



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

**Doxorubicinum liposomanum**  
**we wskazaniu:**

nowotwory u pacjentów, u których występują istotne czynniki ryzyka poważnych zdarzeń sercowo-naczyniowych

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

Opracowanie nr: OT. 4221.16.2021  
(Aneks do opracowania nr: OT.4321.6.2018)

Data ukończenia: 5.05.2021

## KARTA NIEJAWNOŚCI

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

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

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2019 r., poz.1429) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2019 r., poz. 1010 z późn. zm.).

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

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

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy.

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

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2019 r., poz.1429) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2019 r., poz. 1010 z późn. zm.).

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

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

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

**Zakres wyłączenia jawności:** 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 2019 r., poz.1429) 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:** osoba fizyczna..

## Spis treści

<b>1. Przedmiot i historia zlecenia .....</b>	<b>4</b>
<b>2. Rekomendacje kliniczne .....</b>	<b>5</b>
<b>3. Wskazanie dowodów naukowych .....</b>	<b>7</b>
<b>3.1. Nowotwory u pacjentów, u których występują istotne czynniki ryzyka poważnych zdarzeń sercowo-naczyniowych .....</b>	<b>7</b>
3.1.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych.....	7
3.1.2. Opis badań włączonych do analizy.....	8
3.1.3. Wyniki badań włączonych do przeglądu.....	10
3.2. Podsumowanie.....	13
<b>4. Źródła.....</b>	<b>15</b>
<b>5. Załączniki.....</b>	<b>16</b>
5.1. Wykaz leków zawierających doxorubicinum liposomanum finansowanych ze środków publicznych w ramach ocenianego wskazania .....	16
5.2. Strategia wyszukiwania publikacji .....	16

## 1. Przedmiot i historia zlecenia

W związku z art. 40 ust. 4 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2021 poz. 523) niniejsze opracowanie stanowi aneks do opracowania nr OT.4321.6.2018. Na podstawie ww. opracowania wydano pozytywną Opinię Rady Przejrzystości nr 254/2018 w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych substancji czynnej doksorubicyna liposomalna, proszek, dyspersja i rozpuszczalnik do koncentratu do sporządzania dyspersji do infuzji we wskazaniu innym niż ujęte w charakterystyce produktu leczniczego, tj.: nowotwory u pacjentów, u których występują istotne czynniki ryzyka poważnych zdarzeń sercowo-naczyniowych.

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

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

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

## 2. Rekomendacje kliniczne

W 13.04.2021 przeprowadzono wyszukiwanie, którego celem było zaktualizowanie informacji o wytycznych praktyki klinicznej opisanych w opracowaniu AOTMiT z 2018 roku.

W celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej opublikowanych od 2018 roku przeszukano następujące źródła:

- polskie:
  - Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej <https://ptok.pl/>,
  - Polskie Towarzystwo Hematologów i Transfuzjologów <https://www.pthit.pl/>
- zagraniczne:
  - Alberta Health Services <https://www.albertahealthservices.ca/>,
  - British society for Haematology <https://b-s-h.org.uk/>,
  - National Comprehensive Cancer Network <https://www.nccn.org/>,
  - American Society of Clinical Oncology <https://www.asco.org/>,
  - Cancer Care Ontario <https://www.cancercareontario.ca/en/>,
  - European Society for Medical Oncology <https://www.esmo.org/>,
  - National Institute for Health and Care Excellence <https://www.nice.org.uk/>,
  - Multinational Association of Supportive Care in Cancer <https://www.mascc.org/>.

Dodatkowo przeprowadzono niesystematyczne wyszukiwanie przy użyciu wyszukiwarki internetowej z zastosowaniem słów kluczowych: „doksorubicyna liposomalna chłoniak”, „liposomal doxorubicin lymphoma”.

Odnaleziono wytyczne praktyki klinicznej dla leczenia chłoniaków na wszystkich przeszukanych stronach oprócz strony Polskiego Towarzystwa Hematologów i Transfuzjologów. Następnie w odnalezionych wytycznych do wyszukiwania użyto słów kluczowych dotyczących populacji i interwencji będącej przedmiotem niniejszego zlecenia „serc\*”, „naczyn\*”, „lipos\*”, „cardi\*”, „heart”, „vasc\*”. W większości wytycznych zwracano uwagę na kardiotoxyczność doksorubicyny, konieczność dostosowania leczenia do stanu pacjenta (bez konkretnego opisu leczenia u pacjentów z ryzykiem sercowo naczyniowym) oraz konieczność wykonania dodatkowych badań kardiologicznych u pacjentów, którym mają być podawane leki z grupy antracyklin. W tabeli poniżej, przedstawiono jedynie wytyczne, w których opisano sposób postępowania w populacji pacjentów z ryzykiem wystąpienia chorób sercowo-naczyniowych.

Tabela 1. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Przedmiot wytycznych	Opis zaleceń klinicznych
PTOK 2020 Polska	Chłoniaki rozlane z dużych komórek B	Choroby towarzyszące mogą być wskazaniem do zastąpienia cytostatyków wchodzących w skład CHOP innymi lekami. W przypadku przeciwwskazań do zastosowania doksorubicyny ( <u>frakcja wyrzutowa &lt; 50%, istotna choroba serca w wywiadzie</u> ) należy rozważyć zastąpienie jej innymi lekami stosowanymi w badaniach II fazy, w tym R-GCVP (rytuksymab, gemcytabina, winkrystyna, prednizon), R-COMP-14 (rytuksymab, cyklofosfamid, winkrystyna, <b>liposomalna doksorubicyna</b> , prednizon) lub R-CEOP (rytuksymab, cyklofosfamid, etopozyd, winkrystyna, prednizon). [...] u chorych na <u> cukrzyce</u> powinno się unikać steroidów (R-CHO, rytuksymab, cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna). <i>Źródła finansowania: brak informacji</i>
NCCN 2021 USA*	Chłoniaki rozlane z dużych komórek B (z ang. skrót DLBCL)	Terapia pierwszego rzutu u pacjentów z <u>nieprawidłową czynnością lewej komory</u> : <ul style="list-style-type: none"> <li>• RCEPP (rytuksymab, cyklofosfamid, etopozyd, prednizon, prokarbazyna),</li> <li>• RCDOP (rytuksymab, cyklofosfamid, <b>liposomalna doksorubicyna</b>, winkrystyna, prednizon),</li> <li>• DA-EPOCH (etopozyd, prednizon, winkrystyna, cyklofosfamid, doksorubicyna) + rytuksymab (<i>dawka doksorubicyny powinna pozostać na wyjściowym poziomie nawet jeśli konieczne jest zwiększenie dawki</i>),</li> <li>• RCEOP (rytuksymab, cyklofosfamid, etopozyd, winkrystyna, prednizon)</li> <li>• RGCVP (rytuksymab, gemcytabina, cyklofosfamid, winkrystyna, prednizon).</li> </ul> Terapia pierwszego rzutu dla bardzo słabych pacjentów i pacjentów >80 lat z chorobami współistniejącymi: <ul style="list-style-type: none"> <li>• RCEPP (rytuksymab, cyklofosfamid, etopozyd, prednizon, prokarbazyna),</li> <li>• RCDOP (rytuksymab, cyklofosfamid, <b>liposomalna doksorubicyna</b>, winkrystyna, prednizon),</li> <li>• R-mini-CHOP,</li> </ul>

Organizacja, rok (kraj/region)	Przedmiot wytycznych	Opis zaleceń klinicznych
		<ul style="list-style-type: none"> <li>RGCVP (rytuksymab, gemcytabina, cyklofosfamid, winkrystyna, prednizolon).</li> </ul> <i>Skala siły dowodów i rekomendacji: Kategoria 2A (w oparciu o dowody na niższym poziomie)</i> <i>Źródła finansowania: brak informacji</i>
AHS 2019 Kanada	Chłoniaki	Terapia pierwszego rzutu u chorych z DLBCL oraz <u>chorobą kardiologiczną z LVEF &lt;50%</u> R-CEOP (rytuksymab, cyklofosfamid, etopozyd, winkrystyna, prednizon). Cykle co 21 dni. <i>Źródła finansowania: brak informacji</i>

\* Wytyczne odnoszą się do źródeł, w których mowa jest o pegylowanej doksorubicynie liposomalnej, tj. produkt leczniczy Caelyx. Skróty: **DLBCL** - chłoniak rozlany z dużych komórek B, **LVEF** - frakcja wyrzutowa lewej komory

Opisano 3 nowe wytyczne, które dotyczyły populacji będącej przedmiotem wniosku. W dwóch z nich wymieniono doksorubicynę liposomalną (wytyczne odnoszą się do źródeł, w których mowa jest o pegylowanej doksorubicynie liposomalnej, tj. produkt leczniczy Caelyx) w jednym z możliwych schematów postępowania. Wytyczne AHS 2019 nie wymieniają NPLD jako opcji terapeutycznej u pacjentów z ryzykiem sercowo-naczyniowym.

### 3. Wskazanie dowodów naukowych

#### 3.1. Nowotwory u pacjentów, u których występują istotne czynniki ryzyka poważnych zdarzeń sercowo-naczyniowych

##### 3.1.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych

Analitycy Agencji przeprowadzili aktualizację przeglądu systematycznego przeprowadzonego w 2018 roku w celu odnalezienia dowodów naukowych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania produktów leczniczych zawierających Doxorubicinum liposomanum w leczeniu nowotworów u pacjentów, u których występują istotne czynniki ryzyka poważnych zdarzeń sercowo-naczyniowych. Wyszukiwanie przeprowadzono w 12.04.2021 r. w bazach medycznych MEDLINE (via Pubmed), EMBASE oraz Cochrane Library. Jako datę odcięcia przyjęto dzień 17.07.2018 r., tj. do aneksu włączano badania opublikowane po dacie wyszukiwania przeprowadzonego w opracowaniu OT.4321.6.2018.

Poniżej przedstawiono kryteria włączenia badań do analizy:

##### Populacja:

Nowotwory u pacjentów, u których występują istotne czynniki ryzyka poważnych zdarzeń sercowo-naczyniowych wymienione poniżej:

1. Choroba wieńcowa;
2. Łagodna dysfunkcja skurczowa lewej komory serca EF=45-50%;
3. Cukrzyca insulinozależna;
4. Utrwalone migotanie przedsionków;
5. Arytmia komorowa;
6. Umiarkowane zwężenie zastawki aortalnej;
7. Nadciśnienie tętnicze z powikłaniami;
8. Przebyta w przeszłości terapia doksorubicyną konwencjonalną z wykorzystaniem dawki łącznej  $\geq 200\text{mg/m}^2$ ;

z uwzględnieniem przeciwwskazań:

1. Objawowa niewydolność serca (klasa III lub IV wg NYHA);
2. Dysfunkcja skurczowa lewej komory serca EF<40%;
3. Przebyty zawał serca < 6 tygodni;
4. Udokumentowany częstoskurcz komorowy w wywiadzie;
5. Źle kontrolowane nadciśnienie tętnicze;
6. Niestabilna dławica piersiowa (klasa CCS III lub IV)

we wskazaniach innych niż wymienione w Charakterystyce Produktu Leczniczego zakwalifikowanych do niższych rozpoznań wg ICD-10:

##### C81 CHOROBA HODGKINA

- C81.0 Przewaga limfocytów
- C81.1 Stwardnienie guzkowe
- C81.2 Mieszanokomórkowa
- C81.3 Zmniejszenie limfocytów
- C81.7 Inna Choroba Hodgkina
- C81.9 Choroba Hodgkina, Nieokreślona

##### C82 CHŁONIAK NIEZIARNICZY GUZKOWY (GRUDKOWY)

- C82.0 Z małych wpuklonych (szczelinowatych = cleaved) komórek, guzkowy
- C82.1 Mieszany z małych wpuklonych (szczelinowatych = cleaved) i wielkich komórek, guzkowy
- C82.2 Wielokomórkowy, guzkowy
- C82.7 Inne postacie chłoniaka nieziarniczego guzkowego
- C82.9 Chłoniak nieziarniczny, nieokreślony

##### C83 CHŁONIAKI NIEZIARNICZE ROZLANE

- C83.0 Z małych komórek (rozlany)
- C83.1 Z małych wpuklonych (szczelinowatych = cleaved) komórek (rozlany)
- C83.2 Mieszany z dużych i małych komórek (rozlany)

- C83.3 Wielokomórkowy (rozlany)
- C83.4 Immunoblastyczny (rozlany)
- C83.5 Limfoblastyczny (rozlany)
- C83.6 Niezróżnicowany (rozlany)
- C83.7 Guz (chłoniak) Burkitta
- C83.8 Inne postacie rozlanych chłoniaków nieziarnicznych
- C83.9 Rozlany chłoniak nieziarniczny, nieokreślony
- C84 OBWODOWY I SKÓRNY CHŁONIAK Z KOMÓREK T
  - C84.0 Ziarniniak grzybiasty
  - C84.1 Choroba Sezary'ego
  - C84.2 Chłoniak Strefy T
  - C84.3 Chłoniak limfoepitelioidalny
  - C84.4 Obwodowy chłoniak z komórek T
  - C84.5 Inne i nieokreślone chłoniaki T
- C85 INNE I NIEOKREŚLONE POSTACIE CHŁONIAKÓW NIEZIARNICZYCH
  - C85.0 Mięsak limfatyczny
  - C85.1 Chłoniak z komórek b, nieokreślony
  - C85.7 Inne określone postacie chłoniaka nieziarniczego
  - C85.9 Chłoniak nieziarniczny, nieokreślony

**Interwencja:** Doksorubicyna liposomalna niepegylowana (Myocet)

**Komparator:** Dowolny.

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

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

**Inne:** publikacje w języku angielskim i polskim, dostępne w postaci pełnego tekstu.

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

### 3.1.2. Opis badań włączonych do analizy

Do niniejszego opracowania włączono następujące 3 badania pierwotne opublikowane po 2018 r.:

- **Sancho 2021** – badanie RCT porównujące doksorubicynę liposomalną w schemacie R-COMP z R-CHOP u pacjentów z nowo zdiagnozowanym niezlokalizowanym DLBCL lub FL stopnia 3b
- **Rigacci 2020** – badanie jednoramienne w którym zastosowano doksorubicynę liposomalną w schemacie R-COMP u pacjentów z NHL
- **Salvi 2019** – badanie jednoramienne w którym zastosowano doksorubicynę liposomalną w schemacie MBVD u pacjentów z wcześniej nieleczonym klasycznym HL

**Tabela 2. Skrótowa charakterystyka badań włączonych do przeglądu systematycznego**

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
Sancho 2021 <u>Źródło finansowania:</u> TEVA Pharmaceuticals	Badanie: - wieloośrodkowe (15 ośrodków w Hiszpanii), - dwuramienne, - randomizowane (brak opisu sposobu randomizacji), - brak zaślepienia, - interwencja Grupa A: <b>R-COMP</b> (cyklofosfamid, doksorubicyna liposomalna, winkrystyna i prednizon) Grupa B: <b>R-CHOP</b> (rituksymab, cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna i prednizon)	<u>Kryteria włączenia:</u> - wiek $\geq$ 60 lat, - nowo zdiagnozowany niezlokalizowany DLBCL lub FL stopnia 3b (osoby ze zlokalizowanym chłoniakiem były włączone w przypadku obecności masywnej zmiany węzłowej) z co najmniej jedną mierzalną zmianą, - stan sprawności 0–2 wg (ECOG), - odpowiednie parametry hematologiczne, nerkowe i wątrobowe (chyba że wynikają z obecności chłoniaka) - wyjściowa LVEF $\geq$ 55%. <u>Kryteria wykluczenia:</u> - chłoniak zlokalizowany,	<u>Pierwszorzędowy:</u> - LVEF <55% na koniec leczenia <u>Drugorzędowy:</u> - ORR, - CR, - EFS, - PFS, - OS, - bezpieczeństwo.



Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
		<ul style="list-style-type: none"> <li>- chłoniak po transformacji w wywiadzie,</li> <li>- zajęcie OUN</li> <li>- dodatni wynik HBV, HCV lub HIV,</li> <li>- klinicznie istotna choroba układu krążenia, taka jak: <ul style="list-style-type: none"> <li>• niekontrolowane nadciśnienie tętnicze,</li> <li>• niekontrolowane komorowe lub nadkomorowe zaburzenia rytmu serca,</li> <li>• objawowa ChNS (klasa II lub wyższa wg kryteriów CCS),</li> <li>• obecna lub w wywiadzie zastoinowa niewydolność serca,</li> <li>• LVEF &lt;55%,</li> <li>• umiarkowany do ciężkiego przerost lewej komory,</li> <li>• znaczące wady zastawek,</li> <li>• brak odpowiedniego okna do określenia LVEF za pomocą echokardiografii.</li> </ul> </li> </ul> <p><u>Liczba pacjentów</u> Grupa A: R-COMP, n=45 Grupa B: R-CHOP, n=45</p>	
Rigacci 2020 <u>Źródło finansowania:</u> Brak informacji	Badanie: - retrospektywne, wieloośrodkowe (33 ośrodki we Włoszech w latach 1999-2015), - jednoramienne, - interwencja: R-COMP	<u>Kryteria włączenia:</u> - pacjenci z NHL którym podawano NPLD <u>Liczba pacjentów</u> 946 <u>Przyczyny podania NPLD:</u> wiek (49,2%, N = 466), wcześniejsza choroba serca (31,5%, N = 298), niekontrolowane nadciśnienie (13,3%, N = 126), wcześniejsze leczenie antracyklinami (2%, N = 19), ciężka arytmia (2%, N = 19), nieokreślone (2%, N = 18).	<u>Pierwszorzędowe:</u> - liczba powikłań kardiologicznych <u>Pozostałe (wybrane):</u> - CR, - OS, - DFS, - EFS (ocena poważnych zdarzeń sercowych: niewydolność serca, choroba niedokrwienna serca, ostry zawał serca i ostry obrzęk płuc)
Salvi 2019 <u>Źródło finansowania:</u> Firma Teva dostarczyła lek Myocet za darmo.	Badanie: - wieloośrodkowe (26 ośrodków we Włoszech w latach 2010-2013), - jednoramienne, - open-label, - interwencja: MBVD (NPLD, bleomycyna, winblastyna, dakarbazyna) + RT	<u>Kryteria włączenia:</u> - wcześniej nieleczony klasyczny HL, - wiek > 69 lat lub 18–69 lat z towarzyszącą jawną chorobą serca (obecność jednego z następujących: LVEF <50%, przerost lewej komory, niekontrolowane umiarkowane do ciężkiego nadciśnienie tętnicze, choroba niedokrwienna serca w wywiadzie, klinicznie istotna arytmia komorowa, przewlekłe migotanie przedsionków, nadciśnienie płucne, umiarkowane do ciężkich zaburzenia zastawki mitralnej, umiarkowana choroba zastawkowa aorty). <u>Kryteria wykluczenia:</u> - pacjenci określani jako osłabieni, - wcześniejsza choroba nowotworowa - zakażenie wirusem HIV <u>Liczba pacjentów</u> 47	<u>Pierwszorzędowe:</u> - CR - kardiotoksyczność: zmniejszenie LVEF o 15% w stosunku do wartości wyjściowej lub występowanie jakichkolwiek istotnych zaburzeń serca w trakcie leczenia. <u>Drugorzędowe (wybrane):</u> - PR - PFS - OS

Skróty: CCS - Canadian Cardiovascular Society, ChNS - choroba niedokrwienna serca, CR – remisja całkowita, DFS – czasem wolny od progresji choroby, DLBCL - chłoniak rozlany z dużych komórek B, COG - Eastern Cooperative Oncology Group, EFS - okres wolny od choroby, FL – chłoniak grudkowy, HBV - Wirus zapalenia wątroby typu B, HCV - Wirus zapalenia wątroby typu C, HIV – ludzki wirus niedoboru odporności, LVEF - Frakcja wyrzutowa lewej komory, NHL - non-Hodgkin's lymphoma, NPLD - niepegylowana liposomalna doxorubicyna, ORR - łączny odsetek odpowiedzi, OS – przeżycie całkowite, OUN – ośrodkowy układ nerwowy, PFS - przeżycie bez progresji choroby, PR - remisja częściowa, RT - radioterapia

### 3.1.3. Wyniki badań włączonych do przeglądu

#### Sancho 2021

##### Metodyka badania

Do badania włączono 90 pacjentów leczonych od października 2013 do lutego 2016 roku w 15 szpitalach na terenie Hiszpanii, z czego 8 pacjentów wyłączono ze względu na niespełnienie kryteriów włączenia lub ze względu na spełnienie kryteriów wyłączenia z badania. 45 pacjentów zostało zrandomizowanych do grupy R-COMP i 45 do grupy R-CHOP. Między grupami nie było istotnych statystycznie różnic w zakresie badanych parametrów wyjściowych.

##### Wyniki

Nie było istotnych statystycznie różnic między interwencją a komparatorem w liczbie pacjentów z LVEF <55% na koniec leczenia, 4 miesiące po leczeniu i 12 miesięcy po leczeniu. Nie obserwowano również istotnych statystycznie różnic między grupami w odniesieniu do łącznego odsetka odpowiedzi (ORR), remisji całkowitej (CR), okresu wolnego od choroby (EFS), przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS), przeżycia całkowitego oraz liczby zgonów.

Poniżej zamieszczono wyniki badania RCT *Sancho 2021* w którym porównywano doksorubicynę liposomalną w schemacie R-COMP z doksorubicyną konwencjonalną w schemacie R-CHOP.

**Tabela 3. Wyniki skuteczności klinicznej na podstawie badania Sancho 2021**

Punkt końcowy	R-COMP	R-CHOP
LVEF <55% na koniec leczenia	7% [3/42]	11% [n =4/36]
LVEF <55% 4 m-ce po leczeniu	6% [2/33]	10% [n =3/31]
LVEF <55% 12 m-cy po leczeniu	7% [2/28]	8% [n =2/24]
ORR	41 [91%]	36 (80%)
CR	28 [62%]	28 (62%)
EFS (2 lata)	62% [95% CI 48%–76%]	46% [95% CI 31%–61%]
PFS (2 lata)	62% [95% CI 48%–76%]	59% [95% CI 44%–74%]
OS (2 lata)	73% [95% CI 60%–86%]	75% [95% CI 62%–88%]
Zgony (42 mies. follow-up)	14	15

Skróty: LVEF - Frakcja wyrzutowa lewej komory, CR – remisja całkowita, EFS - okres wolny od choroby, ORR - łączny odsetek odpowiedzi, OS – przeżycie całkowite, PFS - przeżycie bez progresji choroby

**Tabela 4. Zdarzenia niepożądane i toksyczność na podstawie badania Sancho 2021**

Zdarzenie niepożądane	Wszystkie stopnie		Stopnie 3-4	
	R-COMP (n=45)	R-CHOP (n=45)	R-COMP (n=45)	R-CHOP (n=45)
Ból	24 (53%)	24 (53%)	1 (2%)	1 (2%)
Zmęczenie	24 (53%)	22 (49%)	3 (7%)	0
Zakażenie	23 (51%)	21 (47%)	7 (16%)	5 (11%)
Neuropatia obwodowa	13 (29%)	15 (33%)	0	1 (2%)
Zaparcia	13 (29%)	13 (29%)	0	1 (2%)
Gorączka	13 (29%)	12 (27%)	4 (9%)	0
Obrzęk	9 (20%)	14 (31%)	1 (2%)	0
Niewydolność nerek	12 (27%)	9 (20%)	-	-
Biegunka	10 (22%)	10 (22%)	1 (2%)	0
Toksyczne uszkodzenie wątroby	12 (27%)	6 (13%)	3 (7%)	1 (2%)
Nudności / wymioty	9 (20%)	8 (18%)	-	-
Zapalenie błony śluzowej	9 (20%)	7 (16%)	-	-
Hiperglukemia	6 (13%)	8 (18%)	2 (4%)	0
Anoreksja	7 (16%)	6 (13%)	-	-
Duszność	9 (20%)	4 (9%)	4 (9%)	0
Wysypka skórna	5 (11%)	8 (18%)	-	-

Zdarzenie niepożądane	Wszystkie stopnie		Stopnie 3-4	
	R-COMP (n=45)	R-CHOP (n=45)	R-COMP (n=45)	R-CHOP (n=45)
Krwotok	6 (13%)	5 (11%)	2 (4%)	1 (2%)
Niedociśnienie	3 (7%)	4 (9%)	-	-
Zawroty głowy	4 (9%)	2 (4%)	-	-
Zakrzepica	3 (7%)	2 (4%)	0	1
Neutropenia	19 (42%)	27 (60%)	13 (29%)	22 (49%)
Gorączka neutropeniczna	11 (24%)	7 (16%)	11 (24%)	7 (16%)
Niedokrwistość	18 (40%)	18 (40%)	3 (7%)	3 (7%)
Małopłytkowość	8 (18%)	8 (18%)	4 (9%)	4 (9%)
<b>Sercowo-naczyniowe zdarzenia niepożądane</b>				
Migotanie przedsionków	1	3	-	2
Tachykardia	1	3	-	-
Bradykardia / tachykardia	1	0	-	-
Niewydolność serca	1	2	-	1
Zawał mięśnia sercowego	0	1	-	1
Blok przedsionkowo-komorowy	1	0	-	-
<b>Wszystkie zdarzenia sercowo-naczyniowe</b>	<b>5</b>	<b>9</b>	<b>-</b>	<b>4</b>

#### Bezpieczeństwo i tolerancja doksorubicyny liposomalnej

Nie obserwowano istotnych statystycznie różnic między grupami w zakresie występowania zdarzeń niepożądanych i toksyczności.

Najczęstszym niehematologicznym poważnym zdarzeniem niepożądanym były infekcje: 7 pacjentów w grupie R-COMP i 5 pacjentów w grupie R-CHOP. Najczęstszym hematologicznym poważnym zdarzeniem niepożądanym była neutropenia, która wystąpiła u 13 pacjentów w grupie R-COMP i u 22 pacjentów w grupie R-CHOP.

#### Kardiotoksyczność

U 4 pacjentów leczonych R-COMP wystąpiło 5 zdarzeń niepożądanych dotyczących układu sercowo-naczyniowego, u 5 pacjentów którzy otrzymali R-CHOP wystąpiło 9 kardiologicznych zdarzeń niepożądanych. 4 zdarzenia niepożądane stopnia  $\geq 3$  (2 przypadki migotania przedsionków, 1 niewydolność serca i 1 zawał mięśnia sercowego ze skutkiem śmiertelnym) wystąpiły tylko w grupie R-CHOP.

#### Markery sercowe

Obserwowano istotnie statystycznie niższy odsetek pacjentów R-COMP w porównaniu z pacjentami R-CHOP z podwyższonym stężeniem troponiny podczas cyklu 6 chemioterapii (63% vs. 100%,  $p=0,001$ ) i 1 miesiąc po leczeniu (odpowiednio 56% vs. 88%,  $p=0,015$ ). W pozostałych badanych punktach czasowych, w tym rok po leczeniu nie obserwowano istotnych statystycznie różnic między grupami.

Liczba pacjentów z podwyższonym stężeniem NT-proBNP nie różniła się istotnie statystycznie między grupami w żadnym z badanych punktów czasowych.

#### Wnioski autorów

Stosowanie liposomalnej doksorubicyny zamiast konwencjonalnej doksorubicyny w schemacie R-CHOP u starszych pacjentów z DLBCL z wcześniejszą prawidłową LVEF nie wpływa negatywnie na skuteczność leczenia, ale nie wydaje się aby miało ono obniżyć ryzyko wczesnej kardiotoksyczności, przynajmniej w odniesieniu do pierwszorzędnego punktu końcowego. Chociaż zaobserwowano pewne oznaki zmniejszonej kardiotoksyczności w grupie R-COMP, krótkoterminowa kardiotoksyczność była również niska w grupie R-CHOP. Potrzebny jest dłuższy okres obserwacji i dodatkowe badania z udziałem większej liczby pacjentów, aby określić, czy NPLD może przynosić korzyści w przypadku późnej kardiotoksyczności.

#### **Wyniki badań jednoramiennych**

##### **Rigacci 2020 i Salvi 2019**

Poniżej przedstawiono 2 badania jednoramienne *Rigacci 2020* i *Salvi 2019*, w których zastosowano odpowiednio doksorubicynę liposomalną w schemacie R-COMP oraz w schemacie MBVD (NPLD, bleomycyna, winblastyna, dakarbazyna) + RT. Ponieważ badania te nie posiadają grupy porównawczej i są badaniami o niższej jakości, przedstawiono tylko ich najważniejsze wyniki.

**Metodyka badań**

W badaniu *Rigacci 2020* wykorzystano dane dotyczące leczenia doksorubicyną liposomalną 946 pacjentów z NHL w latach 1999-2015 w 33 ośrodkach we Włoszech.

Do badania *Salvi 2019* od marca 2010 r. do stycznia 2013 r., włączono 47 wcześniej nieleczonych pacjentów z klasycznym HL z 22 ośrodków we Włoszech.

**Wyniki**

W badaniu *Rigacci 2020* remisję całkowitą - CR uzyskało 687 (72,6%) pacjentów, a częściową - PR 119 (12,6%) pacjentów. Brak odpowiedzi na leczenie obserwowano u 134 (14%) pacjentów. Poważne zdarzenia kardiotoxyczne wystąpiły u 51 (5%) pacjentów w tym: niewydolność serca (N = 31), choroba niedokrwienna serca (N = 16), ostry zawał serca (N = 3), ostry obrzęk płuc (N = 1). Przeżycie całkowite - OS po 32 mies. medianie follow-up wynosiło 72%. Po 23 mies. medianie obserwacji DFS wynosiło 58%. Podczas trwania badania zmarło 347 (36,7%) pacjentów. W tym 18 (5,2%) zgonów była związana z kardiotoxycznością.

W badaniu *Salvi 2019* remisję całkowitą - CR uzyskało 36 (77%) pacjentów, a częściową PR 5 (11%) pacjentów. Poważne zdarzenia kardiotoxyczne (pierwszorzędowy punkt końcowy) wystąpiły u 2 (4,3%) pacjentów. 3-letnie OS wynosiło 78%. 3-letnie PFS wynosiło 59%. Podczas trwania badania zmarło 12 (26%) pacjentów. W tym z przyczyn sercowo-naczyniowych: 1 zawał serca związany z ostrym zatruciem, 1 udar, 1 niewydolność serca, 1 zawał serca.

**Tabela 5. Wyniki skuteczności praktycznej na podstawie badania Rigacci 2020 i Salvi 2019**

Punkt końcowy	Rigacci 2020	Salvi 2019
CR	687 (72,6%)	36 (77%)
PR	119 (12,6%)	5 (11%)
Brak odpowiedzi na leczenie	134 (14%)	-
Poważne zdarzenia kardiotoxyczne	51 (5%) niewydolność serca (N = 31), choroba niedokrwienna serca (N = 16), ostry zawał serca (N = 3), ostry obrzęk płuc (N = 1)	2 (4,3%)
OS	72% (32 mies.*)	78% (36 m-cy)
DFS	58% (23 mies.**)	-
PFS	-	59% (36 m-cy)
Zgony	347 (36,7%) W tym: kardiotoxyczne: 18 (5,2%)	12 (26%) W tym sercowo-naczyniowe: zawał serca związany z ostrym zatruciem: 1 udar: 1 niewydolność serca: 1, zawał serca: 1

\* mediana follow-up, \*\* mediana obserwacji

Skróty: PR - remisja częściowa, CR - remisja całkowita, DFS - czas wolny od progresji choroby, OS - przeżycie całkowite, PFS - przeżycie bez progresji choroby

**Tabela 6. Zdarzenia niepożądane na podstawie badania Salvi 2019**

Zdarzenie niepożądane	Dowolny stopień n (%)	Stopień 3 n (%)	Stopień 4-5 n (%)
Niedokrwistość	26 (55,3)	4 (8,5)	-
Małopłytkowość	12 (25,5)	1 (2,1)	-
Neutropenia	28 (59,6)	9 (19,1)	14 (29,8)
Kardiologiczne	2 (4,3)	-	1 (2,1)
Metaboliczne	5 (10,6)	5 (10,6)	-
Z przewodu pokarmowego	16 (34,0)	-	1 (2,1)
Hepatologiczne	1 (2,1)	1 (2,1)	-
Udokumentowana infekcja	8 (17)	3 (6,3)	4 (8,5)
Gorączka neutropeniczna	3 (6,3)	3 (6,3)	-
Neurologiczne	2 (4,2)	-	-
Układ oddechowy	4 (8,5)	-	-
Nerkowa	2 (4,2)	-	-

Inne	18 (38,2)	2 (4,2)	-
------	-----------	---------	---

#### Bezpieczeństwo i tolerancja doksorubicyny liposomalnej

W badaniu *Salvi 2019* najczęściej występującym zdarzeniem niepożądanym 3–4 stopnia była neutropenia, obserwowana u 23 pacjentów (48,9%), niedokrwistość i małopłytkowość 3 stopnia stwierdzono odpowiednio u 4 (8,5%) i u 1 (2,1%) pacjenta. Infekcje 3–5 stopnia obserwowano u 7 (14,8%) pacjentów, gorączkę neutropeniczną 3 stopnia u 3 (6,3%) pacjentów.

#### Wnioski autorów

##### *Rigacci 2020*

Stosowanie NPLD w populacji wysokiego lub bardzo wysokiego ryzyka wiązało się z porównywalną częstością występowania kardi toksyczności jak w przypadku stosowania standardowej doksorubicyny. Zastosowanie NPLD, która znacznie zmniejsza akumulację, a tym samym toksyczne działanie doksorubicyny na miocyt, pozwala na stosowanie standardowego leczenia w dużej części populacji. Badanie potwierdza również skuteczność schematu COMP jeśli chodzi o uzyskanie CR.

##### *Salvi 2019*

Nie potwierdzono hipotezy, że schemat MBVD może poprawić wyniki osiągnięte przy standardowym ABVD jednak stosowanie niepegylowanej liposomalnej doksorubicyny można uznać za aktywną i bezpieczną alternatywę dla konwencjonalnej doksorubicyny w leczeniu starszych pacjentów z HL, którzy nie są dobrymi kandydatami do standardowego leczenia ABVD z powodu problemów z sercem lub z wysokim ryzykiem rozwoju kardi toksyczności. Dzięki MBVD wysokie wskaźniki wyleczalności są osiągnięte we wczesnych stadiach HL u osób starszych. Z drugiej strony, potwierdzono, że leczenie zaawansowanego stadium HL u pacjentów w podeszłym wieku nie jest satysfakcjonujące i poszukiwanie nowych opcji leczenia o lepszym profilu ryzyka do korzyści jest zdecydowanie uzasadnione.

## 3.2. Podsumowanie

W badaniu RCT bez zaślepienia *Sancho 2021* nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic między grupami w zakresie pierwszorzędnego punktu końcowego (LVEF <55% na koniec leczenia) oraz ORR, CR, EFS, PFS, OS oraz w zakresie zdarzeń niepożądanych.

Obserwowano istotnie statystycznie niższy odsetek pacjentów R-COMP w porównaniu z pacjentami R-CHOP z podwyższonym stężeniem troponiny podczas cyklu 6 chemioterapii (63% vs. 100%, p=0,001) i 1 miesiąc po leczeniu (odpowiednio 56% vs. 88%, p=0,015). W pozostałych badanych punktach czasowych, w tym rok po leczeniu nie obserwowano istotnych statystycznie różnic między grupami.

Liczba pacjentów z podwyższonym stężeniem NT-proBNP nie różniła się istotnie statystycznie między grupami w żadnym z badanych punktów czasowych.

W badaniu *Rigacci 2020* remisję całkowitą - CR uzyskało 687 (72,6%) pacjentów, a częściową - PR 119 (12,6%) pacjentów. Brak odpowiedzi na leczenie obserwowano u 134 (14%) pacjentów. Poważne zdarzenia kardi toksyczne wystąpiły u 51 (5%) pacjentów w tym: niewydolność serca (N = 31), choroba niedokrwienności serca (N = 16), ostry zawał serca (N = 3), ostry obrzęk płuc (N = 1). Przeżycie całkowite - OS po 32 mies. medianie follow-up wynosiło 72%. Po 23 mies. medianie obserwacji DFS wynosiło 58%. Podczas trwania badania zmarło 347 (36,7%) pacjentów. W tym 18 (5,2%) zgonów była związana z kardi toksycznością.

W badaniu *Salvi 2019* remisję całkowitą - CR uzyskało 36 (77%) pacjentów, a częściową PR 5 (11%) pacjentów. Poważne zdarzenia kardi toksyczne (pierwszorzędowy punkt końcowy) wystąpiły u 2 (4,3%) pacjentów. 3-letnie OS wynosiło 78%. 3-letnie PFS wynosiło 59%. Podczas trwania badania zmarło 12 (26%) pacjentów. W tym z przyczyn sercowo-naczyniowych: 1 zawał serca związany z ostrym zatruciem, 1 udar, 1 niewydolność serca, 1 zawał serca.

Głównym ograniczeniem analizy klinicznej jest brak badań klinicznych spełniających kryteria włączenia dla wszystkich wskazań wymienianych w załączniku C.21.b do Obwieszczenia MZ. Do odnalezionych badań włączano pacjentów z chłoniakami NHL i HL, lista chłoniaków w Obwieszczeniu jest szersza. W badaniu *Sancho 2021* pacjenci z LVEF <55% byli wyłączeni z badania, tymczasem wskazania wymienione w załączniku C.21.b obejmują pacjentów z LVEF=45-50%. W tym samym badaniu nadciśnienie tętnicze występowało u 39% pacjentów w grupie R-COMP i u 58% pacjentów w grupie R-CHOP, cukrzyca u 18% pacjentów w grupie R-COMP i u 16% pacjentów przyjmujących R-CHOP. Badania *Rigacci 2020* i *Salvi 2019* są badaniami jednoramiennymi o niższej jakości. Dodatkowo, populacja w tych badaniach również nie jest tożsama z populacją opisaną w załączniku do Obwieszczenia MZ.

W poprzednim opracowaniu Agencji odnaleziono dowody naukowe o podobnej jakości: 1 badanie RCT, oraz 4 badania skuteczności praktycznej, w tym 1 dwuramienne i 3 badania jednoramienne. W badaniu RCT *Fridrik 2016* nie wykazano istotnych statystycznie różnic między grupami w zakresie punktów końcowych dotyczących przeżycia i remisji choroby. W trakcie leczenia LVEF <50% odnotowano w 10/218 (4,6%) wartościach w trakcie leczenia w grupie R-COMP, oraz w 31/196 (15,8%) w grupie R-CHOP ( $p < 0,001$ ). W badaniu RCT *Sancho 2021* jedyne istotnie statystycznie różnice między grupami dotyczyły podwyższonego stężenia troponiny w dwóch punktach czasowych.

## 4. Źródła

### Badania pierwotne

- Rigacci 2020** Rigacci, Luigi, Ombretta Annibali, Sofya Kovalchuk, Elisabetta Bonifacio, Francesca Pregnolato, Francesco Angrilli, Umberto Vitolo, i in. „Nonpeglylated Liposomal Doxorubicin Combination Regimen (R-COMP) for the Treatment of Lymphoma Patients with Advanced Age or Cardiac Comorbidity”. *Hematological Oncology* 38, nr 4: 478–86. <https://doi.org/10.1002/hon.2764>.
- Salvi 2019** Salvi, Flavia, Stefano Luminari, Alessandra Tucci, Stefania Massidda, Anna Marina Liberati, Caterina Stelitano, Manuela Zanni, i in. „Bleomycin, Vinblastine and Dacarbazine Combined with Nonpeglylated Liposomal Doxorubicin (MBVD) in Elderly ( $\geq 70$  Years) or Cardiopathic Patients with Hodgkin Lymphoma: A Phase-II Study from Fondazione Italiana Linfomi (FIL)”. *Leukemia & Lymphoma* 60, nr 12: 2890–98. <https://doi.org/10.1080/10428194.2019.1608529>.
- Sancho 2021** Sancho, Juan-Manuel, Rubén Fernández-Alvarez, Francisco Gual-Capllonch, Esther González-García, Carlos Grande, Norma Gutiérrez, María-Jesús Peñarubia, i in. „R-COMP versus R-CHOP as First-Line Therapy for Diffuse Large B-Cell Lymphoma in Patients  $\geq 60$  Years: Results of a Randomized Phase 2 Study from the Spanish GELTAMO Group”. *Cancer Medicine* 10, nr 4: 1314–26. <https://doi.org/10.1002/cam4.3730>.

### Rekomendacje kliniczne

- PTOK 2020** Chłoniaki rozlane z dużych komórek B, K. Warzocha [w:] Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych 2019 rok [http://onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/zalecenia\\_PTOK\\_tom2\\_2.13.Chloniaki\\_rozlane\\_z\\_duzych\\_komerek\\_B\\_200520.pdf](http://onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/zalecenia_PTOK_tom2_2.13.Chloniaki_rozlane_z_duzych_komerek_B_200520.pdf)
- NCCN 2021** NCCN Guidelines B-Cell Lymphomas <https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=1&id=1480>
- AHS 2019** Lymphoma. Cancer Care Alberta. <https://www.albertahealthservices.ca/assets/info/hp/cancer/if-hp-cancer-guide-lyhe002-lymphoma.pdf>

### Pozostałe publikacje

- ChPL Myocet** [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/myocet-liposomal-previously-myocet-epar-product-information\\_pl.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/myocet-liposomal-previously-myocet-epar-product-information_pl.pdf)
- AOTMiT-OT-434-23/2015** Opracowanie nr AOTMiT-OT-434-23/2015, „Myocet (doxorubicinum) we wskazaniach: leczenie chłoniaków (kody ICD-10: C81-C85) w przypadku współistnienia istotnych czynników ryzyka poważnych zdarzeń sercowo-naczyniowych z uwzględnieniem przeciwwskazań” 13.11.2015 r.
- OT.4321.6.2018** Doxorubicinum w leczeniu chłoniaków (kody ICD-10: C81-C85) w przypadku współistnienia istotnych czynników ryzyka poważnych zdarzeń sercowo-naczyniowych z uwzględnieniem przeciwwskazań. 12.09.2018 r.
- Obwieszczenie MZ** Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 21 kwietnia 2021 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 maja 2021 r.
- Załącznik C.21.b** Załącznik do obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 2021-04-21, zawierającego zakres wskazań objętych refundacją (wg ICD -10)

## 5. Załączniki

### 5.1. Wykaz leków zawierających doxorubicinum liposomanum finansowanych ze środków publicznych w ramach ocenianego wskazania

Tabela 7. Produkty lecznicze refundowane w ocenianym wskazaniu zgodnie z obwieszczeniem MZ z dnia 21 kwietnia 2021 r.

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Kod EAN	UCZ [zł]	CHB [zł]	WLF [zł]	PO	WDS [zł]
<b>1014.2, Doxorubicinum liposomanum nonpegylatum</b>							
Myocet / Myocet liposomal, proszek, dyspersja i rozpuszczalnik do koncentratu do sporządzania dyspersji do infuzji, 50 mg	2 zest. po 3 fioł. (1 proszek + 1 liposomy + 1 bufor)	0590999021355 9	3580,20	3759,21	3759,21	bezpłatny	0

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

### 5.2. Strategia wyszukiwania publikacji

Tabela 8. Strategia wyszukiwania w bazie Medline (data ostatniego wyszukiwania: 12.04.2021 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	Search: doxorubicin[Title/Abstract]	46 496
#2	Search: "Doxorubicin"[Mesh]	58 501
#3	Search: #1 or #2	75 944
#4	Search: ((nonpegylated or non-pegylated)) OR "non pegylated"	549
#5	Search: #3 and #4	136
#6	Search: Myocet[Title/Abstract]	73
#7	Search: #5 or #6	176
#8	Search: lymphom*[Title/Abstract]	187 818
#9	Search: "Lymphoma"[Mesh]	174 527
#10	Search: #8 or #9	247 593
#11	Search: #7 and #10	33
#12	Search: #7 and #10 Filters: from 2018/7/1 - 2021/4/12	3

Tabela 9. Strategia wyszukiwania w bazie Embase (data ostatniego wyszukiwania: 12.04.2021 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	doxorubicin.ab,kw,ti.	56948
#2	exp doxorubicin/	156050
#3	1 or 2	160450
#4	(nonpegylated or non-pegylated or "non pegylated").af.	944
#5	3 and 4	313
#6	myocet.af.	713
#7	5 or 6	916
#8	"lymphom*".ab,kw,ti.	224253
#9	exp lymphoma/	248923
#10	8 or 9	293427



Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#11	7 and 10	183
#12	7 and 10	183
#13	limit 12 to yr="2018 -Current"	19

Tabela 10. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane (data ostatniego wyszukiwania: 12.04.2021 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	doxorubicin:ti,ab,kw	7769
#2	MeSH descriptor: [Doxorubicin] explode all trees	4851
#3	#1 or #2	8743
#4	nonpegylated or non-pegylated or "non pegylated"	102
#5	#3 and #4	65
#6	myocet:ti,ab,kw	62
#7	#5 or #6	107
#8	lymphom*:ti,ab,kw	11771
#9	MeSH descriptor: [Lymphoma] explode all trees	3281
#10	#8 or #9	12130
#11	#7 and #10 with Cochrane Library publication date Between Jul 2018 and Apr 2021	6