznanych autorytetów.
Poziom dowodów	Stopień rekomendacji	Opis																						
Ia	A	Dowody uzyskane z meta-analizy randomizowanych badań kontrolowanych.																						
Ib	A	Dowody uzyskane z co najmniej jednego randomizowanego badania kontrolowanego.																						
IIa	B	Dowody uzyskane z co najmniej jednego dobrze zaprojektowanego badania nierandomizowanego, w tym badań fazy II i badań kliniczno-kontrolnych.																						
IIb	B	Dowody uzyskane z co najmniej jednego innego typu dobrze zaprojektowanego badania quasi-eksperymentalnego, np. badań bez zaplanowanej interwencji, w tym badań obserwacyjnych.																						
III	B	Dowody uzyskane z dobrze zaprojektowanych, nieeksperymentalnych badań opisowych. Dowody uzyskane z meta-analiz lub randomizowanych badań kontrolowanych lub badań fazy II opublikowanych jedynie w formie abstraktu.																						
IV	C	Dowody uzyskane z raportów komitetów ekspertów lub opinii i/lub doświadczenia klinicznego uznanych autorytetów.																						

4. Wskazanie dowodów naukowych

4.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych

W Agencji przeprowadzono aktualizację przeglądu systematycznego z 2022 roku (styczeń) w celu odnalezienia dowodów naukowych dotyczących skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania preparatów zawierających cyclophosphamidum w analizowanym wskazaniu.

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 11.11.2024 r. w bazach medycznych Medline (via PubMed), Embase (via Ovid) oraz the Cochrane Library. Jako datę odcięcia wyszukiwania systematycznego przyjęto 05.01.2022 r. tj. wyszukiwano badania opublikowane po dacie wyszukiwania przeprowadzonego w opracowaniu BP.4221.1.2022 (po 04.01.2022 r.).

Poniżej przedstawiono kryteria włączenia badań do niniejszej analizy:

Element PICOS	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Populacja	Pacjenci z amyloidozą	Inna niż zdefiniowana w kryterium włączenia
Interwencja	Cyclophosphamidum	Inna niż zdefiniowana w kryterium włączenia
Komparator	Nie ograniczono	Nie określono
Punkty końcowe	Punkty związane ze skutecznością i/lub bezpieczeństwem	Inne niż zdefiniowane w kryterium włączenia
Typ badań	Metaanalizy, przeglądy systematyczne	Publikacje dostępne jedynie w postaci abstraktu, publikacje dotyczące farmakokinetyki czy mechanizmu działania.
Inne	Publikacje w języku angielskim lub polskim	Publikacje w języku innym niż polski lub angielski

W trakcie wyszukiwania systematycznego, ze względu na niewielką liczbę uzyskanych wyników z zakresu dowodów wtórnych, podjęto decyzję o rozszerzeniu strategii wyszukiwania o badania pierwotne.

Przeprowadzoną strategię wyszukiwania przedstawiono w rozdziale 6.2 do niniejszego opracowania.

4.1.1. Opis badań włączonych do analizy

Nie odnaleziono żadnego badania wtórnego spełniającego kryteria włączenia do analizy.

Jednocześnie, w ramach wyszukiwania dla dowodów pierwotnych, odnaleziono 3 badania (Minnema 2022¹, Sanchorawala 2022², Shen 2022³), oceniające skuteczność i bezpieczeństwo terapii w leczeniu amyloidozy łańcuchów lekkich. W oparciu o selekcję pełnych tekstów wykluczono ww. publikacje stanowiące porównanie między schematami zawierającymi zarówno w grupie interwencyjnej, jak i kontrolnej – **cyklofosfamid**:

- daratumumab, bortezomib, **cyklofosfamid** i deksametazon (D-VCd) vs bortezomib, **cyklofosfamid** i deksametazon (VCd) (Minnema 2022, Sanchorawala 2022);
- doksycyklina, bortezomib, **cyklofosfamid**, deksametazon (DoCyBorD) vs bortezomib, **cyklofosfamid**, deksametazon (CyBorD) (Shen 2022).

Ww. porównania uniemożliwiają ocenę efektu terapeutycznego dla **cyklofosfamidu**.

¹ Minnema M.C., Dispenzieri A., Merlini G. et al. (2022). Outcomes by Cardiac Stage in Patients With Newly Diagnosed AL Amyloidosis: Phase 3 ANDROMEDA Trial. JACC CardioOncol. 4(4):474-487

² Sanchorawala V., Palladini G., Minnema M.C. et al. (2022). Health-related quality of life in patients with light chain amyloidosis treated with bortezomib, cyclophosphamide, and dexamethasone ± daratumumab: Results from the ANDROMEDA study. Am. J. Hematol. 97(6): 719-730

³ Shen K.N., Fu W.J., Wu Y. et al. (2022). Doxycycline Combined With Bortezomib-Cyclophosphamide-Dexamethasone Chemotherapy for Newly Diagnosed Cardiac Light-Chain Amyloidosis: A Multicenter Randomized Controlled Trial. Circulation. 145(1): 8-17

4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

Nie dotyczy.

4.3. Omówienie wyników badań oraz ograniczenia analizy klinicznej

Nie odnaleziono żadnych nowych badań naukowych, umożliwiających ocenę efektywności klinicznej i bezpieczeństwa cyklofosfamidu u pacjentów z amyloidozą, opublikowanych po dacie zakończenia prac nad opracowaniem BP.4221.1.2022. Odnalezione badania w poprzednich raportach (tj. BP.4221.1.2022 oraz OT.4321.5.2019) stanowią najbardziej aktualne dowody naukowe w tym zakresie. Cyklofosfamid stosowany w skojarzeniu z innymi lekami wchodzi w skład schematów terapeutycznych standardowo stosowanych w leczeniu układowej amyloidozy łańcuchów lekkich (AL).

5. Źródła

Rekomendacje	
ACC 2023	Kittleson M., Ruberg F., Ambardekar A., et al. (2023). ACC Expert Consensus Decision Pathway on Comprehensive Multidisciplinary Care for the Patient With Cardiac Amyloidosis. <i>Journal of the American Colelege of Cardiology</i> Vol. 81, No. 11, 2023
EHA/ISA 2022	Wechalekar A., Cibeira M., Gibbs S., et al. (2022). Guidelines for non-transplant chemotherapy for treatment of systemic AL amyloidosis: EHA-ISA working group. Guidelines for non-transplant chemotherapy for treatment of systemic AL amyloidosis: EHA-ISA working group, <i>Amyloid</i> , 30:1, 3-17
NCCN 2023	Kumar S., Callander N., Adekola K., et al. (2023). Systemic Light Chain Amyloidosis, Version 2.2023. <i>J Natl Compr Canc Netw</i> 2023;21(1):67–81
PGSz 2022	Giannopoulos K., Jamroziak K., Usnarska-Zubkiewicz L., et al. (2022). Zalecenia Polskiej Grupy Szpiczakowej dotyczące rozpoznawania i leczenia szpiczaka plazmocytoowego oraz innych dyskrazji plazmocytoowych na rok 2022/23. Pozyskano z: https://szpiczak.org/wp-content/uploads/aktualnosci/2022/Zalecenia-Polskiej-Grupy-Szpiczakowej-2022_2023.pdf [dostęp 26.11.2024]
Pozostałe publikacje	
BP.4221.1.2022	Cyclophosphamidum we wskazaniu: amyloidoza. Opracowanie na potrzeby oceny zasadności dalszego finansowania leków zawierających daną substancję czynną we wskazaniach innych niż wymienione w Charakterystyce Produktu Leczniczego (z dnia 7 stycznia 2022 r.)
ORP 3/2022	Opinia Rady Przejrzystości nr 3/2022 z dnia 10 stycznia 2022 r. w sprawie objęcia refundacją leków zawierających substancję czynną cyclophosphamidum w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego
OT.4321.5.2019	Cyclophosphamidum we wskazaniu: amyloidoza. Opracowanie na potrzeby oceny zasadności dalszego finansowania leków zawierających daną substancję czynną we wskazaniach innych niż wymienione w Charakterystyce Produktu Leczniczego (z dnia 6 lutego 2019 r.)

6. Załączniki

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

Tabela 4. Produkty lecznicze zawierające ocenianą substancję czynną refundowane w ocenianym wskazaniu

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	UCZ [zł]	CHB [zł]	CD [zł]	WLF [zł]	PO [zł]	WDS [zł]
117.1, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - leki alkilujące - cyklofosfamid									
Cyclophosphamidum	Endoxan, tabl. drażowane, 50 mg	50 szt.	05909990240814	72,36	76,70	89,72	89,72	ryczałt	3,20
Cyclophosphamidum	Endoxan, tabl. drażowane, 50 mg	50 szt.	05909990240814	72,36	76,70	89,72	89,72	bezpłatny do limitu	0,00

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

6.2. Strategie wyszukiwania publikacji

Tabela 5. Strategia wyszukiwania w bazie PubMed (data ostatniego wyszukiwania: 11.11.2024 r.) – badania wtórne i pierwotne

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#17	Search: #9 AND #15 Filters: from 2022/1/5	5
#16	Search: #9 AND #15	34
#15	Search: ((((((((((study* OR trial* OR trail* OR experiment*[Title/Abstract]))) AND ((control OR random* OR blind* OR mask*[Title/Abstract]))) OR (("Randomized Controlled Trial" [Publication Type] OR "Randomized Controlled Trials as Topic"[Mesh] OR "Controlled Clinical Trial"))))))))))))	4,550,189
#14	Search: #9 AND #12 Filters: from 2022/1/4	0
#13	Search: #9 AND #12	3
#12	Search: #10 OR #11	453,409
#11	Search: ((((((((((metaanalysis[Title/Abstract] OR Meta-Analysis[Title/Abstract] OR "Meta-Analysis" [Publication Type]))))))))))))	311,010
#10	Search: ((((((((((systematic[Title] AND ((Review[Title/Abstract] OR "Review" [Publication Type]))))))))))))	284,624
#9	Search: #4 AND #8	358
#8	Search: #5 OR #6 OR #7	39,199
#7	Search: Amyloidoses[Title/Abstract]	1,105
#6	Search: Amyloidosis[Title/Abstract]	29,871
#5	Search: Amyloidosis[MeSH Terms]	29,798
#4	Search: #1 OR #2 OR #3	83,089
#3	Search: Cyclophosphamidum[Title/Abstract]	7
#2	Search: cyclophosphamide[Title/Abstract]	57,025
#1	Search: cyclophosphamide[MeSH Terms]	58,449

Tabela 6. Strategia wyszukiwania w bazie Embase (data ostatniego wyszukiwania: 11.11.2024 r.) badania wtórne i pierwotne

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	exp cyclophosphamide/	232059
#2	cyclophosphamide.ab,kw,ti.	83430
#3	Cyclophosphamidum.ab,kw,ti.	14
#4	1 or 2 or 3	239632

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#5	exp Amyloidosis/	58685
#6	Amyloidosis.ab,kw,ti.	37989
#7	Amyloidoses.ab,kw,ti.	1303
#8	5 or 6 or 7	62903
#9	4 and 8	2554
#10	limit 9 to ((meta analysis or "systematic review") and yr="2022 -Current")	22
#11	limit 9 to ((randomized controlled trial or controlled clinical trial) and yr="2022 -Current")	16

Tabela 7. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane (data ostatniego wyszukiwania: 11.11.2024 r.) badania wtórne i pierwotne

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	MeSH descriptor: [Cyclophosphamide] explode all trees	6742
#2	(cyclophosphamide):ti,ab,kw	13825
#3	(Cyclophosphamidum):ti,ab,kw	3
#4	#1 OR #2 OR #3	14306
#5	MeSH descriptor: [Amyloidosis] explode all trees	331
#6	(Amyloidosis):ti,ab,kw	908
#7	(Amyloidoses):ti,ab,kw	3
#8	#5 OR #6 OR #7	942
#9	#4 AND #8	74
#10	#4 AND #8 with Cochrane Library publication date Between Jan 2022 and Dec 2024, in Cochrane Reviews	0
#11	#4 AND #8 with Publication Year from 2022 to 2024, in Trials	19