



**Agencja Oceny Technologii Medycznych**  
**Wydział Obsługi Rady Przejrzystości**

**Dokсорubicyna**  
**liposomalna pegylowana,**  
**w rozpoznaniach zakwalifikowanych**  
**do kodów ICD-10: C81.9 i C83.9**

Raport ws. w sprawie oceny świadczenia opieki  
zdrowotnej

Raport Nr: AOTM-RK-431-18/2014

Warszawa, maj 2014 r.

Zastosowane skróty:

**ACVBP:** cyklofosfamid 1200 mg/m<sup>2</sup> + doksorubicyna 75 mg/m<sup>2</sup> + windezyna 2 mg/m<sup>2</sup> + bleomycyna 10 mg/m<sup>2</sup> + prednizon 60 mg/m<sup>2</sup>,

**AE** – ang. Adverse Event – zdarzenie niepożądane

**AJCC** – American Joint Committee on Cancer

**ALT** – ang. Alanine Aminotransferase – aminotransferaza alaninowa

**ANC** – ang. Absolute Neutrophil Count – bezwzględna liczba neutrofilii

**ASCT** - przeszczep komórek macierzystych,

**AST** – ang. Asparaginian Aminotransferase – aminotransferaza asparaginowa

**BCNU** – karmustyna

**BEAM:** deksametazon 8 mg + BCNU 60 mg/m<sup>2</sup> + etopozyd 75-150 mg/m<sup>2</sup> + cytarabina 100 mg/m<sup>2</sup> + melfalan 20 mg/m<sup>2</sup>,

**BNL** – British National Lymphoma

**BSG** – ang. brainstem glioma –glejak pnia mózgu

**BV/BVC** – bewacyzumab

**CC:** 2CdA 0,12 mg/kg + cyklofosfamid 750 mg/m<sup>2</sup>,

**CET** – cetuksymab

**CHMP** – ang. Committee for Human Medicinal Products – Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi

**CHOP:** cyklofosfamid 750 mg/m<sup>2</sup> + doksorubicyna 50 mg/m<sup>2</sup> + winkrystyna 1,4 mg/m<sup>2</sup> + prednizon 100 mg/m<sup>2</sup>,

**ChPL** – Charakterystyka Produktu Leczniczego

**CNOP:** cyklofosfamid 750 mg/m<sup>2</sup> + mitoksantron 12 mg/m<sup>2</sup> + winkrystyna 1,4 mg/m<sup>2</sup> + prednizon 100 mg/m<sup>2</sup>,

**CP** – karboplatyna

**CT** – ang. Computer Tomography – Tomografia Komputerowa/TK

**CTCAE** – ang. Common Terminology Criteria for Adverse Events

**CTH** – chemioterapia

**DA-EPOCH-R:** rytuksymab 375 mg/m<sup>2</sup> + etopozyd 50 mg/m<sup>2</sup> + doksorubicyna 10 mg/m<sup>2</sup> + winkrystyna 0,4 mg/m<sup>2</sup> + cyklofosfamid 750 mg/m<sup>2</sup> + prednizon 60 mg/m<sup>2</sup> + G-CSF,

**DHAP:** cisplatyna 100 mg/m<sup>2</sup> + cytarabina 200 mg/m<sup>2</sup> + deksametazon 40 mg/d.

**DHAP:** deksametazon 40 mg + cytarabina 200 mg/m<sup>2</sup> + cisplatyna 25 mg/m<sup>2</sup>,

**EGFR** – ang. Endothelial Growth Factor Receptor – receptor dla czynnika wzrostu śródbłonna

**ERL** – erlotynib

**ESHAP:** etopozyd 60 mg/m<sup>2</sup> + metyoloprednizolon 500 mg/m<sup>2</sup> + cytarabina 2000 mg/m<sup>2</sup> + cisplatyna 25 mg/m<sup>2</sup>,

**ETO** – etopozyd

**FC:** fludarabina 20mg/m<sup>2</sup> + cyklofosfamid 1000 mg/m<sup>2</sup>,

**FDG-PET** – ang. FluoroDeoksyGlukose – Positron Emission Tomography - pozytonowa tomografia emisyjna przy użyciu 18-fluorodeoksyglukozy

**FL** – ang. follicular lymphoma, chłoniak liściasty

**FLAIR** – ang. Fluid Light Attenuation Inversion Recovery – jedna z sekwencji w obrazowaniu przy użyciu rezonansu magnetycznego

**FMD:** fludarabina 25 mg/m<sup>2</sup> + mitoksantron 10 mg/m<sup>2</sup> + deksametazon 20 mg/m<sup>2</sup>,

**GB/GBM** – ang. glioblastoma – glejak wielopostaciowy

**GELF** – Group d'Etude des Lymphomes Folliculaires

**Hb** – hemoglobina

**HD-MEVA**: doksorubicyna 50 mg/m<sup>2</sup> + cyklofosfamid 750mg/m<sup>2</sup> + metotreksat 500-5000 mg/m<sup>2</sup> + wolinian wapnia 15 mg/m<sup>2</sup> + winkrystyna 2 mg,

**HFSRT** – ang. HyperFunctional Stereotactic RadioTherapy - hiperfunkcyjna stereotaktyczna radioterapia

**HGG** – ang. high grade glioma – glejak G-III I G-IV wg WHO

**HTH** – hormonoterapia

**HYPER CV/AD**: cyklofosfamid 300 mg/m<sup>2</sup> + doksorubicyna 25 mg/m<sup>2</sup> + windezyna 2 mg/m<sup>2</sup> + deksametazon 30 mg/m<sup>2</sup>,

**ICE**: etopozyd 100mg/m<sup>2</sup> + karboplatyna max 800mg + ifosfamid 500mg/m<sup>2</sup>,

**IFRT** – Radioterapia,

**IRF** – ang. Independent Radiology Facility – niezależna komisja radiologiczna

**Irin** - irinotekan

**ITT** – ang. Intention To Treat – zgodnie z zaplanowanym leczeniem

**IVE**: ifosfamid 3000 mg/m<sup>2</sup> + etopozyd 200 mg/m<sup>2</sup> + epirubicyna 50 mg/m<sup>2</sup>,

**KCh** – Katalog Chemioterapii – katalog substancji czynnych stosowanych w chemioterapii nowotworów

**KPS** – ang. Karnofsky Performance Status - stan sprawności wg klasyfikacji Karnofskiego

**KRN** – Krajowy Rejestr Nowotworów

**KT** – tomografia komputerowa

**LDH** – dehydrogenaza mleczanowa

**LGG** – ang. low grade glioma – glejak niskiego stopnia

**LPS** – ang. Lansky Performance Status - stan sprawności wg klasyfikacji Lanskiego

**MA**: metotreksat 100 mg/m<sup>2</sup> + cytarabina 300 mg/m<sup>2</sup>,

**MG** – ang. malignant glioma – glejak złośliwy

**mITT** – ang. modified Intention To Treat – zmodyfikowana analiza zgodna z intencją

**MRI** – ang. Magnetic Resonance Imaging – rezonans magnetyczny/obrazowanie z zastosowaniem rezonansu magnetycznego

**NCI-CTC** – ang. National Cancer Institute – Common Terminology Criteria (for Adverse Events) – kryteria terminologii zdarzeń niepożądanych wg Narodowego Instytutu Nowotworów

**NLPZ** – Niesteroidowe Leki Przeciwzapalne

**OUN** – ośrodkowy układ nerwowy

**PC** – ang. Platelet Count – liczba płytek (krwi)

**PCV** – schemat chemioterapii prokarbazyna + lomustyna + winkrystyna

**PICO** – ang. Population, Intervention, Comparator, Outcome – populacja, interwencja, komparator, wynik

**PLT** – liczba płytek krwi

**PP** – ang. Per Protocol – zgodnie z protokołem

**PPE** - ang. Palmar Plantar Erythrodysesthesia, rumień dłoni i podeszw stóp

**QUOROM** – ang. The Quality of Reporting of Meta-analyses – jakości raportowania metaanaliz

**R-CEOP**: rytuksymab 357 mg/m<sup>2</sup> + cyklofosfamid 750 mg/m<sup>2</sup> + winkrystyna 2 mg+ etopozyd 100 mg/m<sup>2</sup> + prednizon 100 mg/dzień,

**R-CHOEP**: rytuksymab 357 mg/m<sup>2</sup> + cyklofosfamid 750 mg/m<sup>2</sup>, doksorubicyna 50 mg/m<sup>2</sup> + winkrystyna 2 mg + etopozyd 100 mg/m<sup>2</sup> + prednizon 100 mg/dzień + G-CSF,

**R-CHOP**: rytuksymab 357mg/m<sup>2</sup> + cyklofosfamid 750 mg/m<sup>2</sup>, doksorubicyna 50 mg/m<sup>2</sup> + winkrystyna 2mg+ prednizon 100mg/dzień,

**RCT** – ang. Randomized Clinical Trials – randomizowane badania kliniczne

**R-CVP** – rytuksymab, cyklofosfamid, winkrystyna, prednizon;

**R-F** – rytuksymab, fludarabina;

**R-FC** – rytuksymab, fludarabina, cyklofosfamid;

**R-FCM** – rytuksymab, fludarabina, cyklofosfamid, mitoksantron;

**R-FMD** – rytuksymab, fludarabina, mitoksantron, deksametazon;

**R-ICE**: rytuksymab 375 mg/m<sup>2</sup> + etopozyd 100 mg/m<sup>2</sup> + karboplatyna,

**RIT** – radioimmunoterapia

**RT/RTH** – RadioTerapia

**SRCH** - Stereotaktyczna RadioChirurgia

**SRF** - Stereotaktyczna Radioterapia Frakcjonowana

**Stanford V** – schemat chemioterapii zawierający doksorubicyna + analog cyklofosfamidu + winblastyna + winkrystyna + bleomycyną + etopozyd + prednizon

**T1** – sekwencja T1-zależna w obrazowaniu rezonansem magnetycznym

**T2** – sekwencja T2-zależna w obrazowaniu rezonansem magnetycznym

**TGF-b** – ang. transforming growth factor b – transformujący czynnik wzrostu b

**TK** – Tomografia Komputerowa/CT

**VIPD**: etopozyd 100 mg/m<sup>2</sup> + ifosfamid 1,2 g/m<sup>2</sup> + cis platyna 33 mg/m<sup>2</sup> + deksametazon 40mg,

**WBC** – ang. White Blood Cell Count – liczba krwinek białych

**WHO** – ang. World Health Organization – Światowa Organizacja Zdrowia

## Spis treści

1.	Podstawowe informacje o wniosku .....	6
2.	Problem decyzyjny .....	7
2.1.	Problem zdrowotny .....	7
2.1.1.	Nowotwory złośliwe uznane lub podejrzane jako pierwotne tkanki limfatycznej, krwiotwórczej i tkanek pokrewnych, choroba Hodgkina (ICD10: C81) .....	7
2.1.2.	Rozlany chłoniak nieziarniczny, nieokreślony (ICD-10: C83) .....	9
2.1.3.	Opis świadczeń alternatywnych .....	11
2.1.4.	Liczebność populacji wnioskowanej .....	11
2.2.	Interwencje wnioskowane .....	11
2.2.1.	Zagadnienia rejestracyjne .....	11
2.2.2.	Wskazania zarejestrowane .....	14
2.2.3.	Dotychczasowe postępowanie administracyjne w Polsce z technologią wnioskowaną .....	14
2.2.4.	Aktualny sposób finansowania ocenianej technologii .....	14
3.	Opinie ekspertów .....	15
4.	Rekomendacje kliniczne i refundacyjne .....	15
4.1.	Rekomendacje kliniczne .....	15
4.2.	Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych .....	21
5.	Analiza kliniczna .....	21
5.1.	Metodologia analizy klinicznej .....	21
5.2.	Wyniki analizy klinicznej .....	23
5.2.1.	C81.9 (choroba Hodgkina, nieokreślona) .....	23
5.2.2.	C83.9 (rozlany chłoniak nieziarniczny, nieokreślony) .....	23
5.3.	Ograniczenia analizy klinicznej .....	24
5.4.	Bezpieczeństwo .....	24
5.5.	Dodatkowa analiza bezpieczeństwa .....	32
5.6.	Podsumowanie analizy klinicznej i bezpieczeństwa .....	32
6.	Analiza ekonomiczna .....	34
6.1.	Opublikowane analizy ekonomiczne .....	34
6.2.	Metodyka i model analizy ekonomicznej .....	34
6.3.	Wyniki analizy ekonomicznej .....	34
6.4.	Podsumowanie analizy ekonomicznej .....	36
7.	Analiza wpływu na budżet .....	36
7.1.	Zestawienie rocznych kosztów stosowania wnioskowanych technologii .....	36
7.2.	Oszacowanie wielkości kosztów .....	37
7.3.	Ograniczenia i wnioski .....	37
8.	Podsumowanie .....	37
8.1.	Kluczowe informacje i wnioski z raportu .....	37
9.	Piśmiennictwo .....	41

## 1. Podstawowe informacje o wniosku

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

14-04-2014

MZ-PLA-460-19199-104/DJ/14

Pełna nazwa świadczenia opieki zdrowotnej (z pisma zlecającego)

Podanie doksorubicyny liposomalnej pegylowanej w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów: C81.9 (choroba Hodgkina, nieokreślona) oraz C83.9 (rozlany chłoniak nieziarniczny, nieokreślony) w ramach programu chemioterapii niestandardowej

Typ zlecenia: zbadanie zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego

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

Wnioskowana technologia medyczna:

doksorubicyna liposomalna pegylowana

Do finansowania we wskazaniu (choroba lub stan kliniczny wymienione przez wnioskodawcę we wniosku):

C81.9 (choroba Hodgkina, nieokreślona) oraz C83.9 (rozlany chłoniak nieziarniczny, nieokreślony)

## 2. Problem decyzyjny

Zlecenie dotyczy wydania rekomendacji w sprawie usunięcia ze świadczeń gwarantowanych wykonywanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej podania doksorubicyny liposomalnej pegylowanej w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów: C81.9 (choroba Hodgkina, nieokreślona) oraz C83.9 (rozlany chłoniak niezziarniczny, nieokreślony) w ramach programu chemioterapii niestandardowej.

Zlecenie z art. 31 e ust. 1 ustawy o z dnia 24 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r. Nr 164, poz.1027 z późn. zm.)

Zlecenie z dnia 10 stycznia 2014 roku przekazane pismem Ministra Zdrowia znak MZ-PLD-460-19199-72/DJ/14. W toku prac wystąpiono do ekspertów klinicznych, w tym do Konsultanta Krajowego w dziedzinie onkologii, z prośbą o opinie dotyczące ww. technologii medycznej.

Ponadto wystąpiono do Narodowego Funduszu Zdrowia z prośbą o podanie danych dotyczących ilości zrefundowanych opakowań bewacyzumabu oraz liczby pacjentów leczonych wnioskowaną technologią w przedmiotowym wskazaniu.

### 2.1. Problem zdrowotny

#### 2.1.1. Nowotwory złośliwe uznane lub podejrzane, jako pierwotne tkanki limfatycznej, krwiotwórczej i tkanek pokrewnych, choroba Hodgkina (ICD10: C81)

ICD-10: C81 Choroba Hodgkina (wraz z rozszerzeniami: 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).

Od kilku lat obowiązuje nowe podejście do klasyfikacji chłoniaka Hodgkina. Anglojęzyczne klasyfikacje histopatologiczne nie używają obecnie określenia lymphogranulomatosis, a wyłącznie Hodgkin lymphoma. Obecnie najczęściej stosuje się klasyfikację WHO/REAL (World Health Organization/Revised European-American Lymphoma) wprowadzoną w 1999 roku. Choroba ta została podzielona na dwie jednostki podkliniczne: postać guzkową z przewagą limfocytów i postać klasyczną, obejmującą typ włóknienia guzkowy, mieszanokomórkowy, z dużą ilością limfocytów bądź ich zanikiem.

Chłoniak Hodgkina guzkowy z przewagą limfocytów (LP HL lymphocyte predominance)

Występuje rzadko – około 5%. Klinicznie zwykle w postaci zlokalizowanej. Przebieg jest powolny, wznowy choroby późne. Uzyskuje się 90% 15-letnich przeżyć. Obecnie uważa się, że jest to jednostka chorobowa bliższa chłoniakom grudkowym niż klasycznej ziarnicy złośliwej. Komórki nowotworowe tego typu chłoniaka różnią się od typowych komórek nowotworowych i wykazują obecność innych antygenów.

Klasyczny chłoniak Hodgkina (classical Hodgkin lymphoma):

- Chłoniak Hodgkina, typ włóknienia guzkowego (NS, nodular sclerosis) – najczęstsza postać ziarnicy. Występuje u 75% chorych, głównie u młodych dorosłych, częściej u kobiet. Zwykle choroba zlokalizowana jest powyżej przepony. Wyróżnia się dwa podtypy (NS-I i NS-II), z czego drugi typ wykazuje gorsze rokowania.
- Chłoniak Hodgkina, typ mieszanokomórkowy (MC, mixed cellularity) – drugi, co do częstości występowania. Często zajmuje węzły chłonne jamy brzusznej i śledzionę, w większości przypadków w stopniu zaawansowanym z obecnością objawów ogólnych.
- Chłoniak Hodgkina, z dużą ilością limfocytów (lymphocyte rich) – rzadko występująca postać, głównie u młodych mężczyzn, zlokalizowany w węzłach chłonnych szyi, niedający objawów ogólnych. Może ulegać progresji do postaci MC i LD.
- Chłoniak Hodgkina z zanikiem limfocytów (LD, lymphocyte depletion) – obecnie bardzo rzadko rozpoznawana postać ziarnicy, występująca przede wszystkim u starszych mężczyzn, w postaci klinicznie zaawansowanej, z objawami ogólnymi, agresywnym przebiegiem i złą prognozą (Szczeklik 2013).

#### Epidemiologia

Choroba Hodgkina jest stosunkowo rzadkim schorzeniem onkologicznym. Szacuje się, że na świecie rocznie występuje około 70000 zachorowań. Chłoniak Hodgkina występuje z częstością około 1/10<sup>5</sup> w większości

populacji świata. Wyjątkiem są kraje leżące u wschodnich wybrzeży Morza Śródziemnego i w Azji Mniejszej (ponad 3/10<sup>5</sup>). Drugim obszarem podwyższonego ryzyka zachorowania są rozwinięte kraje Europy Zachodniej, szczególnie skandynawskie oraz Ameryka Północna, gdzie zachorowalność wynosi 2.5/10<sup>5</sup>. Choroba Hodgkina występuje nieco częściej wśród mężczyzn - w zależności od regionu wskaźnik mężczyźni/kobiety wynosi 1.5-2 (Krajowy Rejestr Nowotworów <http://onkologia.org.pl/chloniak-hodgkina-c81/>, data dostępu 08.01.2014r.).

### Obraz kliniczny

Ziarnica złośliwa jest chorobą nowotworową węzłów chłonnych. U ponad 80% pacjentów umiejscawia się powyżej przepony. Objawy ogólne występują u około 30% chorych. Mogą to być: gorączka (powyżej 38°C), nocne poty oraz ubytek masy ciała.

Ziarnica złośliwa zlokalizowana pozawęzłowo występuje rzadko, bowiem u 10% chorych. Może ona być efektem zajęcia narządu przez ciągłość bądź rozsiewu droga krwi. Najczęstsze lokalizacje pozawęzłowe to: śledziona, płuca, wątroba, szpik kostny.

U dzieci w początkowym okresie HL przebiega zwykle skąpoobjawowo. Czas trwania symptomów może być różny i wynosić nawet kilka miesięcy. W większości przypadków jedynym objawem jest wolno narastające jednostronne lub obustronne powiększenie węzłów chłonnych szyjnych. Rzadziej zajęte są węzły chłonne pachowe i pachwinowe. Dołączające się zakażenia górnych dróg oddechowych mogą powodować zwiększenie rozmiarów badanych wcześniej węzłów chłonnych szyjnych oraz powiększenie kolejnych. Po zastosowaniu antybiotyków węzły chłonne mogą przejściowo się zmniejszyć, co może się przyczynić do opóźnienia rozpoznania HL. W wywiadzie należy uwzględnić czas trwania powiększenia węzłów chłonnych oraz obecność innych objawów, takich jak: kaszel, męczliwość, duszność, nawracające zakażenia dróg oddechowych, bóle brzucha, wysypki skórne, a także zastosowane dotychczas leczenie i jego efekty. Należy również ustalić, czy występują objawy ogólne, takie jak: gorączka powyżej 38°C, zlewne poty nocne, ubytek masy ciała większy niż 10% w ciągu ostatnich 6 miesięcy, a także świąd skóry (u dzieci z HL występuje wyjątkowo).

Najczęstszym objawem klinicznym jest niesymetryczne powiększenie obwodowych węzłów chłonnych szyjnych oraz nadobojczykowych (60–80%). We wczesnym okresie choroby zajęte węzły chłonne szyjne mogą się nie różnić od węzłów powiększonych z powodu ostrych lub przewlekłych zakażeń w jamie ustnej i gardle. Rzadziej stwierdza się powiększenie węzłów chłonnych pachowych (10%) i pachwinowych (10–15%). Węzły chłonne są elastyczne, niebolesne, zrastają się w pakiety, nie naciekają skóry, nie towarzyszą im owrzodzenia i przetoki. Rozrost nowotworowy często (60%) obejmuje także węzły chłonne śródpiersia i/lub wnęk płuc, rzadziej — jamy brzusznej. Powiększona może być także wątroba i/lub śledziona. Mały lub umiarkowanych rozmiarów guz śródpiersia może nie dawać żadnych objawów klinicznych lub objawiać się jedynie kaszlem. Natomiast duże zmiany w śródpiersiu mogą powodować objawy uciskowe (kaszel, duszność), a w skrajnych przypadkach występuje zespół żyły głównej górnej (ok. 2%), który przejawia się dusznością, sinicą, kaszlem, poszerzeniem żył szyi oraz górnej części klatki piersiowej i stanowi zagrożenie życia. Innym stanem nagłym jest nadtwardówkowy ucisk guza kanału kręgowego (< 1%), któremu towarzyszą ból, zwiększenie lub zmniejszenie napięcia mięśni i zaburzenia czucia.

U pacjentów z HL objawy hematologiczne nie są charakterystyczne. Niedokrwistość, najczęściej niedobarwliwą, w różnym stopniu nasilenia stwierdza się u 1–25% chorych. Sporadycznie występują niedokrwistość autoimmunizacyjna z dodatnim testem Coombsa i idiopatyczna małopłytkowość. Liczba krwinek białych najczęściej jest miernie podwyższona, u około 15% pacjentów stwierdza się eozynofilię, a limfopenia (< 1000/mm<sup>3</sup>) występuje w 20% przypadków. U większości chorych (60–80%) OB jest znacznie przyspieszone (> 50 mm po godzinie). U części dzieci z HL stwierdza się nieprawidłowe parametry układu odpornościowego, między innymi ujemne wyniki testów skórnych, podwyższoną aktywność limfocytów supresorowych i pogorszenie funkcji granulocytów.

Charakterystyczne dla choroby komórki nowotworowe R-S i H mogą wydzielać cytokiny wpływające na występowanie różnych objawów klinicznych choroby, nieprawidłowości w badaniach laboratoryjnych i zmiany w obrazie histopatologicznym zajętych tkanek. Interleukina 1 odpowiada za limfoproliferację, gorączkę, nocne poty, niedoczynność limfocytów T i włóknienie. Spadek masy ciała może być spowodowany nadmiarem czynników martwicy guza (TNF, tumor necrosis factor). Interleukina 5 powoduje eozynofilię w krwi obwodowej i nacieki z komórek kwasochłonnych w tkankach zajętych przez chorobę, a interleukina 6 — wpływa na zwiększenie liczby płytek krwi. Wydzielane w nadmiarze hematopoetyczne czynniki wzrostu powodują mieloproliferację oraz nacieki makrofagów i granulocytów (Szczeklik 2013).

### Diagnostyka

Podstawę rozpoznania stanowi ocena histopatologiczna węzła chłonnego lub innej nacieczonej tkanki. Podstawę klasyfikacji stanowią różnice w morfologii komórek nowotworowych oraz w otaczających je środowiskach. Rozpoznanie histopatologiczne chłoniaka Hodgkina musi być zawsze uzupełnione oceną



stopnia zaawansowania klinicznego Ann Arbor z modyfikacją Cotswolds. Według tej klasyfikacji stopień zaawansowania obejmuje liczbę i lokalizację zajętych węzłów chłonnych lub narządów pozalimfatycznych, oraz obecność objawów ogólnych (Szczeklik 2013).

### Leczenie

Obraz histologiczny HL jest bardzo charakterystyczny. Chłoniak Hodgkina powinien być różnicowany z chłoniakami nie-Hodgkina (NHL, non-Hodgkin lymphoma), takimi jak pierwotny chłoniak śródpiersia B-komórkowy, chłoniaki rozlane z dużych komórek B, chłoniak z dużych komórek anaplastyczny (patrz rozdział Chłoniaki rozlane z dużych komórek B i Nowotwory z dojrzałych komórek T i NK).

Najważniejszym czynnikiem w planowaniu leczenia jest stadium zaawansowania choroby, z uwzględnieniem czynników prognostycznych. Należy podkreślić, że wszyscy pacjenci, niezależnie od stadium i rokowania, powinni być poddani terapii z intencją wyleczenia. U młodych mężczyzn przed rozpoczęciem chemioterapii należy rozważyć zamrożenie nasienia.

Ziarnica złośliwa jest rozrostem o dużej chemio- i promieniowrażliwości.

Planując terapię należy brać pod uwagę czynniki pogarszające rokowanie. Czynniki te zostały opracowane według Międzynarodowego Wskaźnika Prognostycznego: stężenie albumin w surowicy < 40 g/l; stężenie hemoglobiny < 10,5 g/dl; płeć męska; wiek > 45 lat; stadium zaawansowania IV według Ann Arbor; liczba leukocytów > 15 g/l; liczba limfocytów < 0,6 g/l lub 8% w rozmazie krwi obwodowej.

Radioterapię, jako jedyną metodę leczenia stosuje się wyłącznie u chorych z postacią guzkową z przewagą limfocytów w najwcześniejszych stopniach zaawansowania. Pozostali chorzy wymagają podania chemioterapii skojarzonej z radioterapią lub bez.

We wczesnych stopniach zaawansowania u chorych z postacią klasyczną chłoniaka Hodgkina leczenie polega na 4-6 kursów chemioterapii według programu ABVD i następnie napromienieniu zajętych pierwotnie okolic węzłowych.

Zaawansowane postacie choroby leczy się 6-8 kursami ABVD i we wskazanych przypadkach, napromienieniem zajętych pierwotnie okolic, zwłaszcza, gdy masa nowotworu jest duża.

U chorych z wysokim ryzykiem nawrotu można stosować intensywne programy wielolekowe o dużej toksyczności (BEACOPP) lub wykonać autologiczne przeszczepienie szpiku kostnego lub komórek macierzystych w pierwszej remisji. Schemat BEACOPP nie powinien być jednak stosowany u chorych powyżej 60. roku życia ze względu na dużą toksyczność hematologiczną. Allogeniczne przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych u chorych z HL pozostaje przedmiotem kontrowersji, głównie ze względu na wysoką śmiertelność okołoprzeszczepową, sięgającą nawet 50% przy chemioterapii mieloablacyjnej.

W dostępnej literaturze medycznej nie odnaleziono danych objaśniających znaczenia następujących klasyfikacji: C81.7 – inna choroba Hodgkina; C81.9 – choroba Hodgkina nieokreślona. W związku z tym opis problemu zdrowotnego, jak również analiza kliniczna, została ograniczona do jednostek chorobowych o klasyfikacji C 81 wraz z następującymi rozszerzeniami: C81.0 – przewaga limfocytów; C81.1 – stwardnienie guzkowe; C81.2 – mieszanokomórkowa; C81.3 – zmniejszenie limfocytów.

Zgodnie opinią konsultanta wojewódzkiego ds. hematologii, którą uzyskano przy opracowaniu raportu AOTM, nr: AOTM-OT-431-50/2013 stwierdza się, że w praktyce klinicznej rozpoznanie chłoniaka Hodgkina opiera się na histologicznym badaniu pobranego węzła chłonnego i mieści się w zakresie C81.0 do C81.3. Pozostałe przypadki wynikają raczej z trudności w ocenie przez patomorfologa i w codziennej praktyce występują sporadycznie lub wcale. Zgodnie z opinią, zawsze należy dążyć do precyzyjnej diagnozy, która ma znaczenie rokownicze (Szczeklik 2013).

#### 2.1.2. Rozlany chłoniak nieziarniczny, nieokreślony (ICD-10: C83)

Chłoniaki nieziarniczne (NHL) to grupa układowych chorób nowotworowych, charakteryzująca się klonalnym rozrostem komórek limfoidalnych odpowiadających różnym stadiom zróżnicowania prawidłowych limfocytów B, T lub komórek naturalnej cytotoksyczności (NK). Ze względu na morfologiczną i funkcjonalną heterogenność komórek limfoidalnych, a także ze względu na ich obecność w wielu narządach organizmu, NHL są zróżnicowaną histopatologicznie i klinicznie grupą nowotworów. Większość stanowią rozrosty limfocytów B (86%), rzadziej limfocytów T (12%), natomiast chłoniaki wywodzące się z komórek NK stanowią 2%. U dzieci dystrybucja podtypów histopatologicznych jest inna niż u dorosłych. Występują 3 dominujące grupy NHL: chłoniaki B-komórkowe (B-NHL), w tym chłoniaki Burkitta (białaczki z dojrzałych komórek B; 30–50%); limfoblastyczne chłoniaki prekursorowe pre-T i pre-B (LBL) (20–30%) oraz anaplastyczne chłoniaki

wielkokomórkowe (ALCL) (10–20%). Chłoniaki strefy brzeżnej typu MALT stanowią około 8%, węzłowe strefy brzeżnej – około 2%, śledzionowe – około 1%, limfoplazmocytowe – około 1% NHL.

### Epidemiologia

Częstość występowania NHL jest zmienna zależnie od stref geograficznych i wynosi odpowiednio 2-18 przypadków na 100 000 mężczyzn i 1-11 przypadków na 100 000 kobiet. W Polsce odsetek nowych zachorowań szacuje się na kilkanaście nowych przypadków na 100 000 mieszkańców rocznie. NHL są szóstym z kolei nowotworem pod względem częstości występowania, a także śmiertelności spowodowanej chorobami nowotworowymi u osób dorosłych. Częstość zachorowań stale rośnie (3-4% w skali roku). W Europie i Stanach Zjednoczonych NHL występują z częstością 7–9,1/mln dzieci/rok, a w Polsce – 11/mln dzieci/rok. W populacji między 1. a 15. rokiem życia NHL są trzecią grupą nowotworów pod względem częstości występowania po białaczkach i guzach ośrodkowego układu nerwowego (OUN). Szczyt zachorowań przypada na okres między 7. a 10. rokiem życia. Występowanie NHL przed 2. rokiem życia jest zjawiskiem rzadkim. Podobnie jak w przypadku dorosłych, częściej chorują chłopcy; stosunek płci męskiej do żeńskiej wynosi 1,3:1. Specyficzną populację o wysokim ryzyku zachorowania na NHL stanowią chorzy z pierwotnymi oraz wtórnymi zespołami niedoborów odporności oraz z zakażeniami wirusem HIV i EBV.

### Etiologia i patogeneza

Etiologia NHL nie jest poznana, wśród domniemanych czynników sprzyjających powstawaniu nowotworów układu chłonnego wymienia się: wiek (częściej chorują dzieci niż dorośli); płeć (częściej chorują chłopcy niż dziewczynki); występowanie pierwotnych lub wtórnych niedoborów odporności; zakażenie wirusem HIV, EBV, HCV, HTLV1 lub HHV8; leki cytotatyczne i immunologiczne, związki chemiczne i czynniki fizyczne - częściej chorują osoby związane m.in. z przemysłem chemicznym, rolniczym, osoby mające kontakt z azbestem, benzenem, promieniowaniem jonizującym.

### Obraz kliniczny

NHL mogą mieć przebieg łagodny lub agresywny:

**Postać indolentna** występuje głównie u osób w starszym wieku, zwykle od początku przebiega z uogólnioną limfadenopatią, nacieczeniem szpiku kostnego i obecnością komórek chłoniakowych we krwi obwodowej oraz nierzadko z zajęciem wątroby i śledziony. Rzadziej występują objawy ogólne choroby. Do grupy tej zaliczamy większość chłoniaków B-komórkowych, w tym chłoniak nieziarniczny guzkowy (FL), przewlekłą białaczkę limfocytową/**chłoniak z małych limfocytów** (CLL/SLL), białaczkę prolimfocytową (PLL), **chłoniak limfoplazmocytowy**/chorobę Waldenstroma (LPL/MW), **chłoniak z komórek strefy brzeżnej** (SMZL), w tym systemu MALT oraz niektóre chłoniaki linii T: ziarniak grzybiasty, zespół Sézary'ego, białaczka z dużych ziarnistych limfocytów T, białaczka prolimfocytowa T-komórkowa (T-PLL) oraz przewlekłe choroby limfoproliferacyjne z komórek NK (CLPD-NK). Wspólną cechą większości chłoniaków powolnych jest możliwość ich histopatologicznej transformacji w chłoniaki o dużym stopniu złośliwości, które wymagają leczenia jak postaci agresywne.

Do NHL agresywnych zalicza się chłoniaki B-komórkowe, w tym chłoniaka rozlanego z dużych komórek (DLCL) i jego warianty histopatologiczne oraz chłoniaka z komórek płaszczą (MCL) oraz większość obwodowych chłoniaków T-komórkowych. Większość z nich występuje z podobną częstością u osób młodych, w średnim i starszym wieku. Chłoniakom agresywnym często towarzyszą objawy ogólne choroby. Rzadziej natomiast, z wyjątkiem MCL i chłoniaków T-komórkowych, dochodzi do naciekania szpiku kostnego i krwi obwodowej.

Do bardzo agresywnych NHL zalicza się **B- i T-komórkowe ostre białaczki limfoblastyczne/chłoniaki limfoblastyczne (ALL/LBL)** oraz chłoniaka Burkitta (BL).

### Diagnostyka

Podstawą rozpoznania NHL jest badanie histopatologiczne fragmentu tkanki nowotworowej pobranej drogą biopsji operacyjnej z guza węzłowego lub pozawęzłowego lub ocena szpiku kostnego/płynu wysiękowego. W celu zdefiniowania podtypu NHL wykonuje się badania immunocytochemiczne lub immunofenotypowe komórek NHL metodą cytometrii przepływowej. W niektórych typach chłoniaków w celu doprecyzowania diagnozy lub monitorowania choroby resztkowej przydatne jest zastosowanie badań molekularnych i cytogenetycznych.

### Leczenie i cele leczenia

Postępowanie terapeutyczne opiera się głównie na wielolekowej chemioterapii dostosowanej do postaci histopatologicznej, immunofenotypu, stopnia zaawansowania klinicznego oraz grupy ryzyka.

Powolne NHL: W 85% przypadków chłoniaków powolnych choroba jest od początku zaawansowana (III-IV wg klasyfikacji z Ann Arbor AW-3). Nie wszystkie przypadki wymagają natychmiastowego leczenia – z

rozpoczęciem leczenia w takich przypadkach należy się wstrzymać do czasu progresji choroby. Lekami pierwszego rzutu są leki alkilujące lub analogi puryn stosowane w monoterapii lub skojarzeniu. Zastosowanie znajduje także autologiczny lub allogeniczny SCT. Remisje NHL są częste (>50%) jednak zwykle trwają krótko (od kilku do kilkunastu miesięcy). W celu zwiększenia odsetka pozytywnych odpowiedzi, przedłużenia remisji lub stabilizacji procesu chorobowego stosuje się różne formy immunoterapii.

**Agresywne NHL:** Leczenie chłoniaków agresywnych, w przeciwieństwie do chłoniaków powolnych, powinno być wdrożone jak najwcześniej z intencją uzyskania CR i wyleczenia. Standardowa chemioimmunoterapia w oparciu o schemat CHOP lub cykle pochodne w połączeniu z rytuksymabem jest wystarczającym postępowaniem leczniczym u chorych bez względu na wiek i z niskim ryzykiem wg IPI. W grupie chorych wysokiego ryzyka możliwa jest intensyfikacja leczenia I linii wysokodawkowaną chemioterapią wspomaganą auto-HSCT. W chłoniakach T-komórkowych zaleca się podobny schemat postępowania, ale bez immunoterapii.

**Bardzo agresywne NHL:** leczenie w oparciu o chemioterapię wielolekową i profilaktykę zmian w OUN należy rozpocząć jak najszybciej. We wszystkich podtypach ALL/LBL stosuje się podobną chemioterapię indukującą i konsolidującą. Dalsza intensyfikacja leczenia wysokodawkowaną chemioterapią wspomaganą HSCT wskazana jest u chorych z niepełną odpowiedzią na leczenie I linii. Jest to również postępowanie z wyboru w przypadkach nawrotu choroby.

Źródło: Warzocha 2011, Wróbel 2011, Szczeklik 2013, Walewski 2011

### 2.1.3. Opis świadczeń alternatywnych

Podsumowując zawartość Załącznika 1. do niniejszego raportu, w przedmiotowych wskazaniach w ramach chemioterapii refundowane są następujące technologie lekowe, które mogą stanowić komparatory dla bewacyzumabu:

Tabela 1. Leki refundowane w ramach chemioterapii w przedmiotowych wskazaniach.

Wskazanie	Technologie rekomendowane i refundowane w przedmiotowych wskazaniach
C81.9	bleomycin sulphate, carboplatinum, chlorambucilum, cisplatinum, cyklophosphamidum, cytarabinum, cytarabinum depocyste, dacarbazine, doxorubicinum, epirubicinum, etoposidum, fludarabinum, hydroxycarbamidum, ifosfamidum, melphalanum, mercaptopurinum, methotrexatum, thiopetum, vinblastinum, vincristinum, vinorelbinum
C83.9	asparaginasum, bleomycin sulphate, carboplatinum, chlorambucilum, cisplatinum, cladribinum, cyklophosphamidum, cytarabinum, cytarabinum depocyste, dacarbazine, doxorubicinum, epirubicinum, etoposidum, fludarabinum, hydroxycarbamidum, ifosfamidum, melphalanum, mercaptopurinum, methotrexatum, pegaspargasum, thiopetum, tioguaninum, vinblastinum, vincristinum

### 2.1.4. Liczebność populacji wnioskowanej

Wg danych Krajowego Rejestru Nowotworów w 2011 zarejestrowano 769 zachorowań zgodnych ze wskazaniem opisanym kodem ICD-10: C81 oraz 1483 zachorowania zgodnych ze wskazaniem opisanym kodem ICD-10: C83.

## 2.2. Interwencje wnioskowane

### 2.2.1. Zagadnienia rejestracyjne

#### Doksorubicyna liposomalna pegylowana

**Postać farmaceutyczna:** koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji zawierający 2 mg chlorowodoru doksorubicyny w pegylowanych liposomach (ChPL Caelyx).

**Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu w Polsce:** 21 czerwiec 1996

**Data przedłużenia pozwolenia:** 19 maj 2006

**Podmiot odpowiedzialny:** Janssen Cilag International NV, Belgia

**Zarejestrowane wskazania:** patrz 2.2.2

**Dawkowanie** (na podstawie ChPL Caelyx):

Rak piersi lub rak jajnika:

Produkt Caelyx podawany jest dożylnie w dawce 50 mg/m<sup>2</sup> p.c. co 4 tygodnie do czasu progresji choroby, tak długo jak pacjent toleruje leczenie.

Szpiczak mnogi:

Produkt Caelyx podawany jest dożylnie w dawce 30 mg/m<sup>2</sup> w 4. dniu 3-tygodniowego cyklu leczenia bortezomibem w postaci 1-godzinnej wlewu podanego niezwłocznie po wlewie bortezomibu. Schemat leczenia bortezomibem obejmuje podanie dawki 1,3 mg/m<sup>2</sup> w 1., 4., 8. oraz 11. dniu w 3-tygodniowych cyklach leczenia. Leczenie powinno być kontynuowane dopóki utrzymuje się odpowiedź na leczenie, tak długo jak pacjent toleruje leczenie. Dzień leczenia skojarzonego (4. Dzień cyklu) może być odroczone do 48 godzin, jeżeli wystąpią powody medyczne. Jednak przerwa pomiędzy kolejnymi dawkami bortezomibu nie może być mniejsza niż 72 godziny.

Mięsak Kaposiego w przebiegu AIDS

Produkt Caelyx podawany jest dożylnie w dawce 20 mg/m<sup>2</sup> pc. co 2 do 3 tygodni. Należy unikać przerw krótszych niż 10 dni, gdyż nie można wykluczyć kumulacji leku i nasilenia toksyczności. W celu uzyskania odpowiedzi terapeutycznej zaleca się prowadzenie leczenia przez 2 do 3 miesięcy. Leczenie kontynuować w miarę potrzeb tak, aby utrzymać odpowiedź na terapeutyczną.

Wszystkie grupy pacjentów

Jeśli u pacjenta występują wczesne objawy przedmiotowe lub podmiotowe reakcji na wlew, podawanie należy natychmiast przerwać, zastosować odpowiednią premedykację (leki przeciwhistaminowe i(lub) krótko działające kortykosteroidy) i ponowić wlew z mniejszą szybkością.

Wytyczne dotyczące modyfikacji dawkowania produktu Caelyx

W celu opanowania działań niepożądanych, takich jak rumień dłoni i podeszw stóp (ang. Palmarplantar erythrodysesthesia - PPE), zapalenie jamy ustnej lub toksyczny wpływ na układ krwiotwórczy, dawka może być zmniejszona lub podana później. Wytyczne dotyczące modyfikacji dawkowania produktu Caelyx w związku z działaniami niepożądanymi podano w tabelach poniżej. Stopnie toksyczności przedstawione w tabelach oparte zostały na kryteriach toksyczności Narodowego Instytutu Raka (National Cancer Institute Common Toxicity Criteria, NCI-CTC).

Tabele dotyczące PPE i zapalenia jamy ustnej przedstawiają schemat modyfikacji dawkowania zastosowany w badaniach klinicznych leczenia raka piersi i raka jajnika (modyfikacja zalecanego 4-tygodniowego cyklu leczenia). Jeśli wymienione objawy toksyczności wystąpią u pacjentów z mięsakiem Kaposiego w przebiegu AIDS, zalecany 2-3-tygodniowy cykl leczenia może być zmodyfikowany w podobny sposób.

Tabela dotycząca toksycznego wpływu na układ krwiotwórczy przedstawia schemat modyfikacji dawkowania zastosowany tylko w badaniach klinicznych dotyczących leczenia raka piersi i raka jajnika. Sposób modyfikacji dawkowania u pacjentów z mięsakiem Kaposiego w przebiegu AIDS podano dalej.

**Tabela 2. Rumień dłoni i podeszw stóp (PPE)**

Stopień toksyczności w aktualnej ocenie	Tydzień po poprzedniej dawce produktu Caelyx		
	Tydzień 4.	Tydzień 5.	Tydzień 6.
Stopień 1. (łagodny rumień, obrzęk lub łuszczenie się nie ograniczające codziennej aktywności)	Taka sama dawka, jeśli u pacjenta nie wystąpiła poprzednio toksyczność skóra stopnia III lub IV; jeśli wystąpiła – należy odczekać dodatkowy tydzień	Taka sama dawka, jeśli u pacjenta nie wystąpiła poprzednio toksyczność skóra stopnia III lub IV; jeśli wystąpiła – należy odczekać dodatkowy tydzień	Zmniejszyć dawkę o 25%; powrócić do 4-tygodniowej przerwy
Stopień 2. (rumień, łuszczenie się lub obrzęk utrudniający, lecz nie uniemożliwiający normalnej aktywności fizycznej; małe pęcherze lub owrzodzenia o średnicy mniejszej niż 2 cm)	Należy odczekać dodatkowy tydzień	Należy odczekać dodatkowy tydzień	Zmniejszyć dawkę o 25%; powrócić do 4-tygodniowej przerwy
Stopień 3. (tworzenie się pęcherzy, owrzodzeń lub obrzęków utrudniających chodzenie lub normalną codzienną aktywność; niemożliwe noszenie normalnej odzieży)	Należy odczekać dodatkowy tydzień	Należy odczekać dodatkowy tydzień	Zaprzestać podawania leku
Stopień 4. (rozległe lub miejscowe procesy powodujące powikłania związane z zakażeniami lub wymagające pozostania w łóżku bądź hospitalizacji)	Należy odczekać dodatkowy tydzień	Należy odczekać dodatkowy tydzień	Zaprzestać podawania leku

Tabela 3. Zapalenie jamy ustnej

Stopień toksyczności w aktualnej ocenie	Tydzień po poprzedniej dawce produktu Caelyx		
	Tydzień 4.	Tydzień 5.	Tydzień 6.
Stopień 1. (bezbolesne owrzodzenie, rumień lub niewielka bolesność)	Taka sama dawka, jeśli u pacjenta nie wystąpiła poprzednio toksyczność skóra stopnia III lub IV; jeśli wystąpiła – należy odczekać dodatkowy tydzień	Taka sama dawka, jeśli u pacjenta nie wystąpiła poprzednio toksyczność skóra stopnia III lub IV; jeśli wystąpiła – należy odczekać dodatkowy tydzień	Zmniejszyć dawkę o 25%; powrócić do 4-tygodniowej przerwy lub na podstawie oceny lekarza zaprzestać podawania leku
Stopień 2. (bolesny rumień, obrzęk lub owrzodzenie, ale z możliwością jedzenia)	Należy odczekać dodatkowy tydzień	Należy odczekać dodatkowy tydzień	Zmniejszyć dawkę o 25%; powrócić do 4-tygodniowej przerwy lub na podstawie oceny lekarza zaprzestać podawania leku
Stopień 3. (bolesny rumień, obrzęk lub owrzodzenie bez możliwości jedzenia)	Należy odczekać dodatkowy tydzień	Należy odczekać dodatkowy tydzień	Zaprzestać podawania leku
Stopień 4. (wymaga żywienia parenteralnego lub dojelitowego)	Należy odczekać dodatkowy tydzień	Należy odczekać dodatkowy tydzień	Zaprzestać podawania leku

W przypadku pacjentów ze szpiczakiem mnogim leczonych produktem Caelyx w skojarzeniu z bortezomibem, u których stwierdzono PPE lub zapalenie błony śluzowej, dawka produktu Caelyx powinna być zmodyfikowana. Tabela poniżej przedstawia schemat modyfikacji dawkowania zastosowany w badaniu klinicznym dotyczącym pacjentów ze szpiczakiem mnogim otrzymujących Caelyx i bortezomib w leczeniu skojarzonym. Bardziej szczegółowe informacje dotyczące dawkowania bortezomibu oraz dostosowania dawki zawarte są w Charakterystyce Produktu Leczniczego bortezomibu.

Tabela 4. Toksyczny wpływ na układ krwiotwórczy (bezwzględna liczba neutrofilów (ang. Absolute neutrophil count - anc) lub płytki) – postępowanie dotyczące pacjentek z rakiem piersi lub rakiem jajnika

Stan Pacjenta	Caelyx	Bortezomib
Gorączka $\geq 38^{\circ}\text{C}$ oraz ANC $< 1\ 000/\text{mm}^3$	Nie podawać należy dawki produktu, jeśli objawy wystąpiły przed 4. Dniem cyklu leczenia; jeśli po 4. dniu, kolejną dawkę należy zmniejszyć o 25%.	Zmniejszyć kolejną dawkę o 25%.
W którymkolwiek dniu podania produktu po 1. Dniu każdego cyklu: liczba płytek $< 25\ 000/\text{mm}^3$ ; hemoglobina $< 8\ \text{g/dl}$ ; ANC $< 500/\text{mm}^3$	Nie podawać należy dawki produktu, jeśli objawy wystąpiły przed 4. Dniem cyklu leczenia. Jeśli objawy wystąpiły po 4. dniu, należy zmniejszyć dawkę o 25% w kolejnych cyklach w przypadku, gdy dawka bortezomibu jest zmniejszona z powodu toksycznego wpływu na układ krwiotwórczy	Nie podawać należy dawki. Jeśli w cyklu leczenia doszło do odstąpienia od podania 2 lub więcej dawek produktu, w kolejnych cyklach zmniejszyć dawkę o 25%.
Wystąpienie 3. lub 4. Stopnia toksyczności poza hematologicznej	Nie podawać dawki produktu tak długo, aż nastąpi poprawa stanu do stopnia $< 2$ i zmniejszyć dawkowanie o 25% dla wszystkich kolejnych dawek.	Nie podawać dawki produktu tak długo, aż nastąpi poprawa stanu do stopnia $< 2$ i zmniejszyć dawkowanie o 25% dla wszystkich kolejnych dawek.
Ból neuropatyczny lub neuropatia obwodowa	Bez modyfikacji dawki.	Patrz Charakterystyka Produktu Leczniczego bortezomibu

#### Pacjenci z zaburzoną czynnością wątroby

Farmakokinetyka produktu Caelyx zbadana w nielicznej grupie pacjentów ze zwiększonym całkowitym stężeniem bilirubiny nie różni się od obserwowanej u pacjentów z prawidłowym całkowitym stężeniem bilirubiny. Jednakże, do czasu uzyskania dalszych danych, dawkowanie produktu Caelyx u pacjentów z zaburzoną czynnością wątroby należy zmniejszać w następujący, ustalony na podstawie doświadczeń pochodzących z programu badań klinicznych dotyczących piersi i jajnika, sposób: początek leczenia – jeśli stężenie bilirubiny mieści się w granicach 1,2 - 3,0 mg/dl, pierwszą dawkę należy zmniejszyć o 25%. Jeśli stężenie bilirubiny jest  $> 3,0\ \text{mg/dl}$ , pierwszą dawkę należy zmniejszyć o 50%. Jeśli pacjent toleruje pierwszą dawkę bez zwiększenia stężenia bilirubiny lub aktywności enzymów wątrobowych w surowicy, dawka w drugim cyklu może zostać zwiększona do następnego poziomu dawkowania, tj. jeśli zmniejszono pierwszą dawkę o 25%, to w drugim cyklu należy zwiększyć dawkę do pełnej wartości; jeśli zmniejszono pierwszą dawkę o 50%, to w drugim cyklu należy zwiększyć dawkę do 75% pełnej wartości. Jeśli jest tolerowana, dawka może zostać zwiększona do pełnej wartości w następnych cyklach. Produkt Caelyx można podawać pacjentom z przerzutami do wątroby z towarzyszącym zwiększeniem stężenia bilirubiny i aktywności enzymów wątrobowych do 4-krotnego przekroczenia górnej granicy wartości prawidłowych. Przed rozpoczęciem leczenia produktem Caelyx należy dokonać oceny czynności wątroby stosując standardowe

kliniczne testy laboratoryjne, takie jak oznaczenie aktywności AIAT i AspAT, aktywności fosfatazy zasadowej i stężenia bilirubiny.

Pacjenci z zaburzoną czynnością nerek

Ponieważ doksorubicyna jest metabolizowana przez wątrobę i wydalana z żółcią modyfikacja dawkowania nie jest konieczna. Wyniki badań dotyczących farmakokinetyki populacyjnej (w zakresie badanego klirensu kreatyniny 30 - 156 ml/min) wskazują, że klirens produktu Caelyx nie zależy od czynności nerek. Brak jest danych farmakokinetycznych dotyczących pacjentów z klirensem kreatyniny poniżej 30 ml/min.

Pacjenci z mięsakiem Kaposiego w przebiegu AIDS po splenektomii

Ze względu na brak doświadczenia nie zaleca się stosowania produktu Caelyx u pacjentów po splenektomii.

Dzieci i młodzież

Doświadczenie dotyczące stosowania u dzieci jest ograniczone. Z tego powodu nie zaleca się stosowania produktu Caelyx u pacjentów w wieku poniżej 18 lat.

Pacjenci w podeszłym wieku

Analiza populacyjna wykazała brak istotnego wpływu wieku pacjentów w badanym zakresie wieku (21 - 75 lat) na farmakokinetykę produktu Caelyx.

**Mechanizm działania:** Substancją czynną produktu Caelyx jest chlorowodorek doksorubicyny, cytotoksyczny antybiotyk antracyklinowy otrzymywany z *Streptomyces peucetius* var. *caesius*. Dokładny mechanizm przeciwnowotworowego działania doksorubicyny nie jest znany. Ogólnie uważa się, że zahamowanie syntezy DNA, RNA i syntezy białka jest odpowiedzialne za większość efektów cytotoksycznych. Jest to prawdopodobnie wynik wstawienia antracykliny między sąsiednie pary zasad w podwójnej helisie DNA, co uniemożliwia jej rozwinięcie konieczne do replikacji (ChPL Caelyx).

## 2.2.2. Wskazania zarejestrowane

Produkt Caelyx posiada rejestrację centralną i jest wskazany w:

- monoterapii raka piersi z przerzutami u pacjentów ze zwiększonym ryzykiem powikłań ze strony mięśnia sercowego.
- leczeniu zaawansowanego raka jajnika u pacjentek, u których chemioterapia I rzutu związkami platyny zakończyła się niepowodzeniem.
- leczeniu pacjentów z progresją szpiczaka mnogiego w terapii skojarzonej z bortezomibem, którzy wcześniej otrzymali, co najmniej jeden rzut leczenia i którzy już zostali poddani transplantacji szpiku lub się do niej nie kwalifikują.
- leczeniu mięsaka Kaposiego (ang. KS) w przebiegu AIDS u pacjentów z małą liczbą CD4 (<200 limfocytów CD4/mm<sup>3</sup>) ze znacznym zajęciem błon śluzowych, skóry lub narządów wewnętrznych. Produkt Caelyx może być stosowany u pacjentów z AIDS-KS w chemioterapii pierwszego lub drugiego rzutu, gdy pomimo wcześniej stosowanej terapii skojarzonej złożonej, z co najmniej dwóch spośród następujących leków: alkaloidów barwinka, bleomycyny i standardowej postaci farmaceutycznej doksorubicyny (lub innej antracykliny) obserwowano postęp choroby lub brak tolerancji (ChPL Caelyx).

## 2.2.3. Dotychczasowe postępowanie administracyjne w Polsce z technologią wnioskowaną

Nie odnaleziono wcześniejszych opinii Rady Przejrzystości dotyczących przedmiotowej technologii w przedmiotowych wskazaniach.

## 2.2.4. Aktualny sposób finansowania ocenianej technologii

Aktualnie doksorubicyna liposomalna pegylowana refundowana jest w ramach chemioterapii, z poziomym odpłatności: bezpłatnie.

Tabela 5. Aktualny sposób finansowania doksorubicyny liposomalnej pegylowanej

Nazwa, postać i dawka leku, Opakowanie, kod EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Limit finans.
Caelyx, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2	1014.3, Doxorubicinum	1836,00	1927,80	1927,80

Nazwa, postać i dawka leku, Opakowanie, kod EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Limit finans.
mg/ml, 1 fiol.a 10 ml, 5909990983018	liposomanum pegylatum			

### 3. Opinie ekspertów

Żaden z ekspertów, do których wysłano prośbę o opinię, nie odpowiedział na prośbę o opinię ekspercką.

### 4. Rekomendacje kliniczne i refundacyjne

Odnaleziono 5 rekomendacji klinicznych, w tym jedne polskie, odnoszących się do terapii chłoniaków nieziarniczych rozlanych. W polskich wytycznych doksorubicyna rekomendowana jest w ramach złożonych schematów chemioterapii. Rekomendacje nie precyzują rodzaju stosowanej doksorubicyny. Pozostałe rekomendacje również zalecają stosowanie doksorubicyny w złożonych schematach chemioterapii wytyczne europejskie ESMO 2012 oraz amerykańskie NCCN 2013 zalecają substytucję konwencjonalnej doksorubicyny, doksorubicyną liposomalną (bez rozróżnienia na doksorubicynę liposomalną pegylowaną lub niepegylowaną) u pacjentów z zaburzeniami serca.

Odnaleziono łącznie 11 rekomendacji klinicznych, w tym jedne polskie, dotyczących postępowania w leczeniu chłoniaka Hodgkina. Tylko trzy z rekomendacji odnoszą się do stosowania doksorubicyny. W polskich wytycznych PUO 2013 doksorubicyna zalecana jest do stosowania w chemioterapii pacjentów z chorobą oporna na leczenie lub u pacjentów z nawrotem choroby. Wytyczne nie odnoszą się do rodzaju stosowanej doksorubicyny. Wytyczne brytyjskie (BSCH, BSBMT 2013) zalecają stosowanie schematu gemcytabina-winorelbina-doksorubicyna liposomalna pegylowana, bez wskazania na konkretną linię leczenia. Wytyczne NCCN 2013 z kolei rekomendują stosowanie schematu leczenia Stanford V, który oparty jest m.in. o doksorubicynę (doksorubicyna + analog cyklofosfamidu + winblastyna + winkrystyna + bleomycyna + etopozyd + prednizon). Wytyczne nie odnoszą się do rodzaju stosowanej doksorubicyny.

#### 4.1. Rekomendacje kliniczne

Tabela 6. Rekomendacje kliniczne dotyczące leczenia farmakologicznego stosowanego we wnioskowanych wskazaniach.

Autor, przedmiot rekomendacji	Rekomendacja
<b>Chłoniak nieziarniczy rozlany</b>	
Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych 2013 rok – Nieziarnicze chłoniaki złośliwe, Nowotwory z limfoidalnych komórek prekursorowych, Ostre białaczki limfoblastyczne Pozostałe chłoniaki z dojrzałych obwodowych limfocytów B, Nowotwory z komórek T i NK (PUO 2013)	<p>Leczenie NHL u dzieci obejmuje następujące składowe: opanowanie stanów zagrażających życiu, chemioterapię, leczenie chirurgiczne, a w przypadku zajęcia OUN – napromienianie OUN. Wybór leczenia należy dostosować do podtypu histopatologicznego chłoniaka i immunofenotypu, stopnia zaawansowania klinicznego oraz grupy ryzyka. Polska Pediatryczna Grupa ds. Leczenia Białaczek i Chłoniaków rekomenduje leczenie poszczególnych typów chłoniaków według następujących protokołów: chłoniaki typu B-komórkowego- protokół B-NHL BFM-04; chłoniaki prekursorowe limfoblastyczne typu T i pre-B- protokół EURO-LB-02.</p> <p>Wybór metody leczenia chłoniaków MZL zależy od umiejscowienia narządowego, stopnia zaawansowania i współistnienia charakterystycznego zakażenia. W przypadkach MZL typu węzłowego kryteria wdrożenia leczenia i zakres opcji terapeutycznych są takie same jak w FL.</p> <p>Standardowym leczeniem chłoniaka z dużych komórek B (DLBCL) jest immunoterapia <b>R-CHOP-21</b> W 6-8 kursach. W przypadku zaawansowanej choroby rekomendowane jest zastosowanie leczenia wstępnego (I linia leczenia): cyklofosamid 20mg/m<sup>2</sup> lub winkrystyna 1,2 mg i.v. + prednizon 40-60mg/m<sup>2</sup>.</p> <p>Leczenie alternatywne I linii obejmuje radioterapię, schemat <b>DA-EPOCH-R</b>, <b>HD-MEVA</b>.</p> <p>W leczeniu II i kolejnych linii choroby zaleca się stosowanie schematów R-ICE, DHAP oraz ESHAP</p> <p>Żadna z rekomendacji nie precyzuje rodzaju stosowanej doksorubicyny.</p>
National Comprehensive Cancer Network Rozlany chłoniak B-komórkowy (NCCN 2013a)	<p>Pierwsza linia leczenia</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>RCHOP</b> (rytuksymab, cyklofosamid, <b>doksorubicyna</b>, winkrystyna, prednizon) (kat. 1)</li> <li>- schemat RCHOP 14 w wersji zintensyfikowanej (kat. 3)</li> <li>- <b>EPOCH</b> (etopozyd, prednizon, winkrystyna, cyklofosamid, <b>doksorubicyna</b>) + rytuksymab (2B)</li> </ul> <p>Pierwsza linia leczenia pacjentów z niewydolnością lewej komory serca</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- RCEPP (rytuksymab, cyklofosamid, etopozyd, prednizon, prokarbazyna)</li> <li>- <b>RCDOP</b> (rytuksymab, cyklofosamid, <b>doksorubicyna liposomalna</b>, winkrystyna, prednizon)</li> <li>- RCNOP (rytuksymab, cyklofosamid, mitoksantron, winkrystyna, prednizon)</li> <li>- <b>DA-EPOCH</b> (etopozyd, prednizon, winkrystyna, cyklofosamid, <b>doksorubicyna</b>) + rytuksymab</li> </ul>

Autor, przedmiot rekomendacji	Rekomendacja
	<p>- RCEPP (rytuksymab, cyklofosfamid, etopozyd, prednizon, winkrystyna) Faza konsolidacji pierwsza linia</p> <p>- terapia w wysokich dawkach w połączeniu z przeszczepieniem komórek krwiotwórczych (2B) Druga linia leczenia (u pacjentów, którzy kwalifikują się do przeszczepienia komórek krwiotwórczych)</p> <p>- DHAP (deksametazon, cisplatyna, cytarabina) +/- rituksymab - ESHAP (etopozyd, metylprednizon, cytarabina, cisplatyna) +/- rituksymab - GDP (gemcytabina, deksametazon, cisplatyna) +/- rituksymab lub GDP (gemcytabina, deksametazon, karboplatyna) +/- rituksymab - GemOx (gemcytabina, oksaliplatyna) +/- rituksymab - ICE (ifosfamid, karboplatyna, etopozyd) +/- rituksymab - MINE (mesna, ifosfamid, mitoksantron, etopozyd) +/- rituksymab</p> <p>Druga linia leczenia dla pacjentów niekwalifikujących się do wysokodawkowej chemioterapii</p> <p>- bendamustyna +/- rituksymab - CEPP (cyklofosfamid, etopozyd, prednizon, prokarbazyna) +/- rituksymab - CEOP (cyklofosfamid, etopozyd, winkrystyna, prednizon) +/- rituksymab - DA-EPOCH +/- rituksymab - GDP +/- rituksymab - GemOX +/- rituksymab - lenalidomid +/- rituksymab - rituksymab</p> <p>Rekomendacja odnosi się do stosowania doksorubicyny w wielu schematach lekowych. Doksorubicyna liposomalna zaleca jest u pacjentów z niewydolnością lewej komory serca.</p>
National Cancer Institute 2013r. (NCI 2013)	<p>Pacjenci dorośli: W leczeniu chłoniaków indolentnych I-II stopnia rekomendowana jest radioterapia, rituksymab z/bez chemioterapii, strategia „watchful waiting”. Dla rozpoznań II/III/IV stopnia strategia „watchful waiting”, a dla pacjentów z objawami: rituksymab, analogi puryn (fludarabina, kladrybina), leki a kilujące (z/bez steroidów), chemioterapia wielolekowa, radioimmunoterapia. Dostępne opcje terapeutyczne pozwalają na uzyskanie niskiego odsetka wyleczeń. Standardowo w II linii stosuje się: chemioterapię jedno- lub wielolekową (w tym analogi puryn), rituksymab, lenalidomid, radioimmunoterapię, radioterapię paliatywną. W przypadku transformacji do bardziej agresywnej postaci choroby stosuje się leczenie adekwatne do typu choroby. W leczeniu LBL schemat postępowania jest podobny do ALL.</p> <p>Standardem leczenia dzieci z chłoniakiem limfoblastycznym jest schemat: GER-GPOH-NHL-BFM-95: prednizon, deksametazon, winkrystyna, <b>doksorubicyna</b>, daunorubicyna, l-asparaginaza, cyklofosfamid, cytarabina, metotreksat oraz radioterapia.</p> <p>Rekomendacja nie precyzuje rodzaju doksorubicyny.</p>
Alberta Health Services. Wytyczne leczenia chłoniaków. Przegląd systematyczny literatury (AHS 2013)	<p>Leczenie wstępne: Początkowe leczenie indolentnej postaci choroby obejmuje najczęściej schemat chemioterapii R-CHOP w 3 lub 6 cyklach w połączeniu z IFRT (radioterapią). W leczeniu zaawansowanej postaci standardem leczenia jest schemat R-CHOP w 6 cyklach w połączeniu z IFRT. Terapia alternatywna w zaawansowanym stadium choroby dopuszcza stosowanie:</p> <p>-<b>R-CHOP</b> x 6cykli/ASCT (Przeszczep komórek macierzystych).</p> <p>W zależności od czynników ryzyka stosuje się adekwatną liczbę cykli schematu R-CHOP.</p> <p>-R-CHOEP: 14 x 6 cykli -R-CEOP – u pacjentów z chorobami serca</p> <p>Chłoniak limfoplazmacytowy: -Talidomid jest rekomendowany u pacjentów, którzy wcześniej otrzymywali środki alkalizujące, analogi purynowe i byli poddawani terapii przeciwciałami</p>
Wytyczne praktyki klinicznej European Society for Medical Oncology – Chłoniak nieziarniczy rozlany z dużych komórek B (ESMO 2012)	<p>Młodzi pacjenci ze zmianami chorobowymi o niewielkich rozmiarach Sześć cykli chemioterapii w oparciu o cyklofosfamid, <b>doksorubicynę</b>, winkrystynę oraz prednizon (CHOP) w połączeniu z sześcioma dawkami rituksymabu w 21-dniowych cyklach stanowi aktualnie standard leczenia [I, A]</p> <p>Młodzi pacjenci z niskim do średniego ryzykiem lub ze zmianami chorobowymi o dużych rozmiarach Zaleca się stosowanie schematu <b>R-CHOP</b> 21 x 6 w połączeniu z radioterapią. Alternatywną terapię stanowi schemat <b>RACVBP</b> (rytuksymab, <b>doksorubicyna</b>, windezyna, cyklofosfamid, bleomycyna oraz prednizon) podawany, co 2 tygodnie [I, A]</p> <p>Młodzi pacjenci z wysokim ryzykiem Nie istnieje rekomendowany standard leczenia w tej grupie pacjentów. Stosuje się zazwyczaj 6-8 cykli CHOP w połączeniu z rituksymabem [III, B]. Nie wykazano korzyści z intensyfikacji dawkowania <b>R-CHOP</b> do 14 dni w porównaniu ze standardowym 21 dniowym czasem trwania cyklu [I, C]</p> <p>Terapie złożono RACVBP lub R-CHOEP są często stosowane w schemacie zintensyfikowanym [II, B]. Przeszczepienie komórek krwiotwórczych można stosować w fazie konsolidacyjnej leczenia chemioterapią w wysokich dawkach [II, C]</p> <p>Pacjenci w wieku 60-80 lat Zaleca się podawanie 8, 21-dniowych cykli chemioterapii CHOP w połączeniu z rituksymabem [I, A] Podawanie chemioterapii w cyklach 14-dniowych nie wpłynęło na poprawę skuteczności leczenia [I, C]</p>



Autor, przedmiot rekomendacji	Rekomendacja
	<p>Pacjenci powyżej 80 roku życia</p> <p>Zaleca się ograniczenie stosowania chemioterapii u pacjentów w podeszłym wieku. Schemat <b>R-CHOP</b> w obniżonym dawkowaniu może prowadzić do całkowitej odpowiedzi na leczenie u pacjentów w dobrej kondycji ogólnej [III, B]</p> <p>Substytucja doksorubicyny etopozydem lub <b>doksorubicyną liposomalną</b>, lub nawet wykluczenie z terapii doksorubicyną powinno być rozważone u pacjentów z dysfunkcją serca [IV, C]</p>
<b>Chłoniak Hodgkina</b>	
<p>Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych 2013 rok – Chłoniak Hodgkina (PUO 2013)</p>	<p>Najważniejszym czynnikiem w planowaniu leczenia jest stadium zaawansowania choroby, z uwzględnieniem czynników prognostycznych. Należy podkreślić, że wszyscy pacjenci, niezależnie od stadium i rokowania, powinni być poddani terapii z intencją wyleczenia. U młodych mężczyzn przed rozpoczęciem chemioterapii należy rozważyć zamrożenie nasienia.</p> <p>Chorzy w stadium wczesnym i pośrednim (CS I-IB z czynnikami ryzyka C/D wg GHSG)</p> <p>Leczeniem z wyboru jest chemioterapia skojarzona z radioterapią. Badania grupy niemieckiej (HD10) wskazują, że u chorych z grupy niskiego ryzyka [stadium wczesne choroby wg German Hodgkin Lymphoma Study Group (GHSG) i European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC)/Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte (GELA)] wystarczające jest zastosowanie 2 cykli ABVD i IF-RT (involved-field radiotherapy) w dawce 20 Gy. Natomiast u chorych z grupy niekorzystnego ryzyka (stadium pośrednie choroby wg GHSG i EORTC/GELA) powinno się stosować 4 cykle ABVD i IF-RT w dawce 30 Gy. Alternatywą w tej grupie pacjentów są 2 cykle eskalowanych dawek schematu BEACOPP (bleomycyna, etopozyd, adriamycynę, cyklofosfamid, winkrystyna, prokarbazyna, prednizon) i 2 cykle ABVD, a następnie IF-RT w dawce 30 Gy. Radioterapia uzupełniająca pozostaje standardem leczenia chorych z dużą masą guza (bulky), zlokalizowaną przeważnie w śródpiersiu.</p> <p>Możliwość ograniczenia leczenia do samej chemioterapii u chorych z negatywną wczesną oceną PET jest przedmiotem badań klinicznych. W wybranych przypadkach (przeciwwskazania do radioterapii) w leczeniu wczesnych stadiów HL możliwe jest stosowanie samej chemioterapii według schematu ABVD (4-6 cykli).</p> <p>Chorzy w stadiach zaawansowanych (CS IIB z czynnikami ryzyka A/B i CS III-IV wg GHSG)</p> <p>W leczeniu stadiów zaawansowanych stosuje się chemioterapię według protokołu ABVD, podając 6 cykli u chorych z całkowitą remisją (CR) po 4 cyklach lub 8 cykli u tych, którzy osiągają jedynie częściową remisję (PR, partial remission) po 4 cyklach. Alternatywnie, szczególnie u chorych z wysokim IPS (<math>\geq 3</math>), można zastosować 4 cykle eskalowanych dawek schematu BEACOPP, a po uzyskaniu CR kolejne 4 cykle BEACOPP w dawkach standardowych.</p> <p>Natomiast w przypadkach uzyskania jedynie PR lub stabilizacji choroby (SD, stable disease) po 4 cyklach BEACOPP w dawkach eskalowanych należy zastosować kolejne 4 takie cykle (łącznie 8 cykli). Wyniki metaanalizy obejmującej ponad 10 000 chorych z 14 badań klinicznych z zastosowaniem różnych cykli chemioterapii wykazały, że w leczeniu pierwszej linii zaawansowanych postaci HL schemat BEACOPP wykazuje przewagę nad ABVD w odniesieniu do OS. Wydaje się jednak, że schemat BEACOPP nie powinien być stosowany u chorych powyżej 60. roku życia ze względu na dużą toksyczność hematologiczną.</p> <p>Rola radioterapii w leczeniu zaawansowanych postaci HL pozostaje przedmiotem kontrowersji. Rutynowo jest ona stosowana w przypadkach wyjściowej dużej masy guza (bulky) lub na zmiany resztkowe (<math>&gt; 1,5</math> cm PET+) w dawce 30-36 Gy. Ostatnie dane wskazują, że radioterapia uzupełniająca nie jest konieczna w przypadku obecności zmian resztkowych PET (-). U chorych na NLPHL w stadium zaawansowania IA bez czynników ryzyka można zastosować wyłącznie radioterapię IF-RT w dawce 30 Gy. Pozostałe stadia powinny być leczone podobnie jak cHL.</p> <p>Ważną rolę w zmniejszaniu ryzyka nawrotu lub pierwotnej oporności odgrywa właściwe prowadzenie leczenia pierwszej linii. Szczególnie istotne jest dobranie odpowiedniego zestawu cytostatycznego. Na przykład pierwotna oporność często występuje u osób z dużym guzem śródpiersia lub u chorych w zaawansowanych stadiach z IPS <math>\geq 3</math> i w tych grupach optymalnym leczeniem wydaje się schemat BEACOPP w dawkach eskalowanych. Bardzo ważne jest zachowanie określonej protokołem intensywności dawki. Stosowanie czynnik pobudzającego wzrost kolonii granulocytów (G-CSF, granulocyte colony-stimulating factor) pozwala uniknąć opóźnienia cykli chemioterapii lub zmniejszania dawek cytostatyków. W uzasadnionych przypadkach (wczesne stadia HL i duża masa guza) należy prowadzić leczenie skojarzone z zastosowaniem chemioterapii i uzupełniającej radioterapii. Szczególnych starań należy dołożyć, aby we właściwy sposób monitorować leczenie poprzez umiejętne wykorzystanie wczesnej oceny PET/KT. Przeprowadzenie tych badań po 4 kursach terapii pozwala wyodrębnić chorych z suboptymalną odpowiedzią lub brakiem odpowiedzi na leczenie. W ostatnich latach pojawia się także coraz więcej doniesień o prognostycznym znaczeniu PET/KT po 2. cyklu chemioterapii u chorych na HL w stadiach zaawansowanych, jakkolwiek ten sposób monitorowania nie jest jeszcze zaliczany do rutynowej praktyki klinicznej.</p> <p>W przypadku nawrotu lub opornej postaci HL standardem postępowania jest zastosowanie alternatywnej chemioterapii. Optymalny protokół chemioterapii drugiej linii powinien się cechować skutecznością przeciwnowotworową i niską toksycznością, szczególnie wobec krwiotwórczych komórek macierzystych, umożliwiając tym samym ich mobilizację i późniejsze przeszczepienie. Wobec braku badań randomizowanych trudno wskazać protokół chemioterapii, który miałby zdecydowaną przewagę nad pozostałymi. Do najczęściej stosowanych w praktyce klinicznej zalicza się schematy oparte na cisplatinie, takie jak DHAP (cisplatylna, cytarabina, deksametazon), ESHAP (etopozyd, etylprednizolon, cytarabina, cisplatylna), ASHAP (doksorubicyna, metylprednizolon, cytarabina, cisplatylna), ICE (ifosfamid, karboplatyna, etopozyd), oraz na gemcytabinie: IGEV (ifosfamid, gemcytabina, winorelbina), GVD (gemcytabina, winorelbina, pegylowana doksorubicyna), GDP (gemcytabina, deksametazon, cisplatylna). Ich toksyczność jest podobna, głównie hematologiczna oraz dotycząca przewodu pokarmowego (nudności, wymioty).</p> <p>Dobór leczenia drugiej linii zależy od doświadczenia ośrodka, stanu klinicznego pacjenta, obecności chorób</p>

Autor, przedmiot rekomendacji	Rekomendacja												
	<p>współistniejących (np. upośledzenie funkcji nerek ogranicza zastosowanie cisplatyny), rodzaju stosowanego leczenia pierwszej linii (skumulowana dawka antracykliny i bleomycyny) oraz od poprzedzającej radioterapii. Chorzy powinni być poddani ocenie po 2 kursach chemioterapii. W przypadku nieosiągnięcia przynajmniej PR należy zmienić protokół.</p> <p>W przypadku uzyskania odpowiedzi po zastosowaniu 2-4 cykli leczenia ratunkowego chorego należy zakwalifikować do wysokodawkowanej chemioterapii, najczęściej według schematu BEAM (karmustyna, etopozyd, Ara-C, melfalan), wspomaganej autologicznym przeszczepieniem krwiotwórczych komórek macierzystych (auto-HSCT, autologous hematopoietic stem cell transplantation). Ta metoda leczenia, obciążona znaczną toksycznością, pozwala na uzyskanie trwałych odpowiedzi u około połowy chorych z nawrotem.</p> <p>Do negatywnych czynników rokowniczych u chorych z nawrotem/opornych przed auto-HSCT zalicza się między innymi: wznowę w czasie krótszym niż 12 miesięcy, stadium III/IV według Ann Arbor w nawrocie oraz wznowę w miejscach uprzednio napromienianych. Szczególnie źle rokującą grupą są pacjenci pierwotnie oporni na chemioterapię. Zastosowanie wysokodawkowanej chemioterapii z auto-HSCT umożliwia wyleczenie 50–60% chorych z nawrotową/oporną postacią HL. Najlepsze wyniki uzyskuje się u osób z późną wznową (&gt; 12 mies.) i z zachowaną chemiowrażliwością.</p> <p>Allogeniczne przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych (allo-HSCT, allogeneic hematopoietic stem cell transplantation) u chorych z HL pozostaje przedmiotem kontrowersji, głównie ze względu na wysoką śmiertelność okołoprzeszczepową (TRM, transplant related mortality), sięgającą nawet 50% przy chemioterapii mieloablacyjnej. Wprowadzenie kondycjonowania o zredukowanej intensywności (RIC, reduced-intensity conditioning) pozwala na uzyskanie długoletnich przeżyć u około 20–30% chorych. Przyjmuje się, że metodę tę należy wykorzystać po wcześniejszym udokumentowaniu niepowodzenia auto-HSCT.</p> <p>Radioterapia nie powinna być stosowana w monoterapii nawrotowych/opornych zaawansowanych postaci HL. Może jednak stanowić opcję terapeutyczną u chorych ze zlokalizowaną późną wznową, bez objawów ogólnych i innych wymienionych czynników ryzyka. W tej grupie radioterapia, jako jedyna forma leczenia pozwala na osiągnięcie ponad 70% CR i ponad 50% 5-letnich przeżyć. Radioterapia może być też wykorzystywana w leczeniu skojarzonym do eliminacji zmian resztkowych po chemioterapii ratunkowej.</p> <p>Istnieje grupa chorych, u których ze względu na wiek lub schorzenia współistniejące istnieją przeciwwskazania do auto-HSCT i/lub allo-HSCT. W tej grupie stosuje się konwencjonalną chemioterapię, ewentualnie w skojarzeniu z radioterapią. U chorych z późnym nawrotem można wykorzystać ponownie leki zastosowane w leczeniu pierwszej linii. Inną opcją jest użycie nowych leków, najlepiej w ramach kontrolowanych badań klinicznych. Brentuksymab vedotin jest przeciwciałem chimerowym anti-CD30 powiązanym kowalencyjnie z inhibitorem mikrotubuli — auristatyną E jednometylowaną. U chorych z nawrotowym/opornym HL po niepowodzeniu wysokodawkowanej chemioterapii wspomaganej auto-HSCT ogólny odsetek odpowiedzi po zastosowaniu brentuksymabu wynosił 75%, a CR 34%.</p>												
National Cancer Institute 2013r. (NCI 2013)	<p>W leczeniu chłoniaka Hodgkina u osób dorosłych stosuje się następujące: ABVD, BEACOPP, MOPP.</p> <p>Po wstępnej ocenie stadium klinicznego zaawansowania choroby Hodgkina, u pacjentów w stadium III i IV choroby, z chorobą masywną (definiowaną, jako masa guza powyżej 10 cm lub 33% zajętej powierzchni śródpiersia) lub z prezentacją symptomów B, wymagane jest zastosowanie powyższych schematów chemioterapeutycznych wraz lub bez dodatkowego stosowania IFRT.</p> <p>Pacjentów bez widocznej masy guza, w stadium klinicznym IA lub IIA rozważa się, jako będących na wczesnym etapie choroby. Pacjenci ci są kandydatami do chemioterapii, terapii skojarzonej lub wyłącznego leczenia IFRT. Zabiegi laparotomii nie są zalecane.</p> <p>Zalecana dawka radioterapii, stosowanej, jako jedynej metody leczenia, wynosi od 25-30 Gy. W przypadku widocznych, zajętych węzłów dawkę napromieniowania można zwiększyć do 35-44 Gy.</p>												
British Committee for Standards in Haematology, British Society of Blood and Marrow Transplantation, British Society for Haematology 2013r.; postępowanie w pierwotnie opornej chorobie oraz w nawrocie choroby klasycznego chłoniaka Hodgkina (BCSH, BSBMT 2013)	<p>Rekomendacje dotyczące schematów chemioterapii stosowanych, jako terapia ratunkowa u pacjentów kwalifikujących się do przeszczepu komórek macierzystych:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- wybór schematu chemioterapeutycznego powinien zostać oparty o rozpoznane u pacjenta czynniki ryzyka oraz od prowadzonych w danym ośrodku metod leczenia</li> <li>- schematy chemioterapeutyczne zawierające substancje toksyczne dla komórek macierzystych nie powinny być stosowane (np. karmustyna, melfalan)</li> <li>- nie istnieją obecnie dowody, które zalecałyby stosowanie konkretnych terapii przed rozpoczęciem ASCT</li> <li>- należy rozważyć przejście do alternatywnego schematu chemioterapeutycznego, niewykazującego oporności krzyżowej, jeśli widoczne są zmiany resztkowe po FDG, po poprzednio zastosowanej terapii</li> <li>- u pacjentów niezakwalifikowanych do ASCT, należy rozważyć zastosowanie terapii skojarzonej, zwłaszcza na wczesnym etapie nawrotu choroby lub u których stwierdzono nawrót choroby w obszarze wcześniej niepoddanym działaniu radioterapii</li> <li>- u pacjentów wrażliwych na toksyczne działania zwiększonych dawek chemioterapeutycznych, zaleca się łagodzenie choroby przy zastosowaniu pojedynczych terapii lub wielolekowej terapii doustnej z lub bez dożylnego podawania winblastyny.</li> <li>- wczesne rozważenie opieki paliatywnej jest zalecane, szczególnie u pacjentów przyjmujących wysokie dawki terapii.</li> </ul> <p>Poniżej przedstawiono schematy terapeutyczne stosowane w nawrotach choroby Hodgkina, z uwzględnieniem całkowitego odsetka odpowiedzi (ORR) oraz odsetek odpowiedzi całkowitej (CRR).</p> <table border="1" data-bbox="395 1935 1423 2065"> <thead> <tr> <th>Schemat terapeutyczny</th> <th>ORR (%)</th> <th>CRR (%)</th> <th>Badanie, rok</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>ICE (ifosfamid, karboplatyna, etopozyd)</td> <td>88</td> <td>26</td> <td>Moskowitz 2001</td> </tr> <tr> <td>IVE (ifosfamid, epirubicyna, etopozyd)</td> <td>85</td> <td>37</td> <td>Proctor 2001</td> </tr> </tbody> </table>	Schemat terapeutyczny	ORR (%)	CRR (%)	Badanie, rok	ICE (ifosfamid, karboplatyna, etopozyd)	88	26	Moskowitz 2001	IVE (ifosfamid, epirubicyna, etopozyd)	85	37	Proctor 2001
Schemat terapeutyczny	ORR (%)	CRR (%)	Badanie, rok										
ICE (ifosfamid, karboplatyna, etopozyd)	88	26	Moskowitz 2001										
IVE (ifosfamid, epirubicyna, etopozyd)	85	37	Proctor 2001										

Autor, przedmiot rekomendacji	Rekomendacja			
	MINE (mitoksantron, ifosfamid, winorelbina, etopozyd)	75	34	Ferre 1995
	IVOX (ifosfamid, etopozyd, oksaliplatyna)	76	32	Sibon 2011
	IGEV (ifosfamid, gemcytabina, winorelbina)	81	54	Santoro 2007
	GEM-P (gemcytabina, cisplatyna, metyloprednizolon)	80	24	Chau 2003
	GDP (gemcytabina, deksametazon, cisplatyna)	70	52	Baetz 2003
	GVD (gemcytabina, winorelbina, <b>liposomalna doksorubicyna</b> )	70	19	Bartlett 2007
	Mini-BEAM (karmustyna, etopozyd, cytarabina, melfalan)	84	32	Colwill 1995
	DexaBEAM (deksametazon, karmustyna, etopozyd, cytarabina, melfalan)	81	27	Schmitz 2002
	ESHAP (etopozyd, metyloprednizolon, cytarabina, cisplatyna)	73	41	Aparicio 1999
	ASHAP ( <b>doksorubicyna</b> , metyloprednizolon, cytarabina, cisplatyna)	70	34	Rodriguez 1999
	DHAP (deksametazon, cytarabina, cisplatyna)	89	21	Josting 2002
	DHAOX (deksametazon, cytarabina, oksaliplatyna)	74	43	Rigacci 2010
	Bendamustyna	53	33	Moskowitz 2013
National Comprehensive Cancer Network 2013r. Przegląd systematyczny (NCCN 2013)	<p>Rekomendacje dotyczące leczenia klasycznego chłoniaka Hodgkina są następujące:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Stadium kliniczne I-IIA, bez widocznej masy guza, grupa niskiego ryzyka <ul style="list-style-type: none"> <li>- 2-4 x ABVD, a następnie IFRT 30 Gy lub <b>Stanford V</b> przez okres 8 tygodni, a następnie IFRT 30 Gy</li> </ul> </li> <li>2. Stadium kliniczne I-IIA, duża masa guza, grupa niekorzystnego ryzyka <ul style="list-style-type: none"> <li>- 4-6 x ABVD, a następnie IFRT 30 Gy lub <b>Stanford V</b> przez okres 12 tygodni, a następnie RT 30 Gy skierowany na początkowe zmiany lub resztkowe po FDG-PET, po wykonaniu CT</li> </ul> </li> <li>3. Stadium kliniczne I-IIB, bez widocznej masy, wczesne stadium kliniczne choroby, grupa niekorzystnego ryzyka <ul style="list-style-type: none"> <li>- 6 x ABVD, a następnie IFRT 30-36 Gy na początkową masę lub <b>Stanford V</b> przez okres 12 tygodni na początkowe zmiany &gt;5cm lub na zmiany resztkowe po FDG-PET, po wykonaniu CT</li> </ul> </li> <li>4. Pacjenci poniżej lub w wieku 60 lat, choroba w stadium zaawansowanym <ul style="list-style-type: none"> <li>- 6 x ABVD lub Stanford V przez okres 12 tygodni, a następnie RT 36 Gy na początkowe zmiany &gt;5cm lub na PET-pozytywne zmiany resztkowe</li> <li>- jeśli IPS ≥4 –eskalowana dawka BEACOPP x 4, następnie podstawowa dawka BEACOPP x 4, a następnie RT na zmiany początkowe &gt;5cm w razie potrzeby</li> <li>- eskalowana dawka BEACOPP x 8, a następnie RT na zmiany początkowe &gt;5cm w razie potrzeby</li> </ul> </li> </ol>			
National Guideline Clearinghouse 2012r. (NGC 2012) Aktualne zalecenia dotyczące leczenia chłoniaków, w tym chłoniaka Hodgkina. Zalecenia te nie obejmują populacji poniżej 18 r.ż.	<p>Rekomendacje dotyczące leczenia klasycznego chłoniaka Hodgkina są następujące:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Stadium kliniczne I-II, wszystkie histologie, brak niekorzystnych czynników ryzyka <ul style="list-style-type: none"> <li>- ABVD x 2, IFRT (20 Gy), jako leczenie standardowe dla większości pacjentów</li> <li>- w przypadku pacjentów, którzy chcą uniknąć IFRT (głównie osoby poniżej 55 r.ż. z chorobą zlokalizowaną w jamie brzusznej lub śródpiersiu): ABVD x 2, następnie PET/CT; w przypadku, gdy PET będzie negatywny zaleca się kolejne 2 cykle ABVD; jeśli PET okaże się pozytywny, zaleca się IFRT</li> <li>- w przypadku pacjentów, którzy odmawiają stosowania chemioterapii zaleca się zastosowanie rozszerzonego STNI</li> <li>- w przypadku pacjentów z niemasywnym stwardnieniem guzkowym CS IA z zajętejmi węzłami chłonnymi w obszarze szyi i stawu łokciowego &lt;3cm, zaleca się zastosowanie wyłącznie IFRT</li> <li>- w przypadku choroby z przewagą limfocytów, w stadium klinicznym obwodowego CS IA, zaleca się stosowanie wyłącznie IFRT</li> </ul> </li> <li>2. Stadium kliniczne I-II, wszystkie histologie, wystąpienie jakiegokolwiek niekorzystnego czynnika ryzyka <ul style="list-style-type: none"> <li>- ABVD x 4, a następnie IFRT (30 Gy)</li> <li>- alternatywa dla pacjentów z objawami typu B lub zajęciem struktur pozawęzłowe: ABVD x 6</li> </ul> </li> <li>3. Stadium kliniczne CS III i IV, wszystkie histologie, bez widocznej masy guza <ul style="list-style-type: none"> <li>- ABVD x 6-8, jeśli IPS= 0-2, wiek &gt;60 lub pacjent odmawia leczenia schematem BEACOPP z powodu ryzyka wystąpienia niepłodności lub innej toksyczności</li> <li>- BEACOPP x 6 jeśli pacjent jest &lt;60 r.ż., IPS= 3-7</li> <li>- należy rozważyć zastosowanie IFRT, jeśli PET wykazał obecność zmiany resztkowej</li> </ul> </li> <li>4. Stadium kliniczne CS III i IV, wszystkie histologie, choroba masywna <ul style="list-style-type: none"> <li>- ABVD lub BEACOPP tak jak opisano powyżej, następnie IFRT skierowany w stronę masy</li> <li>- alternatywa dla pacjentów, którzy chcą uniknąć IFRT (zwłaszcza, jeśli są &lt;55 r.ż. z chorobą zlokalizowaną w śródpiersiu lub jamie brzusznej): PET/CT po zastosowanej chemioterapii i zastosowanie IFRT tylko w przypadku zlokalizowanej masy pow. &gt;2,5 cm.</li> </ul> </li> </ol> <p>Rekomendacje dotyczące nawrotu choroby Hodgkina:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Pierwszy nawrót choroby <ul style="list-style-type: none"> <li>- jeśli początkowa terapia składała się wyłącznie z radioterapii: zaleca się zastosowanie ABVD x 6-8 oraz IFRT (20-30 Gy), jeśli choroba podczas nawrotu jest zlokalizowana w innym miejscu niż na początku</li> <li>- jeśli początkowa terapia zawierała chemioterapię: zaleca się powtórne zastosowanie chemioterapii z GDP lub DICEP oraz dalsze leczenie przy pomocy IFRT i/lub SCT</li> </ul> </li> </ol>			

Autor, przedmiot rekomendacji	Rekomendacja
	<p>2. Kolejny nawrót choroby</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- IFRT, jeśli zmiana jest zlokalizowana</li> <li>- paliatywna chemioterapia dla pacjentów objawowych</li> <li>- allogeniczny przeszczep komórek macierzystych</li> </ul> <p>Rekomendacje dotyczące leczenie chłoniaka Hodgkina guzkowego, z przewagą limfocytów:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- IFRT oraz ABVD x 2</li> </ul>
National Guideline Clearinghouse 2012r.; metody leczenia choroby Hodgkina w populacji dzieci (NGC 2012a)	<p>1. Choroba pierwotna, klasyczny chłoniak Hodgkina</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- stan kliniczny IA i IIA, liczba zajętych węzłów chłonnych &lt;3-4: 2-4 x OEPA, VAMP, COPP-ABV, AVPC; dodatkowo IFRT (1500 cGy-2550 cGy)</li> <li>- stan kliniczny IA, IIA, IB, IIIA, liczba zajętych węzłów chłonnych &gt;3-4: 3-6 x OEPA/COPP, ABVE-PC oraz IFRT (1500 cGy-2550 cGy)</li> <li>- stan kliniczny IIB, IIIB, IV: 4-6 x COPP/OEPA, ABVE-PC oraz IFRT (1500 cGy-2550 cGy) lub 8 x BEACOPP</li> </ul>
Cochrane Haematological Malignancies Group 2010r., przeglądu systematyczny randomizowanych badań klinicznych (Cochrane 2010)	<p>Wyniki dotyczące leczenia chłoniaka Hodgkina są następujące:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. standardowym leczeniem choroby we wczesnym stadium jest od 2-6 cykli ABVD z lub bez IFRT; istnieją natomiast dwa międzynarodowe standardy dotyczące leczenia wczesnego i zaawansowanego stadium choroby z niekorzystnymi czynnikami ryzyka: ABVD lub eskalowana dawka BEACOPP (Lefebvre 2008)</li> <li>2. 8 cykli eskalowanej dawki BEACOPP uznane jest za bardziej efektywne u pacjentów z chorobą w stadium zaawansowanym od 8 cykli dawki podstawowej BEACOPP; oba te schematy są z kolei uznane za bardziej efektywne od 8 cykli COPP + ABVD (Engert 2009)</li> <li>3. Schemat terapeutyczny składający się z eskalowanej dawki BEACOPP uznany jest za wyższy od schematu składającego się z dawek podstawowych; brak jest obecnie wniosków wskazujących na ogólne zwiększenie przeżywalności w zależności od zastosowanego schematu (Federico 2009)</li> </ol>
Italian Society of Hematology, Italian Society of Experimental Hematology, Italian Group of Bone Marrow Transplantation 2008r. (Brusamolino 2009)	<p>Rekomendacje dotyczące leczenia klasycznego chłoniaka Hodgkina są następujące:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- pacjenci z chorobą we wczesnym stadium, grupa niskiego ryzyka: 3-4 x ABVD, a następnie IFRT 30 Gy</li> <li>- pacjenci z chorobą we wczesnym stadium, grupa niekorzystnego ryzyka: 4-6 x ABVD, a następnie IFRT 30 Gy</li> <li>- pacjenci z chorobą w stadium zaawansowanym: 6-8 x ABVD; stosowanie MOPP nie jest zalecane</li> <li>- pacjenci &gt; 65 r.ż. z chorobą we wczesnym stadium: 2-4-6 x ABVD, a następnie IFRT (uwaga analityka: brak określonej dawki promieniowania); przeciwwskazane jest stosowanie BEACOPP ze względu na swoją toksyczność</li> <li>- pacjenci młodszy niż 60-65 r.ż. z nawrotem choroby lub chorobą oporna na zalecane leczenie terapią pierwszej linii, powinni otrzymać chemioterapię drugiej linii, tj. eskalowane dawki IGEV, DHAP lub ICE oraz przeszczep komórek macierzystych</li> </ul>
European Society for Medical Oncology 2009r. Przegląd systematyczny (ESMO 2009)	<p>Rekomendacje dotyczące leczenia klasycznego chłoniaka Hodgkina są następujące:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Stadium wczesne choroby, IA <ul style="list-style-type: none"> <li>- ABVD x 2, IFRT 30 Gy. U młodszych osób wyłączenie chemioterapii może skutkować nieznacznie wyższą częstością nawrotów choroby, ale słabszą toksycznością długoterminową.</li> </ul> </li> <li>2. Stadium pośrednie choroby, I-IIA <ul style="list-style-type: none"> <li>- ABVD x 4, IFRT 30 Gy</li> </ul> </li> <li>3. Stadium zaawansowane choroby, I-IIA <ul style="list-style-type: none"> <li>- pacjenci &lt;60 r.ż.: ABVD x 8 lub BEACOPP x 8 z zastosowaniem IFRT 30 Gy, jeśli zmiana większa niż 1,5 cm</li> <li>- pacjenci &gt;60 r.ż.: ABVD</li> </ul> </li> <li>4. Nawrót choroby <ul style="list-style-type: none"> <li>- w przypadku pierwszego nawrotu choroby: wysokie dawki DHAP lub IGEV; zastosowanie przeszczepu komórek macierzystych pozostaje kwestią wyboru</li> <li>- przeszczep komórek macierzystych o zmniejszonym natężeniu powinien zostać rozważony u osób młodych, pacjentów czułych na chemioterapię, w stanie ogólnym dobrym po wcześniej zastosowanym leczeniu (II-IIIIB)</li> <li>- chemioterapia oparta o gemcytabinę zalecana jest w opiece paliatywnej</li> </ul> </li> </ol> <p>Rekomendacje dotyczące chłoniak Hodgkina guzkowego z przewagą limfocytów:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Stadium kliniczne IA, grupa niskiego ryzyka <ul style="list-style-type: none"> <li>- samodzielna radioterapia: 30 Gy IFRT</li> </ul> </li> <li>2. Inne stadia kliniczne <ul style="list-style-type: none"> <li>- postępowanie jest identyczne jak we wszystkich stadiach klinicznych chłoniaka klasycznego, z wyłączeniem stadium IA z grupą niskiego ryzyka</li> </ul> </li> <li>3. Nawroty choroby <ul style="list-style-type: none"> <li>- w przypadku zmiany zlokalizowanej, należy zastosować rytuksymab</li> <li>- u pacjentów z bardziej zaawansowanym nawrotem choroby wymagana jest terapia ratująca życie, łączona z rytuksymabem.</li> </ul> </li> </ol>
Australian Government. National Health and Medical Research	<p>Rekomendacje dotyczące leczenie chłoniaka Hodgkina są następujące:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Wczesne stadium chłoniaka Hodgkina</li> </ol> <p>Chorobę należy określić pod kątem korzystnych i niekorzystnych właściwości i na tej podstawie określić leczenie. Wszystkie podtypy choroby Hodgkina powinny być leczone za pomocą schematu</p>

Autor, przedmiot rekomendacji	Rekomendacja
Council 2005r. (NHMRC 2005)	<p>terapeutycznego, który obejmuje swoim zakresem leczenie śledziony, węzłów chłonnych okolic przepony i aorty przy pomocy chemioterapeutyków i radioterapii bądź niepełnego węzłowego napromieniowania. Zalecany schemat chemioterapii to 4 -6 cykli ABVD.</p> <p>2. Chłoniak Hodgkina w stadium zaawansowanym</p> <p>Chemioterapia schematem ABVD jest zalecana, jako standardowe leczenie i uznana jest za lepszą od MOPP ABVD lub hybrydowej MOPP/ABV z powodu mniejszej toksyczności. Minimalna ilość cykli wymaganych do podania to 6. Dodatkowo zalecane jest zastosowanie 2 cykli po ukończeniu standardowego leczenia w celu utrzymania odpowiedzi na leczenie choroby.</p> <p>Zaleca się stosownie schematu BEACOPP w dawce standardowej u wszystkich pacjentów przed ukończeniem 65 r.ż. z chorobą Hodgkina w stadium zaawansowanym, należących do grupy niekorzystnego ryzyka.</p> <p>Radioterapia nie jest rekomendowana po zastosowaniu ww. chemioterapii, jako leczenie rutynowe u pacjentów z nierozległą chorobą Hodgkina, w stadium zaawansowanym, u których uzyskano całkowitą odpowiedź na leczenie.</p> <p>Radioterapia zalecana jest u pacjentów z rozległą chorobą Hodgkina lub u których nie uzyskano całkowitej odpowiedzi na zastosowanie leczenia chemioterapią. W przypadku rozległej choroby należy podać min. 6 cykli chemioterapii.</p> <p>3. Chłoniak Hodgkina, typ włóknienia guzkowego</p> <p>Stadium I-II A chłoniaka Hodgkina o typie włóknienia guzkowego powinien być leczony przy pomocy radioterapii.</p> <p>4. Pierwotnie oporna choroba Hodgkina</p> <p>Ocenę odpowiedzi na zastosowane leczenie należy przeprowadzić za pomocą badania tomografii komputerowej i pozytywnej tomografii emisyjnej.</p>
German Hodgkin Study Group 2005 r. (GHSG 2005)	<p>Rekomendacje dotyczące leczenia chłoniaka Hodgkina są następujące:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- pacjenci z chorobą we wczesnym stadium, grupa niskiego ryzyka: 3-4 x ABVD, a następnie IFRT 30 Gy</li> <li>- pacjenci z chorobą we wczesnym stadium, grupa niekorzystnego ryzyka: 4-6 x ABVD, a następnie IFRT 30 Gy</li> <li>- pacjenci z chorobą w stadium zaawansowanym: ABVD</li> <li>- pacjenci z chorobą pierwotnie progresywną lub nawrotem choroby: chemioterapia o wysokiej dawce (HDCT – high-dose chemotherapy): BEAM, DHAP oraz autologiczny przeszczep komórek macierzystych</li> </ul>

#### 4.2. Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych

Przeprowadzono wyszukiwanie na stronach agencji HTA oraz organizacji działających w ochronie zdrowia w zakresie informacji dotyczących ewentualnych rekomendacji z zakresu finansowania ze środków publicznych bewacyzumabu w nowotworach mózgu.

Sprawdzono m.in. strony internetowe:

- HAS – Haute Autorité de Santé;
- SMC – Scottish Medicines Consortium
- Ontario – Ministry of Health and Long-Term Care;
- CADTH – Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health;
- PTAC – Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee;
- PBAC – Pharmaceutical Benefits Advisory Committee;
- NICE – National Institute for Health and Clinical Excellence.

Data ostatniego wyszukiwania: 11.04.2014.

## 5. Analiza kliniczna

### 5.1. Metodologia analizy klinicznej

Analicy AOTM przeprowadzili wyszukiwanie w bazach: PubMed, Embase i Cochrane Library w dniu 10 marca 2014 r. Dodatkowo przeszukano strony instytucji publikujących wytyczne kliniczne. Wyszukiwanie ukierunkowano na identyfikację już istniejących niezależnych raportów HTA oraz przeglądów systematycznych. Zidentyfikowane przeglądy systematyczne stanowiły podstawę do oceny skuteczności interwencji. Dodatkowo w trakcie przeprowadzanej selekcji badań pierwotnych wyszukiwano badania opublikowane po dacie wyszukiwania we włączonych przeglądach systematycznych. Jeśli w wyniku

systematycznego wyszukiwania nie zostały zidentyfikowane badania wtórne oraz RCT, włączone zostały do analizy badania obserwacyjne, badania typu case series (niekomparatywne), oceniające analizowaną interwencję.

Celem wyszukiwania było również zidentyfikowanie analiz ekonomicznych opartych na przeglądzie systematycznym, rekomendacji finansowych oraz rekomendacji klinicznych.

Strategia wyszukiwania w elektronicznych bazach danych przeprowadzono z zachowaniem możliwie najwyższej czułości.

Sprawdzone zostały również doniesienia 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.

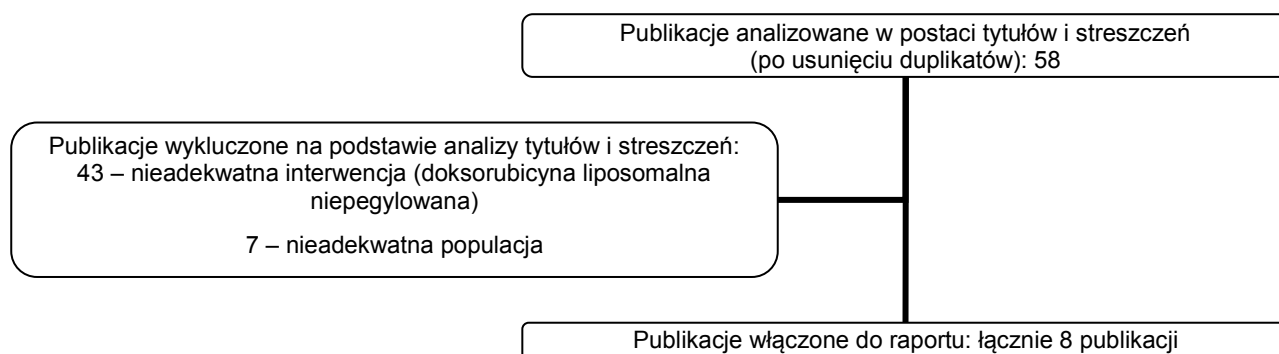
Pierwszy etap doboru badań – obejmował selekcję na podstawie tytułów i abstraktów, drugi – na podstawie pełnych tekstów publikacji.

Tabela 7 Kryteria włączenia oraz wykluczenia

Opis	Komentarz
<u>Populacja:</u> C81.9 (choroba Hodgkina, nieokreślona) oraz C83.9 (rozlany chłoniak nieziarniczy, nieokreślony)	-
<u>Interwencja:</u> doksorubicyna liposomalna pegylowana	-
<u>Komparator:</u> Dowolny refundowany komparator lub placebo	Jeśli w wyniku wyszukiwania badania bezpośrednio porównujące wnioskowaną interwencję z komparatorem nie zostaną zidentyfikowane, badania bez grupy kontrolnej zostaną włączone do analizy.
<u>Rodzaj badania:</u> – opracowania wtórne (przeglądy systematyczne, analizy ekonomiczne oparte na przeglądzie systematycznym), – rekomendacje finansowe, – badania pierwotne o najwyższym poziomie wiarygodności, jeśli wiarygodne i aktualne przeglądy systematyczne nie zostaną zidentyfikowane, lub zidentyfikowane zostaną badania pierwotne niewłączone do przeglądu systematycznego. Do analizy włączano badania pełnotekstowe.	Do przeglądu włączane zostaną dowody o najwyższym poziomie wiarygodności. Jeśli badania RCT z <i>follow up</i> umożliwiającym wnioskowanie o skuteczności i bezpieczeństwie nie zostaną zidentyfikowane, badania obserwacyjne bez grupy kontrolnej zostaną włączone do analizy. Jeśli badania obserwacyjne nie zostaną znalezione, opisy serii przypadków zostaną włączone.
<u>Filtry:</u> język angielski oraz polski	-
<u>Punkty końcowe:</u> Włączone zostaną badania, w których analizowane będą następujące istotne klinicznie punkty końcowe: śmiertelność; odpowiedź na leczenie; jakość życia; inne; działania niepożądane.	-

Zgodnie z interpretacją wskazań opisanych kodami ICD-10 proponowaną przez instrukcję interpretacji i określania wskazań, kody oznaczone, jako nieokreślony/nieokreślona, np. C81.9 (choroba Hodgkina, nieokreślona) mogą odnosić się do każdego z kodów o niższej numeracji w obrębie danej grupy i przyznawane są w sytuacji, gdy niemożliwe jest jednoznaczne zakwalifikowanie stanu pacjenta. Przeprowadzony przegląd literatury uwzględni powyższe.

W wyniku przeglądu systematycznego zidentyfikowano 58 publikacji. Ostatecznie do raportu włączono 8 publikacji.



## 5.2. Wyniki analizy klinicznej

### 5.2.1. C81.9 (choroba Hodgkina, nieokreślona)

Odnaleziono jedno badanie oceniające skuteczność doksorubicyny liposomalnej pegylowanej w chorobie Hodgkina w schemacie z gemcytabiną i winorelbina stosowanymi, jako terapia ostatniej szansy w chorobie nawrotowej.

Publikacja Batlett 2007 stanowi opis niekomparatywnego badania I/II fazy CALGB 59804, do którego włączono 91 pacjentów, z których 40 otrzymało wcześniej autologiczny przeszczep komórek krwiotwórczych, po którym zaobserwowano nawrót choroby Hodgkina, pozostałych 51 pacjentów leczonych było wcześniej chemioterapią (79% jednokrotne leczenie, 17% dwukrotne leczenie, 4% trzykrotne leczenie), w skład której nie wchodził żaden z badanych leków (gemcytabiną, winorelbina, doksorubicyna liposomalna pegylowana - GVD). Mediana wieku pacjentów w chwili włączenia do badania wyniosła 33 lata (zakres: 19-83 lata). Terapię stosowano w dniach 1-8, 21 dniowego cyklu leczenia, zależnie od historii choroby pacjenta w następujących dawkach: pacjenci, którym przeszczepiono komórki krwiotwórcze – gemcytabina 800 mg/m<sup>2</sup>, winorelbina 15 mg/m<sup>2</sup> i doksorubicyna liposomalna pegylowana 10 mg/m<sup>2</sup>; u pozostałych pacjentów – gemcytabina 1000 mg/m<sup>2</sup>, winorelbina 20 mg/m<sup>2</sup> i doksorubicyna liposomalna pegylowana 15 mg/m<sup>2</sup>.

Odpowiedź na leczenie w badaniu uzyskało 70% chorych (95% CI: 59,8-79,7; całkowita odpowiedź 19%, częściowa odpowiedź 51%), wyższą skuteczność terapii uzyskano w subpopulacji pacjentów po wcześniejszym przeszczepieniu komórek krwiotwórczych. 4-letni odsetek pacjentów, wolnych od zdarzeń (EFS) wyniósł 52% (95%CI: 0,34-0,68) w subpopulacji pacjentów po przeszczepieniu oraz 10% (95%CI: 0,03-0,22) w subpopulacji pacjentów leczonych wyłącznie chemioterapią. 4-letnie przeżycie całkowite uzyskało 70% (95%CI: 0,49-0,84) w subpopulacji pacjentów po przeszczepieniu oraz 34% (95%CI: 0,17-0,52) w subpopulacji pacjentów leczonych wyłącznie chemioterapią (Bartelett 2007).

### 5.2.2. C83.9 (rozlany chłoniak nieziarniczy, nieokreślony)

Do przeglądu systematycznego włączono ostatecznie 7 publikacji w tym: 1 przegląd systematyczny, 5 jednoramiennych badań prospektywnych oraz jedną analizę retrospektywną.

Odnaleziono przegląd systematyczny Sharpe 2002 dotyczący zastosowania doksorubicyny liposomalnej pegylowanej w schorzeniach hematologicznych. Przegląd odnosi się m.in. do zastosowania doksorubicyny liposomalnej pegylowanej w chłoniakach nie-Hodgkina, do których zaliczany jest rozlany chłoniak nieziarniczy. Do przeglądu włączono badania jednoramienne przeprowadzone w niewielkich grupach chorych.

Doksorubicyna liposomalna pegylowana stosowana może być w zastępstwie klasycznej doksorubicyny w połączeniu z cyklofosfamidem, winkrystyną oraz metyloprednizonem (CHOP). Doksorubicyna liposomalna pegylowana w dawce 20 mg/m<sup>2</sup> wykazała skuteczność w leczeniu pacjentów w podeszłym wieku (77-81 lat) z agresywną postacią chłoniaków nie-Hodgkina. Odpowiedź na leczenie trwającą, co najmniej 6 miesięcy osiągnięto u wszystkich 8 pacjentów w badaniu Tsavaris 1999. W dwóch pozostałych publikacjach włączonych do przeglądu doksorubicynę liposomalną pegylowaną stosowano w dawce 20-40 mg/m<sup>2</sup>. U 4 z 5 pacjentów badania Tulpule 1998 oraz u 5 z 6 pacjentów badania Wollina 2000 z chorobą nawrotową lub oporną na leczenie uzyskano całkowitą odpowiedź na leczenie (Sharpe 2002).

Odnaleziono 5 jednoramiennych badań retrospektywnych I-II fazy oceniających skuteczność doksorubicyny liposomalnej pegylowanej w schematach złożonych.

Publikacja Levine 2013 stanowi opis wielośrodowego badania oceniającego skuteczność schematu: doksorubicyna liposomalna pegylowana (40 mg/m<sup>2</sup>) + rytuksymab (375 mg/m<sup>2</sup>) + cyklofosamid (750 mg/m<sup>2</sup>) + winkrystyna (1,4 mg/m<sup>2</sup>, nie więcej niż 2 mg/m<sup>2</sup>) + prednizon (100 mg). Do badania włączono 40 pacjentów zarażonych HIV z chłoniakiem rozlanym wielkokomórkowym. Mediana otrzymanych cykli leczenia wyniosła 6 (zakres: 1 – 8). 17 pacjentów ukończyło pełny cykl terapii, 11 pacjentów wyłączone z badania na wczesnym etapie z powodu progresji choroby, a 9 pacjentów zrezygnowało z badania z powodu zdarzeń niepożądanych.

Całkowitą odpowiedź na leczenie uzyskano u 19 pacjentów (47,5%, 95% CI: 31,5%-63,9%), u kolejnych 8 pacjentów uzyskano częściową odpowiedź na leczenie (20%). U 13 pacjentów nie uzyskano odpowiedzi na leczenie (32,5%).

Jednoroczne przeżycie uzyskano u 70,3% pacjentów (95% CI: 52,8-82,3%), a dwuletnie przeżycie u 61,6% pacjentów (95% CI: 43,9-75,2%). Jednoroczne przeżycie wolne od progresji choroby uzyskano u 60,6% (95% CI: 43,4-74,1%) a dwuletnie przeżycie wolne od progresji uzyskano u 52,1% chorych (95% CI: 35,1-66,6%) (Levine 2013).

Publikacja Pulini 2008 stanowi badanie skuteczności doksorubicyny liposomalnej pegylowanej stosowanej w monoterapii w dawce 20 mg/m<sup>2</sup> podawanej, co 3-4 tygodnie. Do badania włączono 5 pacjentów z chłoniakiem rozlanym wielkokomórkowym.

U wszystkich pacjentów uzyskano całkowitą odpowiedź w krótkim okresie czasu (mediana 3 miesiące). Dwóch pacjentów doświadczyło nawrotu choroby, z których jeden zmarł w wyniku progresji choroby (Pulini 2008).

Publikacja Zaja 2006 stanowi opis jednoramiennego badania prospektywnego II fazy, w którym oceniano skuteczność schematu chemioterapii rytuksymab-CHOP w oparciu o doksorubicynę liposomalną pegylowaną podawaną w dawce 30 mg/m<sup>2</sup>, co 21 dni. Do badania włączono pacjentów w podeszłym wieku (mediana 69 lat; zakres 60-75 lat) z chłoniakiem rozlanym wielkokomórkowym. Odpowiedź na leczenie uzyskano u 76% pacjentów, w tym u 59% pacjentów uzyskano całkowitą odpowiedź na leczenie. Szacowane dwuletnie przeżycie wyniosło 68,5% (Zaja 2006).

Publikacja Martino 2002 stanowi opis wyników prospektywnego badania oceniającego skuteczność schematu chemioterapii opartego o doksorubicynę liposomalną pegylowaną w leczeniu chłoniaka rozlanego wielkokomórkowego u pacjentów powyżej 60 roku życia.

Do badania włączono 33 pacjentów, których mediana wieku wyniosła 74 lata. Odpowiedź na leczenie uzyskano u 64% pacjentów (u 49% całkowitą odpowiedź i u 15% częściową odpowiedź). Szacowany współczynnik przeżycia jednorocznego wyniósł 55% (95% CI: 38-72%) (Martino 2002).

Publikacja Aviles 2002 stanowi opis badania prospektywnego, do którego włączono 20 wcześniej nieleczonych pacjentów z diagnozą chłoniaka rozlanego wielkokomórkowego. Doksorubicyna liposomalna pegylowana podawana była w dawce 25-35 mg/m<sup>2</sup> w schemacie z cyklofosfamidem, winkrystyną, prednizonem oraz bleomycyną.

Całkowitą odpowiedź na leczenie uzyskano u 17 pacjentów (85%). W medianie czasu obserwacji, która wyniosła 18,1 miesiący, nie zaobserwowano nawrotu choroby u jakiegokolwiek pacjenta (Aviles 2002).

Odnaleziono również jedną publikację Schmitt 2012 stanowiącą opis analizy retrospektywnej skuteczności doksorubicyny liposomalnej pegylowanej w leczeniu chłoniaków nie-Hodgkina u pacjentów z podwyższonym ryzykiem wystąpienia zdarzeń sercowych. Do analizy włączono 21 pacjentów, z których 18 spełniało kryteria włączenia do niniejszego raportu (15 pacjentów z chłoniakiem rozlanym wielkokomórkowym i 3 pacjentów z chłoniakiem z małych wpuklonych komórek).

Odpowiedź na leczenie analizowano u 20 pacjentów. Całkowitą remisję uzyskano u 8 pacjentów (40%), a częściową remisję u 9 pacjentów (45%). Dwuletnie przeżycie całkowite uzyskało 58% pacjentów (Schmitt 2012).

### 5.3. Ograniczenia analizy klinicznej

Głównym ograniczeniem niniejszej analizy klinicznej jest jakość włączonych do niej badań. Nie odnaleziono dowodów skuteczności klinicznej doksorubicyny liposomalnej pegylowanej wysokiej jakości opartych o badania randomizowane z grupą kontrolną. Analiza opiera się na jednoramiennych badaniach I/II fazy, serii przypadków oraz jednej analizie retrospektywnej.

### 5.4. Bezpieczeństwo

Najczęściej obserwowanym działaniem niepożądanym w badaniach klinicznych dotyczących raka piersi lub raka jajnika (50 mg/m<sup>2</sup> pc., co 4 tygodnie) był rumień dłoni i podeszw stóp (ang. Palmar Plantar Erythrodysesthesia - PPE). Całkowity odsetek przypadków PPE wyniósł 44,0% - 46,1%.

Przypadki te miały głównie łagodny przebieg. W 17% - 19,5% przypadków przebieg był ciężki (stopień 3). Ilość przypadków, w których dochodziło do zagrożenia życia (stopień 4) była <1%. PPE rzadko powodowało stałe zaprzestanie podawania leku (3,7% - 7,0%). PPE charakteryzuje się bolesnymi wykwitami skórnymi w postaci czerwonych plamek. U pacjentów, u których obserwowano ten objaw, występował on zwykle po dwóch lub trzech cyklach leczenia. Polepszenie stanu występuje zwykle po 1 lub 2 tygodniach, a w pewnych przypadkach może upłynąć do 4 lub więcej tygodni do całkowitego zaniku objawów. W profilaktyce i leczeniu PPE stosuje się pirydoksynę w dawce 50 -150 mg/dobę i kortykosteroidy. Jednakże metod tych nie oceniano w badaniach III fazy. Innym postępowaniem stosowanym w profilaktyce i leczeniu PPE, które może być stosowane przez 4 do 7 dni po podaniu produktu Caelyx, jest utrzymywanie dłoni i stóp w zimnie przez ich ekspozycję na zimną wodę (okłady, kąpiele lub pływanie), unikanie nadmiernego nagrzewania i gorącej wody oraz unikanie ucisku (nie wolno nosić ściśle dopasowanych skarpet, rękawiczek lub obuwia). Wydaje



się, że PPE jest związane ze schematem dawkowania i może być ograniczone dzięki wydłużeniu przerwy między dawkami o 1-2 tygodnie. Należy jednakże pamiętać, że reakcja ta u niektórych pacjentów może być ciężka i ograniczająca aktywność oraz może wymagać przerwania leczenia. Zapalenie jamy ustnej lub zapalenie błony śluzowej i nudności były również często obserwowane u pacjentów z rakiem piersi lub jajnika, podczas gdy u pacjentów z mięśniakiem Kaposiego w przebiegu AIDS (20 mg/m<sup>2</sup> pc., co 2 tygodnie) zaburzenia czynności szpiku (głównie leukopenia) były najczęściej obserwowanymi działaniami niepożądanymi (patrz mięśniak Kaposiego w przebiegu AIDS). Wykazano, że rumień dłoni i podeszw stóp (PPE) wystąpił u 16% pacjentów ze szpiczakiem mnogim leczonych produktem Caelyx w skojarzeniu z bortezomibem. Trzeci stopień toksyczności stwierdzono u 5% pacjentów. Nie stwierdzono wystąpienia stopnia 4. Do najczęściej zgłaszanych działań niepożądanych (związanych z leczeniem) w czasie leczenia skojarzonego produktem Caelyx z bortezomibem należały nudności (40%), biegunka (35%), neutropenia (33%), małopłytkowość (29%), wymioty (28%), zmęczenie (27%) oraz zaparcia (22%).

#### Pacjentki z rakiem piersi

W badaniu klinicznym III fazy (I97-328) 509 pacjentek z zaawansowanym rakiem piersi, które wcześniej nie otrzymywały chemioterapii z powodu przerzutów, leczono produktem Caelyx (n=254) w dawce 50 mg/m<sup>2</sup> pc., co 4 tygodnie lub doksorubicyną (n=255) w dawce 60 mg/m<sup>2</sup> pc., co 3 tygodnie. Następujące często występujące działania niepożądane obserwowano w większej ilości po podaniu doksorubicyny niż produktu Caelyx: nudności (53% wobec 37%; stopień 3/4 5% wobec mniej niż 3%), wymioty (31% wobec 19%; stopień 3/4 4 wobec mniej niż 1%), jakikolwiek typ łysienia (66% wobec 20%), nasilone łysienie (54% wobec 7%) i neutropenia (10% wobec 4%; stopień 3/4 8% wobec 2%).

Zapalenie błony śluzowej (23% wobec 13%; stopień 3/4 4% wobec 2%) i zapalenie jamy ustnej (22% wobec 15%; stopień 3/4 5% wobec 2%) występowały częściej po podaniu produktu Caelyx niż po doksorubicynie. Średni okres trwania najczęściej występującego działania niepożądanego w stopniu ciężkim (stopień 3/4) wynosił dla obu grup 30 dni lub mniej. W tabeli przedstawiono pełną listę działań niepożądanych obserwowanych u pacjentek leczonych produktem Caelyx.

Częstość występowania zagrażających życiu działań hematologicznych (stopień 4) była <1,0%, a posocznice stwierdzono u 1% pacjentek. Podawanie czynnika wzrostu lub przetaczanie krwi było konieczne odpowiednio u 5,1% i 5,5% pacjentek.

Częstość klinicznie istotnych odchyłań parametrów laboratoryjnych (stopień 3 lub 4) w tej grupie była mała i dotyczyła podwyższenia stężenia bilirubiny całkowitej, oraz aktywności AspAT i AlAT u odpowiednio 2,4%, 1,6% i <1% pacjentek. Nie stwierdzono istotnego statystycznie zwiększenia stężenia kreatyniny w surowicy.

**Tabela 8. Związane z leczeniem działania niepożądane obserwowane w badaniach klinicznych dotyczących raka piersi (50 mg/m<sup>2</sup> pc., co 4 tygodnie) (pacjentki leczone produktem Caelyx), według stopnia ciężkości, w systemie klasyfikacji układów i narządów oraz zalecanych terminów MedDRA Bardzo Często (≥1/10); Często (≥1/100, <1/10); Niezbyt często (≥1/1000, <1/100) CIOMS III**

Objawy niepożądane	Wszystkie stopnie n=254 (≥5%)	Stopień 3/4 n=254 (≥5%)	n=404 (1-5%) wcześniej nie zgłaszane w bad. klinicznych
<b>Zakażenia i zarażenia pasożytnicze</b>			
Często	Zapalenie gardła		Zapalenie mieszków włosowych, zakażenia grzybicze, opryszczka warg (pochodzenia nieherpetycznego), zakażenia górnych dróg oddechowych
Niezbyt często		Zapalenie gardła	
<b>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</b>			
Często	Leukopenia, niedokrwistość, neutropenia, małopłytkowość	Leukopenia, niedokrwistość	Małopłytkowość
Niezbyt często		Neutropenia	
<b>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</b>			
Bardzo często	Anoreksja		
Często		Anoreksja	
<b>Zaburzenia układu nerwowego</b>			
Często	Zaburzenia czucia	Zaburzenia czucia	Neuropatia obwodowa
Niezbyt często	Senność		
<b>Zaburzenia oka</b>			
Często			Łzawienie, niewyraźne widzenie
<b>Zaburzenia serca</b>			
Często			Arytmia komorowa

Objawy niepożądane	Wszystkie stopnie n=254 (≥5%)	Stopień ¼ n=254 (≥5%)	n=404 (1-5%) wcześniej nie zgłaszane w bad. klinicznych
<b>Zaburzenia oddechowe, klatki piersiowej i śródpiersia</b>			
Często			Krwawienie z nosa
<b>Zaburzenia żołądka i jelit</b>			
Bardzo często	Nudności, zapalenie jamy ustnej, wymioty		
Często	Ból brzucha, zaparcia, biegunka, niestrawność, owrzodzenie jamy ustnej	Ból brzucha, biegunka, nudności, zapalenie jamy ustnej	Ból w obrębie jamy ustnej
Niezbyt często		Owrzodzenie jamy ustnej, zaparcia, wymioty	
<b>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</b>			
Bardzo często	PPE*, łysienie, wysypka	PPE*	
Często	Suchość skóry, odbarwienie skóry, zmiany pigmentacji, rumień, wysypka	Wysypka	Wykwity pęcherzowe, zapalenie skóry, wysypka rumieniowa, choroby paznokci, łuskowata skóra
Niezbyt często		Zmiany pigmentacji, rumień	
<b>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej</b>			
Często			Kurcze nóg, ból kości, ból kostno-mięśniowy
<b>Zaburzenia układu rozrodczego i piersi</b>			
Często			Ból piersi
<b>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</b>			
Bardzo często	Oslabienie, zmęczenie, bliżej nieokreślone zapalenie błony śluzowej		
Często	Słabość, gorączka, ból	Oslabienie, bliżej nieokreślone zapalenie błony śluzowej	Obrzęki, obrzęki nóg
Niezbyt często		Zmęczenie, słabość, ból	

\* rumień dłoni i podszw stóp (zespół działań niepożądanych dotyczących rąk i stóp)

#### Pacjentki z rakiem jajnika

W badaniach klinicznych produktem Caelyx w dawce 50 mg/m<sup>2</sup> pc. leczono 512 pacjentek z rakiem jajnika (podgrupa wśród 876 pacjentów z guzami litymi). W tabeli przedstawiono listę działań niepożądanych obserwowanych u pacjentek leczonych produktem Caelyx.

**Tabela 9. Związane z leczeniem działania niepożądane obserwowane w badaniach klinicznych dotyczących raka jajnika (50 mg/m<sup>2</sup> pc., co 4 tygodnie) (pacjentki leczone produktem Caelyx), według stopnia ciężkości, w systemie klasyfikacji układów i narządów oraz zalecanych terminów MedDRA Bardzo często (≥1/10); Często (≥1/100, <1/10); Niezbyt często (≥1/1000, <1/100) CIOMS III**

Objawy niepożądane	Wszystkie stopnie n=512 (≥5%)	Stopień ¼ n=512 (≥5%)	n=512 (1-5%)
<b>Zakażenia i zarażenia pasożytnicze</b>			
Często	Zapalenie gardła		Zapalenie mieszków włosowych, zakażenia grzybicze, opryszczka warg (pochodzenia nieherpetycznego), zakażenia górnych dróg oddechowych
Niezbyt często		Zapalenie gardła	
<b>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</b>			
Bardzo często	Leukopenia, niedokrwistość, neutropenia, małopłytkowość	Neutropenia	
Często		Leukopenia, niedokrwistość, małopłytkowość	Niedokrwistość niedobarwliwa
<b>Zaburzenia układu immunologicznego</b>			
Często			Reakcje alergiczne
<b>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</b>			
Bardzo często	Anoreksja		
Często			Odwodnienie, wyniszczenie
Niezbyt często		Anoreksja	

Objawy niepożądane	Wszystkie stopnie n=512 (≥5%)	Stopień ¼ n=512 (≥5%)	n=512 (1-5%)
<b>Zaburzenia psychiczne</b>			
Często			Niepokój, depresja, bezsenność
<b>Zaburzenia układu nerwowego</b>			
Często	Zaburzenia czucia, senność		Ból głowy, zawroty głowy, neuropatia, wzmożone napięcie
Niezbyt często		Zaburzenia czucia, senność	
<b>Zaburzenia oka</b>			
Często			Zapalenie spojówek
<b>Zaburzenia serca</b>			
Często			Zaburzenia sercowo-naczyniowe
<b>Zaburzenia naczyniowe</b>			
Często			Rozszerzenie naczyń
<b>Zaburzenia oddechowe, klatki piersiowej i śródpiersia</b>			
Często			Duszność, narastający kaszel
<b>Zaburzenia żołądka i jelit</b>			
Bardzo często	Zaparcia, biegunka, nudności, zapalenie jamy ustnej, wymioty		
Często	Ból brzucha, niestrawność, owrzodzenie jamy ustnej	Nudności, zapalenie jamy ustnej, wymioty, biegunka	Owrzodzenie jamy ustnej, zapalenie przetyku, nudności i wymioty, zapalenie żołądka, utrudnienie połykania, suchość jamy ustnej, wzdęcia, zapalenie dziąseł, zaburzenia smaku
Niezbyt często		Zaparcia, niestrawność, owrzodzenie ust	
<b>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</b>			
Bardzo często	PPE*, łysienie, wysypka	PPE*	
Często	Suchość skóry, odbarwienie skóry	Łysienie, wysypka	Wysypka pęcherzykowa, świąd, złuszczone zapalenie skóry, zmiany skórne, wysypka grudkowo-plamkowa, potliwość, trądzik, owrzodzenie skóry
<b>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej</b>			
Często			Ból pleców, ból mięśni
<b>Zaburzenia nerek i dróg moczowych</b>			
Często			Bolesne oddawanie moczu
<b>Zaburzenia układu rozrodczego i piersi</b>			
Często			Zapalenie pochwy
<b>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</b>			
Bardzo często	Oslabienie, zaburzenia błony śluzowej		
Często	Gorączka, ból	Oslabienie, zaburzenia błony śluzowej, ból	Dreszcze, ból w klatce piersiowej, złe samopoczucie, obrzęki obwodowe
Niezbyt często		Gorączka	
<b>Badania diagnostyczne</b>			
Często			Zmniejszenie masy ciała

\* rumień dłoni i podeszw stóp (zespół działań niepożądanych dotyczących rąk i stóp)

Zaburzenie czynności szpiku występowało zazwyczaj w stopniu niewielkim lub średnim i reagującym na leczenie. Posocznice związane z leukopenią obserwowano rzadko (<1%). Zastosowanie czynnika wzrostu było konieczne rzadko (<5%), natomiast przetoczenie krwi było konieczne u około 15% pacjentek.

W podgrupie 410 pacjentek z rakiem jajnika klinicznie znaczące odchylenia parametrów laboratoryjnych odnotowane w badaniach klinicznych produktu Caelyx dotyczyły stężenia całkowitej bilirubiny (zwykle u pacjentek z przerzutami do wątroby) (5%) i stężenia kreatyniny w surowicy (5%). Zwiększenie aktywności AspAT zgłaszano rzadziej (<1%).

Pacjenci z guzami litymi: w większej grupie 929 pacjentów z guzami litymi (włączając podgrupę z rakiem piersi i rakiem jajnika), otrzymujących głównie dawkę 50 mg/m<sup>2</sup> pc. co 4 tygodnie, profil bezpieczeństwa i

częstość występowania działań niepożądanych są porównywalne do obserwowanych u pacjentów z rakiem piersi i rakiem jajnika leczonych w badaniach podstawowych.

#### Pacjenci ze szpiczakiem mnogim

W badaniu klinicznym III fazy, spośród 646 pacjentów ze szpiczakiem mnogim, którzy otrzymali wcześniej co najmniej jeden rzut leczenia, 318 pacjentów otrzymywało leczenie skojarzone składające się z produktu Caelyx w dawce 30 mg/m<sup>2</sup> w postaci 1- godzinnego wlewu podanego w 4. dniu cyklu po podaniu bortezomibu stosowanego w dawce 1,3 mg/m<sup>2</sup> w dniach 1., 4., 8. oraz 11. co 3 tygodnie, lub bortezomib stosowany w monoterapii. W tabeli wyszczególniono działania niepożądane, które wystąpiły u ≥5% pacjentów, u których stosowano leczenie skojarzone produktem Caelyx z bortezomibem.

Neutropenia, małopłytkowość oraz niedokrwistość należały do najczęściej występujących przypadków toksyczności hematologicznej stwierdzanych w czasie leczenia produktem Caelyx w skojarzeniu z bortezomibem jak również w czasie monoterapii bortezomibem. Częstość występowania neutropenii 3. i 4. stopnia była większa w grupie pacjentów otrzymujących terapię skojarzoną niż w grupie otrzymującej monoterapię (odpowiednio, 28% oraz 14%). Częstość występowania małopłytkowości 3. i 4. stopnia była większa w grupie pacjentów otrzymujących terapię skojarzoną niż w grupie otrzymującej monoterapię (odpowiednio, 22% oraz 14%). Częstość występowania niedokrwistości była podobna w obydwu grupach (odpowiednio, 7% oraz 5%).

Zapalenie błony śluzowej jamy ustnej obserwowano częściej w grupie pacjentów, u których stosowano leczenie skojarzone (16%) niż w przypadku monoterapii bortezomibem (3%), większość przypadków stwierdzono w stopniu ≤ 2. Stopień 3. stwierdzono u 2% w grupie pacjentów, u których stosowano leczenie skojarzone. Nie stwierdzono wystąpienia stopnia 4. zapalenia błony śluzowej jamy ustnej.

Występowanie nudności i wymiotów obserwowano częściej w grupie pacjentów, otrzymujących leczenie skojarzone (odpowiednio 40% i 28%) niż monoterapię (odpowiednio 32% i 15%), a większość zaburzeń miała 1. lub 2. stopień nasilenia objawów.

Przerwanie leczenia jednym lub dwoma produktami z powodu działań niepożądanych było konieczne u 38% pacjentów. Do częstych działań niepożądanych, które prowadziły do zaprzestania leczenia bortezomibem i produktem Caelyx należały PPE, neuralgia, neuropatia obwodowa, czuciowa neuropatia obwodowa, małopłytkowość, obniżenie frakcji wyrzutowej mięśnia sercowego oraz zmęczenie.

**Tabela 10. Działania niepożądane związane z leczeniem szpiczaka mnogiego obserwowane w badaniu klinicznym (produkt Caelyx podawany w dawce 30 mg/m<sup>2</sup> pc. w skojarzeniu z bortezomibem w cyklu 3-tygodniowym), według stopnia nasilenia, w systemie klasyfikacji układów i narządów oraz zalecanych terminów MedDRA Bardzo często (≥1/10); Często (≥1/100, <1/10); Niezbyt często (≥1/1 000, <1/100) CIOMS III**

Objawy niepożądane	Wszystkie stopnie n=318 (≥%)	Stopnie 3/4 ** n=318 (≥5%)	Wszystkie stopnie n=318 (1-5%)
<b>Zakażenia i zarażenia pasożytnicze</b>			
Często	Opryszczka, półpasiec	Półpasiec	Zapalenie płuc, zapalenie nosogardzieli, zakażenia górnych dróg oddechowych, grzybica drożdżakowa jamy ustnej
<b>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</b>			
Bardzo często	Niedokrwistość, neutropenia, małopłytkowość	Neutropenia, małopłytkowość	
Często	Leukopenia	Niedokrwistość, leukopenia	Gorączka neutropeniczna, limfopenia
<b>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</b>			
Bardzo często	Anoreksja		
Często	Obniżenie łaknienia	Anoreksja	Odwodnienie, hipokaliemia, hiperkaliemia, hipomagnezemia, hiponatremia, hipokalcemia
Niezbyt często		Obniżenie łaknienia	
<b>Zaburzenia psychiczne</b>			
Często	Bezsenna		Lęk
<b>Zaburzenia układu nerwowego</b>			
Bardzo często	Czuciowa neuropatia obwodowa, neuralgia, ból głowy		
Często	Neuropatia obwodowa, neuropatia, parestezje, polineuropatia, zawroty głowy, zaburzenia smaku	Neuralgia, neuropatia obwodowa, neuropatia	Letarg, osłabienie czucia, omdlenie, zaburzenia czucia
Niezbyt często		Ból głowy, czuciowa neuropatia obwodowa,	

Objawy niepożądane	Wszystkie stopnie n=318 (≥%)	Stopnie 3/4 ** n=318 (≥5%)	Wszystkie stopnie n=318 (1-5%)
		parestezje, zawroty głowy	
<b>Zaburzenia oka</b>			
Często			Zapalenie spojówek
<b>Zaburzenia naczyniowe</b>			
Często			Niedociśnienie tętnicze, ortostatyczne niedociśnienie tętnicze, zaczerwienienie skóry, nadciśnienie tętnicze, zapalenie żył
<b>Zaburzenia oddechowe, klatki piersiowej i śródpiersia</b>			
Często	Duszność		Kaszel, krwawienie z nosa, duszność wysiłkowa
Niezbyt często		Duszność	
<b>Zaburzenia żołądka i jelit</b>			
Bardzo często	Nudności, biegunka, wymioty, zaparcia, zapalenie jamy ustnej		
Często	Ból brzucha, niestrawność	Nudności, biegunka, wymioty, zapalenie jamy ustnej	Ból w górnym odcinku przewodu pokarmowego, owrzodzenie jamy ustnej, suchość w ustach, zaburzenia połykania, aftowe zapalenie jamy ustnej
Niezbyt często		Zaparcia, ból brzucha, niestrawność	
<b>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</b>			
Bardzo często	PPE*, wysypka		
Często	Suchość skóry	PPE*	Świąd, pokrzywka grudkowa alergiczne zapalenie skóry, rumień, nadmierna pigmentacja skóry, punktikowate wybroczyny, łysienie, wysypka polekowa
Niezbyt często		Wysypka	
<b>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej</b>			
Często	Bóle kończyn		Bóle stawów, bóle mięśniowe, skurcze mięśni, osłabienie siły mięśniowej, bóle kostno-mięśniowe, bóle kostno-mięśniowe klatki piersiowej
<b>Zaburzenia układu rozrodczego i piersi</b>			
Często			Rumień moczny
<b>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</b>			
Bardzo często	Astenia, zmęczenie, gorączka		
Często		Astenia, zmęczenie	Obrzęk obwodowy, dreszcze, objawy para grypowe, złe samopoczucie, hipertermia
Niezbyt często		Gorączka	
<b>Badania diagnostyczne</b>			
Często	Obniżenie masy ciała		Zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej, zmniejszenie frakcji wyrzutowej mięśnia sercowego, zwiększenie stężenia kreatyniny, zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej

\* Rumień dłoni i podeszw stóp (Zespół ręka-stopa).

\*\* Stopień 3. / 4. ciężkości objawów niepożądanych jest opisany na podstawie objawów niepożądanych wszystkich stopni z całkowitą częstością występowania  $\geq 5\%$  (patrz objawy niepożądane wyszczególnione w pierwszej kolumnie).

### Pacjenci z mięśniakiem Kaposiego w przebiegu AIDS

Badania kliniczne z udziałem pacjentów z mięśniakiem Kaposiego w przebiegu AIDS, leczonych dawką 20 mg/m<sup>2</sup> produktu Caelyx wskazują, że zaburzenie czynności szpiku było najczęściej obserwowanym działaniem niepożądanym związanym z leczeniem produktem Caelyx, występującym bardzo często (w przybliżeniu u połowy pacjentów).

Leukopenia jest najczęstszym działaniem niepożądanym obserwowanym po podaniu produktu Caelyx w tej populacji; obserwowano też neutropenię, niedokrwistość i małopłytkowość. Działania te mogą wystąpić we wczesnym etapie leczenia. Toksyczne działania hematologiczne mogą wymagać zmniejszenia dawki, przerwania leczenia lub opóźnienia podania kolejnej dawki. Należy okresowo przerwać leczenie produktem Caelyx, gdy liczba granulocytów obojętnochłonnych (ang. ANC) jest  $<1\ 000/\text{mm}^3$  i(lub) liczba płytek jest

$<50\ 000/\text{mm}^3$ . Równocześnie, w celu zwiększenia liczby krwinek, gdy ANC jest  $<1000/\text{mm}^3$ , w kolejnych cyklach można podawać G-CSF (lub GM-CSF). U pacjentek z rakiem jajnika toksyczne objawy hematologiczne są mniej ciężkie niż w grupie pacjentów z mięsakiem Kaposiego w przebiegu AIDS (patrz powyżej, akapit dotyczący pacjentek z rakiem jajnika).

W badaniach klinicznych produktu Caelyx działania niepożądane ze strony układu oddechowego występowały często. Mogą być one związane z oportunistycznymi zakażeniami w populacji pacjentów z AIDS. Zakażenia oportunistyczne są obserwowane u pacjentów z mięsakiem Kaposiego leczonych produktem Caelyx i są często obserwowane u pacjentów z indukowanym HIV niedoborem odporności. Najczęściej obserwowanymi w badaniach klinicznych zakażeniami oportunistycznymi były kandydoza, cytomegalia, opryszczka zwykła, zapalenie płuc wywołane *Pneumocystis carinii*, zakażenia *Mycobacterium avium*.

Działania niepożądane stwierdzone u pacjentów z mięsakiem Kaposiego w przebiegu AIDS. Częstości występowania określono wg. CIOMS III Bardzo często ( $\geq 1/10$ ); Często ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); Niezbyt często ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ )

- Zakażenia i zarażenia pasożytnicze: Często: kandydoza jamy ustnej
- Zaburzenia krwi i układu chłonnego: Bardzo często: neutropenia, niedokrwistość, leukopenia; Często: małopłytkowość
- Zaburzenia metabolizmu i odżywiania: Często: anoreksja
- Zaburzenia psychiczne: Niezbyt często: splątanie
- Zaburzenia układu nerwowego: Często: zawroty głowy; Niezbyt często: parestezje
- Zaburzenia oka: Często: zapalenie siatkówki
- Zaburzenia naczyniowe: Często: rozszerzenie naczyń
- Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia: Często: duszność
- Zaburzenia żołądka i jelit: Bardzo często: nudności; Często biegunka, zapalenie jamy ustnej, wymioty, owrzodzenie jamy ustnej, ból brzucha, zapalenie języka, zaparcie, nudności i wymioty
- Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej: Często: łysienie, wysypka; Niezbyt często: rumień dłoni i podeszw stóp (PPE)
- Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania: Często: osłabienie, gorączka, ostre reakcje związane z wlewem
- Badania diagnostyczne: Często: zmniejszenie masy ciała

Innymi mniej często ( $< 5\%$ ) obserwowanymi działaniami niepożądanymi były reakcje nadwrażliwości obejmujące reakcje anafilaktyczne. Po wprowadzeniu do leczenia rzadko obserwowano występowanie wysypki pęcherzowej w tej populacji. Klinicznie istotne odchylenia parametrów laboratoryjnych występowały często ( $\geq 5\%$ ). Były nimi zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej, zwiększenie aktywności AspAT i stężenia bilirubiny.

Uważa się, że są one spowodowane chorobą podstawową, a nie leczeniem produktem Caelyx. Zmniejszenie stężenia hemoglobiny i liczby płytek występowało mniej często ( $< 5\%$ ). Posocznice wynikającą z leukopenii obserwowano rzadko ( $< 1\%$ ). Niektóre z tych odchyłeń mogą być związane z istniejącym zakażeniem HIV, a nie produktem Caelyx.

Wszystkie grupy pacjentów

U 100 spośród 929 pacjentów (10,8%) z guzami litymi opisano zgodnie z systemem Costart reakcje związane z wlewem w czasie leczenia produktem Caelyx: reakcje nadwrażliwości, reakcje rzekomoanafilaktyczne, skurcz oskrzeli, obrzęk twarzy, niedociśnienie, rozszerzenie naczyń, pokrzywkę, ból pleców, ból w klatce piersiowej, dreszcze, gorączkę, nadciśnienie, częstoskurcz, niestrawność, nudności, zawroty głowy, zaburzenia oddychania, zapalenie gardła, wysypkę, świąd, potliwość, reakcje w miejscu wstrzyknięcia i interakcje z innymi lekami. Zaprzeszczenie leczenia było konieczne rzadko, u 2% pacjentów. Podobną ilość przypadków reakcji związanych z wlewem (12,4%) i przypadków zaprzestania leczenia (1,5%) obserwowano u pacjentek z rakiem piersi. U pacjentów ze szpiczakiem mnogim otrzymujących produkt Caelyx w leczeniu skojarzonym z bortezomibem, częstość występowania reakcji w miejscu podania infuzji wynosiła 3%. U pacjentów z mięsakiem Kaposiego w przebiegu AIDS reakcje związane z wlewem charakteryzowały się uderzeniami krwi do głowy, skróconym oddechem, obrzękiem twarzy, bólem głowy, dreszczami, bólem pleców, uciskiem w klatce piersiowej i gardle, i(lub) niedociśnieniem. Spodziewana

częstość ich występowania może wynosić od 5% do 10%. Bardzo rzadko, w związku z reakcjami związanymi z wlewem, obserwowano drgawki. U wszystkich pacjentów reakcje związane z wlewem występowały głównie podczas pierwszego wlewu. Chwilowe wstrzymanie wlewu zwykle likwiduje te objawy bez konieczności dalszego ich leczenia. U prawie wszystkich pacjentów leczenie produktem Caelyx może być wznowione po ustąpieniu objawów bez ich nawrotów. Reakcje związane z wlewem rzadko występują w kolejnych cyklach leczenia produktem Caelyx.

U pacjentów leczonych produktem Caelyx zgłaszano występowanie zaburzeń czynności szpiku prowadzących do niedokrwistości, małopłytkowości, leukopenii i rzadko gorączki w przebiegu neutropenii.

Zapalenie jamy ustnej obserwowano u pacjentów otrzymujących ciągły wlew konwencjonalnej postaci chlorowodoru doksorubicyny. Także podczas leczenia produktem Caelyx występowało ono często.

Nie przeszkadzało to w ukończeniu leczenia i zwykle nie wymagało dostosowania dawkowania, o ile zapalenie jamy ustnej nie utrudniało przyjmowania posiłków. W takim przypadku przerwa między dawkami może być wydłużona o 1 - 2 tygodnie, lub możliwe jest zmniejszenie dawki.

Zwiększenie częstości występowania zastoinowej niewydolności serca obserwowano podczas leczenia doksorubicyną po podaniu skumulowanej dawki  $>450 \text{ mg/m}^2 \text{ pc.}$  w ciągu życia, lub po podaniu mniejszej dawki u pacjentów z ryzykiem wystąpienia powikłań ze strony mięśnia sercowego. Biopsja mięśnia sercowego, wykonana u 9 spośród 10 pacjentów z mięśniakiem Kaposiego w przebiegu AIDS otrzymujących skumulowane dawki produktu Caelyx większe niż  $460 \text{ mg/m}^2 \text{ pc.}$ , nie wykazała indukowanej przez antracykliny kardiomiopatii. Zalecana dawka produktu Caelyx u pacjentów z mięśniakiem Kaposiego w przebiegu AIDS wynosi  $20 \text{ mg/m}^2 \text{ pc.}$ , co 2 - 3 tygodnie. Skumulowana dawka, po której kardiotoxyczność stanowiłaby zagrożenie dla tych pacjentów ( $> 400 \text{ mg/m}^2 \text{ pc.}$ ), występowałaby po ponad 20 kursach leczenia produktem Caelyx przez 40 do 60 tygodni.

Wykonano także biopsję serca u 8 pacjentów z guzami litymi po skumulowanych dawkach antracykliny od  $509 \text{ mg/m}^2 \text{ pc.}$  do  $1680 \text{ mg/m}^2 \text{ pc.}$  Według skali Billingham kardiotoxyczność wyniosła od 0 do 1,5 stopnia, co odpowiada brakowi lub łagodnej kardiotoxyczności.

W podstawowym badaniu III fazy wobec doksorubicyny, 58 spośród 509 (11,4%) losowo przydzielonych pacjentów (10 leczonych produktem Caelyx w dawce  $50 \text{ mg/m}^2 \text{ pc.}$ , co 4 tygodnie wobec 48 leczonych doksorubicyną w dawce  $60 \text{ mg/m}^2 \text{ pc.}$ , co 3 tygodnie) spełniło zdefiniowane w protokole badania kryteria kardiotoxyczności w czasie leczenia i(lub) w okresie obserwacji.

Kardiotoxyczność zdefiniowano, jako zmniejszenie wyjściowej wartości spoczynkowej frakcji wyrzutowej lewej komory (ang. LVEF) o 20 punktów lub więcej, jeśli była w granicach normy, lub jej zmniejszenie o 10 punktów lub więcej, jeśli była poniżej normy. Żaden z 10 pacjentów otrzymujących produkt Caelyx, który spełnił kryterium kardiotoxyczności LVEF, nie miał objawów zastoinowej niewydolności serca (ang. CHF). Natomiast u 10 spośród 48 pacjentów otrzymujących doksorubicynę, którzy spełnili kryterium kardiotoxyczności LVEF, rozwinęły się także objawy CHF.

U pacjentów z guzami litymi, włączając podgrupę pacjentek z rakiem piersi i rakiem jajnika, leczonych dawką  $50 \text{ mg/m}^2 \text{ pc.}$  na cykl ze skumulowaną dawką antracyklin w ciągu życia do  $1532 \text{ mg/m}^2 \text{ pc.}$ , częstość klinicznie istotnych zaburzeń czynności serca była mała. Spośród 418 pacjentów otrzymujących produkt Caelyx w dawce  $50 \text{ mg/m}^2 \text{ pc.}$  na cykl, mających zmierzoną wyjściową wartość frakcji wyrzutowej lewej komory (LVEF) oraz co najmniej jeden kontrolny pomiar za pomocą arteriografii metodą wielobramkową (MUGA scan), 88 pacjentów otrzymało skumulowaną dawkę antracykliny  $>400 \text{ mg/m}^2 \text{ pc.}$ ; dawka taka przy konwencjonalnej postaci doksorubicyny była związana z podwyższonym ryzykiem kardiotoxyczności. Jedynie u 13 spośród 88 pacjentów (15%) obserwowano, co najmniej jedną klinicznie istotną zmianę w LVEF, zdefiniowaną, jako wartość LVEF poniżej 45% lub zmniejszenie wartości wyjściowej, o co najmniej 20%. Ponadto 1 pacjent (który otrzymał dawkę skumulowaną  $944 \text{ mg/m}^2 \text{ pc.}$ ) przerwał badanie ze względu na objawy kliniczne zastoinowej niewydolności serca.

Podobnie jak w przypadku innych leków przeciwnowotworowych uszkadzających DNA, u pacjentów poddanych leczeniu skojarzonemu z doksorubicyną obserwowano wtórne ostre białaczki szpikowe i mielodysplazje. Z tego powodu każdy pacjent otrzymujący doksorubicynę musi pozostawać pod kontrolą hematologiczną.

Pomimo że miejscowe zmiany martwicze powstałe w wyniku wynaczynienia obserwowano bardzo rzadko, produkt Caelyx jest uważany za środek drażniący. Badania na zwierzętach wskazują, że podanie chlorowodoru doksorubicyny w formie liposomalnej zmniejsza ryzyko uszkodzeń wynikających z wynaczynienia. W przypadku pojawienia się jakichkolwiek objawów wynaczynienia (np. piekący ból, rumień) należy natychmiast przerwać wlew i podać resztę leku do innej żyły. W celu złagodzenia reakcji miejscowych pomocny może być okład z lodu położony w miejscu wynaczynienia na około 30 minut. Produktu Caelyx nie

wolno podawać drogą domięśniową lub podskórną. Ponowne wystąpienie zmian skórnych spowodowanych wcześniejszą radioterapią występowało rzadko w czasie leczenia produktem Caelyx.

Doświadczenie po wprowadzeniu do obrotu

Poniżej przedstawiono działania niepożądane stwierdzone po wprowadzeniu produktu Caelyx do obrotu. Częstości występowania podano zgodne z następującą konwencją: Bardzo często  $\geq 1/10$ ; Często  $\geq 1/100$  i  $< 1/10$ ; Niezbyt często  $\geq 1/1000$  i  $< 1/100$ ; Rzadko  $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\,000$ ; Bardzo rzadko  $< 1/10\ 000$  w tym pojedyncze przypadki

- Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy): Bardzo rzadko: wtórne nowotwory jamy ustnej (Przypadki wtórnego raka jamy ustnej stwierdzano u pacjentów narażonych na Caelyx długotrwale (ponad rok) oraz u pacjentów otrzymujących skumulowaną dawkę większą niż  $720\text{ mg/m}^2$ )
- Zaburzenia naczyniowe: Niezbyt często choroba zakrzepowo-zatorowa żył, w tym zakrzepowe zapalenie żył, zakrzepica żylna i zator płucny
- Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej: Bardzo rzadko rumień wielopostaciowy, zespół Stevensa-Johnsona i toksyczno-rozplywna nekroliza naskórka (ChPL Caelyx).

### 5.5. Dodatkowa analiza bezpieczeństwa

Dodatkowo zestawiono dane dotyczące bezpieczeństwa doksorubicyny liposomalnej pegylowanej we wnioskowanym wskazaniu na podstawie publikacji Pulini 2009 opisującej serię 5 przypadków, w których doksorubicyna liposomalna pegylowana stosowana była w monoterapii.

Autorzy publikacji Pulini 2008 wskazują na dobrą tolerancję terapii doksorubicyną liposomalną pegylowaną, nie odnotowano konieczności zmniejszenia dawki doksorubicyny ani zaprzestania terapii u jakiegokolwiek pacjenta. Zaobserwowano jeden przypadek neutropenii o 3 stopniu ciężkości oraz jeden przypadek neurotoksyczności o 1 stopniu ciężkości. Nie odnotowano zdarzeń niepożądanych o charakterze dermatologicznym (Pulini 2008).

### 5.6. Podsumowanie analizy klinicznej i bezpieczeństwa

Odnaleziono jedno badanie Batlett 2007 oceniające skuteczność doksorubicyny liposomalnej pegylowanej w schemacie z gemcytabiną i winorelbina w chorobie Hodgkina. Schemat leczenia stanowił terapię ostatniej szansy u pacjentów z chorobą nawrotową.

Publikacja Batlett 2007 stanowi opis niekomparatywnego badania I/II fazy CALGB 59804, do którego włączono 91 pacjentów, z których 40 otrzymało wcześniej autologiczny przeszczep komórek krwiotwórczych, po którym zaobserwowano nawrót choroby Hodgkina, pozostałych 51 pacjentów leczonych było wcześniej chemioterapią (79% jednokrotne leczenie, 17% dwukrotne leczenie, 4% trzykrotne leczenie), w skład której nie wchodził żaden z badanych leków (gemcytabiną, winorelbina, doksorubicyna liposomalna pegylowana - GVD). Mediana wieku pacjentów w chwili włączenia do badania wyniosła 33 lata. Terapię stosowano w dniach 1-8, 21 dniowego cyklu leczenia.

Odpowiedź na leczenie w badaniu uzyskało 70% chorych (95% CI: 59,8-79,7; całkowita odpowiedź 19%, częściowa odpowiedź 51%), wyższą skuteczność terapii uzyskano w subpopulacji pacjentów po wcześniejszym przeszczepieniu komórek krwiotwórczych. 4-letnie przeżycie całkowite uzyskało 70% (95%CI: 0,49-0,84) w subpopulacji pacjentów po przeszczepieniu oraz 34% (95%CI: 0,17-0,52) w subpopulacji pacjentów leczonych wyłącznie chemioterapią.

Do przeglądu systematycznego włączono ostatecznie 7 publikacji w tym: 1 przegląd systematyczny, 5 jednoramiennych badań prospektywnych oraz jedną analizę retrospektywną.

Odnaleziono przegląd systematyczny Sharpe 2002 dotyczący zastosowania doksorubicyny liposomalnej pegylowanej w schorzeniach hematologicznych. Przegląd odnosi się m.in. do zastosowania doksorubicyny liposomalnej pegylowanej w chłoniakach nie-Hodgkina, do których zaliczany jest rozlany chłoniak niezziarniczny. Do przeglądu włączono badania jednoramienne przeprowadzone w niewielkich grupach chorych.

Doksorubicyna liposomalna pegylowana stosowana może być w zastępstwie klasycznej doksorubicyny w połączeniu z cyklofosfamidem, winkrystyną oraz metyloprednizonem (CHOP). Doksorubicyna liposomalna pegylowana w dawce  $20\text{ mg/m}^2$  wykazała skuteczność w leczeniu pacjentów w podeszłym wieku (77-81 lat) z agresywną postacią chłoniaków nie-Hodgkina. Odpowiedź na leczenie trwającą, co najmniej 6 miesięcy



osiągnięto u wszystkich 8 pacjentów w badaniu Tsavaris 1999. W dwóch pozostałych publikacjach włączonych do przeglądu doksorubicynę liposomalną pegylowaną stosowano w dawce 20-40 mg/m<sup>2</sup>. U 4 z 5 pacjentów badania Tulpule 1998 oraz u 5 z 6 pacjentów badania Wollina 2000 z chorobą nawrotową lub oporną na leczenie uzyskano całkowitą odpowiedź na leczenie.

Odnaleziono 5 jednoramiennych badań retrospektywnych I/II fazy oceniających skuteczność doksorubicyny liposomalnej pegylowanej w schematach złożonych.

Publikacja Levine 2013 stanowi opis wielośrodowego badania oceniającego skuteczność schematu: doksorubicyna liposomalna pegylowana + rytuksymab + cyklofosfamid + winkrystyna + prednizon. Do badania włączono 40 pacjentów zarażonych HIV z chłoniakiem rozlanym wielkokomórkowym. Mediana otrzymanych cykli leczenia wyniosła 6 (zakres: 1 – 8). Całkowitą odpowiedź na leczenie uzyskano u 19 pacjentów (47,5%, 95% CI: 31,5%-63,9%), u kolejnych 8 pacjentów uzyskano częściową odpowiedź na leczenie (20%). U 13 pacjentów nie uzyskano odpowiedzi na leczenie (32,5%). Jednoroczne przeżycie uzyskano u 70,3% pacjentów (95% CI: 52,8-82,3%), a dwuletnie przeżycie u 61,6% pacjentów (95% CI: 43,9-75,2%). Jednoroczne przeżycie wolne od progresji choroby uzyskano u 60,6% (95% CI: 43,4-74,1%) a dwuletnie przeżycie wolne od progresji uzyskano u 52,1% chorych (95% CI: 35,1-66,6%).

Publikacja Pulini 2008 stanowi badanie skuteczności doksorubicyny liposomalnej pegylowanej stosowanej w monoterapii, do badania włączono 5 pacjentów z chłoniakiem rozlanym wielkokomórkowym. U wszystkich pacjentów uzyskano całkowitą odpowiedź w krótkim okresie czasu (mediana 3 miesiące). Dwoch pacjentów doświadczyło nawrotu choroby, z których jeden zmarł w wyniku progresji choroby.

Publikacja Zaja 2006 stanowi opis jednoramiennego badania prospektywnego II fazy, w którym oceniano skuteczność schematu chemioterapii rytuksymab-CHOP w oparciu o doksorubicynę liposomalną pegylowaną. Do badania włączono pacjentów w podeszłym wieku (mediana 69 lat; zakres 60-75 lat) z chłoniakiem rozlanym wielkokomórkowym. Odpowiedź na leczenie uzyskano u 76% pacjentów, w tym u 59% pacjentów uzyskano całkowitą odpowiedź na leczenie. Szacowane dwuletnie przeżycie wyniosło 68,5%.

Publikacja Martino 2002 stanowi opis wyników prospektywnego badania oceniającego skuteczność schematu chemioterapii opartego o doksorubicynę liposomalną pegylowaną w leczeniu chłoniaka rozlanego wielkokomórkowego u pacjentów powyżej 60 roku życia. Do badania włączono 33 pacjentów, których mediana wieku wyniosła 74 lata. Odpowiedź na leczenie uzyskano u 64% pacjentów (u 49% całkowitą odpowiedź i u 15% częściową odpowiedź). Szacowany współczynnik przeżycia jednorocznego wyniósł 55% (95% CI: 38-72%).

Publikacja Aviles 2002 stanowi opis badania prospektywnego, do którego włączono 20 wcześniej nieleczonych pacjentów z diagnozą chłoniaka rozlanego wielkokomórkowego. Doksorubicyna liposomalna pegylowana podawana była w schemacie z cyklofosfamidem, winkrystyną, prednizonem oraz bleomycyną. Całkowitą odpowiedź na leczenie uzyskano u 17 pacjentów (85%). W medianie czasu obserwacji, która wyniosła 18,1 miesięcy, nie zaobserwowano nawrotu choroby u jakiegokolwiek pacjenta.

Odnaleziono również jedną publikację Schmitt 2012 stanowiącą opis analizy retrospektywnej skuteczności doksorubicyny liposomalnej pegylowanej w leczeniu chłoniaków nie-Hodgkina u pacjentów z podwyższonym ryzykiem wystąpienia zdarzeń sercowych. Do analizy włączono 21 pacjentów, z których 18 spełniało kryteria włączenia do niniejszego raportu (15 pacjentów z chłoniakiem rozlanym wielkokomórkowym i 3 pacjentów z chłoniakiem z małych wpuklonych komórek). Odpowiedź na leczenie analizowano u 20 pacjentów. Całkowitą remisję uzyskano u 8 pacjentów (40%), a częściową remisję u 9 pacjentów (45%). Dwuletnie przeżycie całkowite uzyskało 58% pacjentów.

W badaniach dotyczących zastosowanie doksorubicyny liposomalnej pegylowanej u pacjentów z guzami litymi wykazano, iż charakteryzują się ona niższą kardiotoksycznością w porównaniu z doksorubicyną konwencjonalną. Kardiotoksyczność zdefiniowano, jako zmniejszenie wyjściowej wartości spoczynkowej frakcji wyrzutowej lewej komory (ang. LVEF) o 20 punktów lub więcej, jeśli była w granicach normy, lub jej zmniejszenie o 10 punktów lub więcej, jeśli była poniżej normy. W podstawowym badaniu III fazy wobec doksorubicyny, 58 spośród 509 (11,4%) losowo przydzielonych pacjentów (10 leczonych produktem Caelyx w dawce 50 mg/m<sup>2</sup> pc., co 4 tygodnie wobec 48 leczonych doksorubicyną w dawce 60 mg/m<sup>2</sup> pc., co 3 tygodnie) spełniło zdefiniowane w protokole badania kryteria kardiotoksyczności w czasie leczenia i(lub) w okresie obserwacji. Żaden z 10 pacjentów otrzymujących produkt Caelyx, który spełnił kryterium kardiotoksyczności LVEF, nie miał objawów zastoinowej niewydolności serca. Natomiast u 10 spośród 48 pacjentów otrzymujących doksorubicynę, którzy spełnili kryterium kardiotoksyczności LVEF, rozwinęły się także objawy zastoinowej niewydolności serca.

Do najczęściej występujących działań niepożądanych zalicza się: mielotoksyczność, zaburzenia żołądkowo-jelitowe, zaburzenia skóry i tkanki podskórnej, zaburzenia metabolizmu i odżywiania, zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania.

## 6. Analiza ekonomiczna

### 6.1. Opublikowane analizy ekonomiczne

Nie odnaleziono żadnych opublikowanych analiz ekonomicznych.

### 6.2. Metodyka i model analizy ekonomicznej

Nie odnaleziono wysokiej jakości dowodów oceniających skuteczność kliniczną doksorubicyny liposomalnej pegylowanej w populacji zgodnej z wnioskowaną. W związku z tym nie jest możliwe wykonanie pełnej analizy ekonomicznej dla tak zdefiniowanej populacji. Agencja zdecydowała o przedstawieniu wyłącznie analizy kosztów-konsekwencji stosowania doksorubicyny liposomalnej pegylowanej dla populacji pacjentów zgodnej z wnioskiem.

#### Cel analizy

Celem analizy jest oszacowanie opłacalności stosowania chemioterapii opartej o doksorubicynę liposomalną pegylowaną u pacjentów z rozpoznaniem zgodnym z kodem ICD-10: C81.9 (choroba Hodgkina, nieokreślona) lub C83.9 (rozlany chłoniak niezziarniczny, nieokreślony).

#### Technika analityczna

Wykonano analizę kosztów-konsekwencji.

#### Porównywane interwencje

Zgodnie z odnalezionymi rekomendacjami klinicznymi oraz wnioskowaniem opartym o analizę publikacji włączonych do przeglądu systematycznego analizy klinicznej za najbardziej odpowiedni komparator dla doksorubicyny liposomalnej pegylowanej uznano chemioterapię opartą o doksorubicynę konwencjonalną, gdyż jest to lek refundowany na terenie Polski w analizowanym wskazaniu oraz jest bezpośrednim analogiem ocenianej technologii lekowej.

#### Perspektywa

Analizę kosztów konsekwencji przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego, która jest perspektywą tożsamą z perspektywą wspólną – płatnika i świadczeniobiorcy, ze względu na brak dopłaty pacjenta do świadczeń realizowanych w ramach chemioterapii.

#### Horyzont czasowy

Horyzont czasowy ustalono na 1 dzień trwania terapii. Uzasadnieniem takiego wyboru jest różna długość trwania terapii ze względu zarówno na czas trwania cyklu terapii dla porównywanych interwencji, jak również różną liczbę cykli, którym poddawani są poszczególni pacjenci.

#### Dyskontowanie

Z uwagi na to, że przyjęty horyzont czasowy jest krótszy od jednego roku, odstąpiono od dyskontowania poniesionych kosztów.

#### Koszty

Terapia pacjentów z rozpoznaniem zgodnym z kodem ICD-10: C81.9 (choroba Hodgkina, nieokreślona) lub C83.9 (rozlany chłoniak niezziarniczny, nieokreślony), w skład, której wchodzić mogą różne interwencje stosowane w monoterapii lub jako terapia wielolekowa. Na jednostkowy koszt terapii składa się: koszt leku, koszt diagnostyki i monitorowania leczenia, koszt leczenia działań niepożądanych, przy czym decydującym kosztem różniącym całkowite koszty porównywanych terapii jest koszt leku.

### 6.3. Wyniki analizy ekonomicznej

Tabela 11 Zestawienie korzyści zdrowotnych związanych ze stosowaniem doksorubicyny liposomalnej pegylowanej u pacjentów z chłoniakiem rozlanym niezziarnicznym

Korzyści zdrowotne	Wynik
<b>Sharpe 2002 (przegląd systematyczny)</b>	
Odpowiedź na leczenie trwająca, co najmniej 6 miesięcy Tsavaris 1999	8/8

Korzyści zdrowotne	Wynik
Całkowita odpowiedź na leczenie Tulpule 1998	4/5
Całkowita odpowiedź na leczenie Wollina 2000	5/6
<b>Levine 2013</b>	
Całkowita odpowiedź na leczenie	19/40 (47,5%, 95% CI: 31,5%-63,9%)
Częściowa odpowiedź na leczenie	8/40
Jednoroczne przeżycie	70,3% (95% CI: 52,8-82,3%),
Dwuletnie przeżycie	61,6% (95% CI: 43,9-75,2%)
Jednoroczne przeżycie wolne od progresji choroby	60,6% (95% CI: 43,4-74,1%)
Dwuletnie przeżycie wolne od progresji choroby	52,1% (95% CI: 35,1-66,6%)
<b>Pulini 2008</b>	
Całkowita odpowiedź na leczenie	5/5
<b>Martino 2002</b>	
Odpowiedź na leczenie	64% (49% całkowita i 15% częściowa)
Szacowany współczynnik przeżycia jednorocznego	55% (95% CI: 38-72%)
<b>Aviles 2002</b>	
Całkowita odpowiedź na leczenie	17/20 (85%).
<b>Schmitt 2012</b>	
Całkowita remisja	8/20 (40%)
Częściowa remisja	9/20 (45%)
Dwuletnie przeżycie całkowite	58%
<b>Działania niepożądane</b>	
<b>ChPL</b>	
Rumień dłoni i podeszw stóp	44,0% - 46,1%
Nudności	40%
Biegunka	35%
Neutropenia	33%
Małopłytkowość	29%
Wymioty	28%
Zmęczenie	27%
Zaparcia	22%
<b>Pulini 2008</b>	
Neutropenia o III stopniu ciężkości	1/5
Neurotoksyczność o I stopniu ciężkości	1/5

**Tabela 12 Zestawienie korzyści zdrowotnych związanych ze stosowaniem doksorubicyny liposomalnej pegylowanej u pacjentów z chłoniakiem Hodgkina**

Korzyści zdrowotne	Wynik
<b>Bartelett 2007</b>	
Odpowiedź na leczenie	70% (95% CI: 59,8-79,7) całkowita odpowiedź 19% częściowa odpowiedź 51%
4-letnie przeżycie całkowite w subpopulacji pacjentów po przeszczepieniu	70% (95%CI: 0,49-0,84)
4-letnie przeżycie całkowite w subpopulacji pacjentów leczonych wyłącznie chemioterapią	34% (95%CI: 0,17-0,52)
4-letni odsetek pacjentów, wolnych od zdarzeń (EFS) w subpopulacji pacjentów po przeszczepieniu	52% (95%CI: 0,34-0,68)
4-letni odsetek pacjentów, wolnych od zdarzeń (EFS) w subpopulacji pacjentów leczonych wyłącznie chemioterapią	10% (95%CI: 0,03-0,22)

Korzyści zdrowotne	Wynik
<b>Działania niepożądane</b>	
<b>ChPL</b>	
Rumień dłoni i podeszw stóp	44,0% - 46,1%
Nudności	40%
Biegunka	35%
Neutropenia	33%
Małopłytkowość	29%
Wymioty	28%
Zmęczenie	27%
Zaparcia	22%

Tabela 13. Podsumowanie kosztów różniących na 1 dzień terapii.

Schemat chemioterapii	Dawkowanie (min-max)*	Koszty leku / 1 mg / PLN (min-max)	Koszt inkrementalny / PLN (min-max)
Doksorubicyna	60 (30-90) mg/m <sup>2</sup> /dzień (ChPL)	0,925 (0,691 - 1,609) (Obwieszczenie MZ)	-
Doksorubicyna liposomalna pegylowana	30 (20-50) mg/m <sup>2</sup> /dzień (ChPL)	91,80 (Obwieszczenie MZ)	4965,24 (3340,10 - 8179,15)

\*przy średniej powierzchni ciała wynoszącej 1,84 m<sup>2</sup>

#### 6.4. Podsumowanie analizy ekonomicznej

Nie odnaleziono wysokiej jakości dowodów oceniających skuteczność kliniczną doksorubicyny liposomalnej pegylowanej w populacji zgodnej z wnioskowaną. W związku z tym nie jest możliwe wykonanie pełnej analizy ekonomicznej dla tak zdefiniowanej populacji. Agencja zdecydowała o przedstawieniu wyłącznie analizy kosztów-konsekwencji stosowania doksorubicyny liposomalnej pegylowanej dla populacji pacjentów zgodnej z wnioskiem.

Celem analizy jest oszacowanie opłacalności stosowania chemioterapii opartej o doksorubicynę liposomalną pegylowaną u pacjentów z rozpoznaniem zgodnym z kodem ICD-10: C81.9 (choroba Hodgkina, nieokreślona) lub C83.9 (rozlany chłoniak niezziarniczy, nieokreślony). Zgodnie z odnalezionymi rekomendacjami klinicznymi oraz wnioskowaniem opartym o analizę publikacji włączonych do przeglądu systematycznego analizy klinicznej za najbardziej odpowiedni komparator dla doksorubicyny liposomalnej pegylowanej uznano chemioterapię opartą o doksorubicynę konwencjonalną. Horyzont czasowy ustalono na 1 dzień trwania terapii. Uzasadnieniem takiego wyboru jest różna długość trwania terapii ze względu zarówno na czas trwania cyklu terapii dla porównywanych interwencji, jak również różną liczbę cykli, którym poddawani są poszczególni pacjenci.

Zastosowanie doksorubicyny liposomalnej pegylowanej zamiast doksorubicyny konwencjonalnej może wiązać się ze zwiększeniem kosztów o ok. 4965,24 PLN (3340,10 PLN - 8179,15 PLN) w horyzoncie czasowym równym 1 dniu terapii.

### 7. Analiza wpływu na budżet

Zgodnie z interpretacją wskazań opisanych kodami ICD-10 proponowaną przez instrukcję interpretacji i określania wskazań, kody oznaczone, jako nieokreślony/nieokreślona, np. C81.9 (choroba Hodgkina, nieokreślona) mogą odnosić się do każdego z kodów o niższej numeracji w obrębie danej grupy i przyznawane są w sytuacji, gdy niemożliwe jest jednoznaczne zakwalifikowanie stanu pacjenta. Wobec tego wiarygodne oszacowanie populacji, w której doksorubicyna liposomalna pegylowana miałaby być stosowana w ocenianych wskazaniach (kody ICD-10: C81.9 i C83.9), nie jest możliwe inaczej niż na podstawie dotychczasowej praktyki zarejestrowanej przez NFZ albo opinii eksperta. Do dnia przekazania niniejszego opracowania nie otrzymano opinii eksperta ani danych NFZ.

#### 7.1. Zestawienie rocznych kosztów stosowania wnioskowanych technologii

Pomimo potencjalnie dużej liczby pacjentów z przedmiotowymi wskazaniem doksorubicyny liposomalnej pegylowanej stosowany jest sporadycznie, prawdopodobnie wyłącznie w dalszych liniach leczenia.

Oszacowania dokonano na podstawie dawkowania leku zgodnego z opublikowanymi badaniami klinicznymi, ceny substancji na podstawie Obwieszczenia MZ, średniej długości trwania terapii w dniach oraz populacji oszacowanej na podstawie badań klinicznych. Oszacowania wpływu na budżet dokonano w zgodzie z założeniami analizy ekonomicznej, za komparator uznano chemioterapię doksorubicyną konwencjonalną.

**Tabela 14. Zestawienie danych dotyczących oszacowania rocznych kosztów stosowania doksorubicyny liposomalnej pegylowanej u pacjentów z chorobą Hodgkina**

Wariant	Dawkowanie* / mg/m <sup>2</sup>	Cena za mg / PLN	długość leczenia w roku/dni	populacja
minimalny	20	91,80	8	1
maksymalny	50	91,80	136	769

\*przy średniej powierzchni ciała wynoszącej 1,84 m<sup>2</sup>

**Tabela 15. Zestawienie danych dotyczących oszacowania rocznych kosztów stosowania doksorubicyny liposomalnej pegylowanej u pacjentów z chłoniakiem rozlanym**

Wariant	Dawkowanie* / mg/m <sup>2</sup>	Cena za mg / PLN	długość leczenia w roku/dni	populacja
minimalny	20	91,80	8	1
maksymalny	50	91,80	136	1483

\*przy średniej powierzchni ciała wynoszącej 1,84 m<sup>2</sup>

## 7.2. Oszacowanie wielkości kosztów

Celem analizy było przedstawienie szacunkowych rocznych kosztów finansowania wnioskowanych technologii lekowych w przedmiotowych wskazaniach ze środków publicznych w Polsce. Należy mieć na uwadze, iż z powodu trudności w określeniu dawkowania i czasu trwania terapii niniejsze dane mają charakter orientacyjny i nie stanowią wyników inkrementalnych.

**Tabela 16. Roczne koszty stosowania wnioskowanych technologii z perspektywy płatnika publicznego**

Wskazanie	Wariant	Roczny koszt terapii / PLN
Choroba Hodgkina	minimalny	27 025,92
	maksymalny	883 274 630,40
Rozlany chłoniak niezziarniczny	minimalny	27 025,92
	maksymalny	1 703 376 172,80

## 7.3. Ograniczenia i wnioski

Oszacowanie zawiera jedynie koszty stosowania terapii oparte o koszty zakupu substancji czynnych. Oszacowanie nie zawiera kosztów leczenia pacjenta w przypadku, gdy leczenie nie wykaże 100% skuteczności, a także nie obejmuje kosztów leczenia działań niepożądanych leków. Oszacowanie populacji jest bardzo ogólne i ze względu na specyfikę programu chemioterapii niestandardowej obarczone jest dużą niepewnością.

Celem analizy było przedstawienie szacunkowych rocznych kosztów finansowania wnioskowanych technologii lekowych w przedmiotowych wskazaniach ze środków publicznych w Polsce. Należy mieć na uwadze, iż z powodu trudności w określeniu dawkowania i czasu trwania terapii niniejsze dane mają charakter orientacyjny i nie stanowią wyników inkrementalnych. Roczne koszty stosowania doksorubicyny liposomalnej pegylowanej mogą wynosić od ok 27 tyś PLN do ok. 883 mln PLN w przypadku pacjentów z rozpoznaniem choroby Hodgkina oraz od ok. 27 tyś PLN do ponad 1 mld PLN w przypadku chłoniaka niezziarniczego rozlanego.

## 8. Podsumowanie

### 8.1. Kluczowe informacje i wnioski z raportu

#### Przedmiot wniosku

Zlecenie dotyczy wydania rekomendacji w sprawie usunięcia ze świadczeń gwarantowanych obejmujących podanie doksorubicyny liposomalnej pegylowanej w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów: C81.9 (choroba Hodgkina, nieokreślona) oraz C83.9 (rozlany chłoniak nieziarniczny, nieokreślony).

Zlecenie z art. 31 e ust. 1 ustawy o z dnia 24 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r. Nr 164, poz.1027 z późn. zm.)

### **Problem zdrowotny**

Chłoniak Hodgkina jest chorobą nowotworową węzłów chłonnych. U ponad 80% pacjentów umiejscawia się powyżej przepony. Objawy ogólne występują u około 30% chorych. Choroba ta została podzielona na dwie jednostki podkliniczne: postać guzkową z przewagą limfocytów i postać klasyczną, obejmującą typ włóknienia guzkowy, mieszanokomórkowy, z dużą ilością limfocytów bądź ich zanikiem.

Chłoniaki nieziarnicze (NHL) to grupa układowych chorób nowotworowych, charakteryzująca się klonalnym rozrostem komórek limfoidalnych odpowiadających różnym stadiom zróżnicowania prawidłowych limfocytów B, T lub komórek naturalnej cytotoksyczności (NK). Ze względu na morfologiczną i funkcjonalną heterogenność komórek limfoidalnych, a także ze względu na ich obecność w wielu narządach organizmu, NHL są zróżnicowaną histopatologicznie i klinicznie grupą nowotworów.

### **Alternatywne technologie medyczne**

W przedmiotowych wskazaniach za główny komparator dla doksorubicyny liposomalnej pegylowanej uznano doksorubicynę konwencjonalną.

### **Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo**

Odnaleziono jedno badanie Batlett 2007 oceniające skuteczność doksorubicyny liposomalnej pegylowanej w schemacie z gemcytabiną i winorelbina w chorobie Hodgkina. Schemat leczenia stanowił terapię ostatniej szansy u pacjentów z chorobą nawrotową.

Publikacja Batlett 2007 stanowi opis niekomparatywnego badania I/II fazy CALGB 59804, do którego włączono 91 pacjentów, z których 40 otrzymało wcześniej autologiczny przeszczep komórek krwiotwórczych, po którym zaobserwowano nawrót choroby Hodgkina, pozostałych 51 pacjentów leczonych było wcześniej chemioterapią (79% jednokrotne leczenie, 17% dwukrotne leczenie, 4% trzykrotne leczenie), w skład której nie wchodził żaden z badanych leków (gemcytabiną, winorelbina, doksorubicyna liposomalna pegylowana - GVD). Mediana wieku pacjentów w chwili włączenia do badania wyniosła 33 lata. Terapię stosowano w dniach 1-8, 21 dniowego cyklu leczenia.

Odpowiedź na leczenie w badaniu uzyskało 70% chorych (95% CI: 59,8-79,7; całkowita odpowiedź 19%, częściowa odpowiedź 51%), wyższą skuteczność terapii uzyskano w subpopulacji pacjentów po wcześniejszym przeszczepieniu komórek krwiotwórczych. 4-letnie przeżycie całkowite uzyskało 70% (95%CI: 0,49-0,84) w subpopulacji pacjentów po przeszczepieniu oraz 34% (95%CI: 0,17-0,52) w subpopulacji pacjentów leczonych wyłącznie chemioterapią.

Do przeglądu systematycznego włączono ostatecznie 7 publikacji w tym: 1 przegląd systematyczny, 5 jednoramiennych badań prospektywnych oraz jedną analizę retrospektywną.

Odnaleziono przegląd systematyczny Sharpe 2002 dotyczący zastosowania doksorubicyny liposomalnej pegylowanej w schorzeniach hematologicznych. Przegląd odnosi się m.in. do zastosowania doksorubicyny liposomalnej pegylowanej w chłoniakach nie-Hodgkina, do których zaliczany jest rozlany chłoniak nieziarniczny. Do przeglądu włączono badania jednoramienne przeprowadzone w niewielkich grupach chorych.

Doksorubicyna liposomalna pegylowana stosowana może być w zastępstwie klasycznej doksorubicyny w połączeniu z cyklofosfamidem, winkrystyną oraz metyloprednizonem (CHOP). Doksorubicyna liposomalna pegylowana w dawce 20 mg/m<sup>2</sup> wykazała skuteczność w leczeniu pacjentów w podeszłym wieku (77-81 lat) z agresywną postacią chłoniaków nie-Hodgkina. Odpowiedź na leczenie trwającą, co najmniej 6 miesięcy osiągnięto u wszystkich 8 pacjentów w badaniu Tsavaris 1999. W dwóch pozostałych publikacjach włączonych do przeglądu doksorubicynę liposomalną pegylowaną stosowano w dawce 20-40 mg/m<sup>2</sup>. U 4 z 5 pacjentów badania Tulpule 1998 oraz u 5 z 6 pacjentów badania Wollina 2000 z chorobą nawrotową lub oporną na leczenie uzyskano całkowitą odpowiedź na leczenie.

Odnaleziono 5 jednoramiennych badań retrospektywnych I/II fazy oceniających skuteczność doksorubicyny liposomalnej pegylowanej w schematach złożonych.

Publikacja Levine 2013 stanowi opis wielośrodowego badania oceniającego skuteczność schematu: doksorubicyna liposomalna pegylowana + rytuksymab + cyklofosamid + winkrystyna + prednizon. Do badania włączono 40 pacjentów zarażonych HIV z chłoniakiem rozlanym wielkomórkowym. Mediana otrzymanych cykli leczenia wyniosła 6 (zakres: 1 – 8). Całkowitą odpowiedź na leczenie uzyskano u 19

pacjentów (47,5%, 95% CI: 31,5%-63,9%), u kolejnych 8 pacjentów uzyskano częściową odpowiedź na leczenie (20%). U 13 pacjentów nie uzyskano odpowiedzi na leczenie (32,5%). Jednoroczne przeżycie uzyskano u 70,3% pacjentów (95% CI: 52,8-82,3%), a dwuletnie przeżycie u 61,6% pacjentów (95% CI: 43,9-75,2%). Jednoroczne przeżycie wolne od progresji choroby uzyskano u 60,6% (95% CI: 43,4-74,1%) a dwuletnie przeżycie wolne od progresji uzyskano u 52,1% chorych (95% CI: 35,1-66,6%).

Publikacja Pulini 2008 stanowi badanie skuteczności doksorubicyny liposomalnej pegylowanej stosowanej w monoterapii, do badania włączono 5 pacjentów z chłoniakiem rozlanym wielkokomórkowym. U wszystkich pacjentów uzyskano całkowitą odpowiedź w krótkim okresie czasu (mediana 3 miesiące). Dwóch pacjentów doświadczyło nawrotu choroby, z których jeden zmarł w wyniku progresji choroby.

Publikacja Zaja 2006 stanowi opis jednoramiennego badania prospektywnego II fazy, w którym oceniano skuteczność schematu chemioterapii rytuksymab-CHOP w oparciu o doksorubicynę liposomalną pegylowaną. Do badania włączono pacjentów w podeszłym wieku (mediana 69 lat; zakres 60-75 lat) z chłoniakiem rozlanym wielkokomórkowym. Odpowiedź na leczenie uzyskano u 76% pacjentów, w tym u 59% pacjentów uzyskano całkowitą odpowiedź na leczenie. Szacowane dwuletnie przeżycie wyniosło 68,5%.

Publikacja Martino 2002 stanowi opis wyników prospektywnego badania oceniającego skuteczność schematu chemioterapii opartego o doksorubicynę liposomalną pegylowaną w leczeniu chłoniaka rozlanego wielkokomórkowego u pacjentów powyżej 60 roku życia. Do badania włączono 33 pacjentów, których mediana wieku wyniosła 74 lata. Odpowiedź na leczenie uzyskano u 64% pacjentów (u 49% całkowitą odpowiedź i u 15% częściową odpowiedź). Szacowany współczynnik przeżycia jednorocznego wyniósł 55% (95% CI: 38-72%).

Publikacja Aviles 2002 stanowi opis badania prospektywnego, do którego włączono 20 wcześniej nieleczonych pacjentów z diagnozą chłoniaka rozlanego wielkokomórkowego. Doksorubicyna liposomalna pegylowana podawana była w schemacie z cyklofosfamidem, winkrystyną, prednizonem oraz bleomycyną. Całkowitą odpowiedź na leczenie uzyskano u 17 pacjentów (85%). W medianie czasu obserwacji, która wyniosła 18,1 miesiący, nie zaobserwowano nawrotu choroby u jakiegokolwiek pacjenta.

Odnaleziono również jedną publikację Schmitt 2012 stanowiącą opis analizy retrospektywnej skuteczności doksorubicyny liposomalnej pegylowanej w leczeniu chłoniaków nie-Hodgkina u pacjentów z podwyższonym ryzykiem wystąpienia zdarzeń sercowych. Do analizy włączono 21 pacjentów, z których 18 spełniało kryteria włączenia do niniejszego raportu (15 pacjentów z chłoniakiem rozlanym wielkokomórkowym i 3 pacjentów z chłoniakiem z małych wpuklonych komórek). Odpowiedź na leczenie analizowano u 20 pacjentów. Całkowitą remisję uzyskano u 8 pacjentów (40%), a częściową remisję u 9 pacjentów (45%). Dwuletnie przeżycie całkowite uzyskało 58% pacjentów.

W badaniach dotyczących zastosowanie doksorubicyny liposomalnej pegylowanej u pacjentów z guzami litymi wykazano, iż charakteryzują się ona niższą kardiotoxycznością w porównaniu z doksorubicyną konwencjonalną. Kardiotoxyczność zdefiniowano, jako zmniejszenie wyjściowej wartości spoczynkowej frakcji wyrzutowej lewej komory (ang. LVEF) o 20 punktów lub więcej, jeśli była w granicach normy, lub jej zmniejszenie o 10 punktów lub więcej, jeśli była poniżej normy. W podstawowym badaniu III fazy wobec doksorubicyny, 58 spośród 509 (11,4%) losowo przydzielonych pacjentów (10 leczonych produktem Caelyx w dawce 50 mg/m<sup>2</sup> pc., co 4 tygodnie wobec 48 leczonych doksorubicyną w dawce 60 mg/m<sup>2</sup> pc., co 3 tygodnie) spełniło zdefiniowane w protokole badania kryteria kardiotoxyczności w czasie leczenia i(lub) w okresie obserwacji. Żaden z 10 pacjentów otrzymujących produkt Caelyx, który spełnił kryterium kardiotoxyczności LVEF, nie miał objawów zastoinowej niewydolności serca. Natomiast u 10 spośród 48 pacjentów otrzymujących doksorubicynę, którzy spełnili kryterium kardiotoxyczności LVEF, rozwinęły się także objawy zastoinowej niewydolności serca.

Do najczęściej występujących działań niepożądanych zalicza się: mielotoksyczność, zaburzenia żołądkowo-jelitowe, zaburzenia skóry i tkanki podskórnej, zaburzenia metabolizmu i odżywiania, zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania.

### **Rekomendacje kliniczne**

Odnaleziono 5 rekomendacji klinicznych, w tym jedne polskie, odnoszących się do terapii chłoniaków nieziarniczych rozlanych. W polskich wytycznych doksorubicyna rekomendowana jest w ramach złożonych schematów chemioterapii. Rekomendacje nie precyzują rodzaju stosowanej doksorubicyny. Pozostałe rekomendacje również zalecają stosowanie doksorubicyny w złożonych schematach chemioterapii wytyczne europejskie ESMO 2012 oraz amerykańskie NCCN 2013 zalecają substytucję konwencjonalnej doksorubicyny, doksorubicyną liposomalną (bez rozróżnienia na doksorubicynę liposomalną pegylowaną lub niepegylowaną) u pacjentów z zaburzeniami serca.

Odnaleziono łącznie 11 rekomendacji klinicznych, w tym jedne polskie, dotyczących postępowania w leczeniu chłoniaka Hodgkina. Tylko trzy z rekomendacji odnoszą się do stosowania doksorubicyny. W

Polskich wytycznych PUO 2013 doksorubicyna zalecana jest do stosowania w chemioterapii pacjentów z chorobą oporna na leczenie lub u pacjentów z nawrotem choroby. Wytyczne nie odnoszą się do rodzaju stosowanej doksorubicyny. Wytyczne brytyjskie (BSCH, BSBMT 2013) zalecają stosowanie schematu gemcytabina-winorelbina-doksorubicyna liposomalna pegylowana, bez wskazania na konkretną linię leczenia. Wytyczne NCCN 2013 z kolei rekomendują stosowanie schematu leczenia Stanford V, który oparty jest m.in. o doksorubicynę (doksorubicyna + analog cyklofosfamidu + winblastyna + winkrystyna + bleomycyna + etopozyd + prednizon). Wytyczne nie odnoszą się do rodzaju stosowanej doksorubicyny.

### **Analiza ekonomiczna**

Nie odnaleziono wysokiej jakości dowodów oceniających skuteczność kliniczną doksorubicyny liposomalnej pegylowanej w populacji zgodnej z wnioskowaną. W związku z tym nie jest możliwe wykonanie pełnej analizy ekonomicznej dla tak zdefiniowanej populacji. Agencja zdecydowała o przedstawieniu wyłącznie analizy kosztów-konsekwencji stosowania doksorubicyny liposomalnej pegylowanej dla populacji pacjentów zgodnej z wnioskiem.

Celem analizy jest oszacowanie opłacalności stosowania chemioterapii opartej o doksorubicynę liposomalną pegylowaną u pacjentów z rozpoznaniem zgodnym z kodem ICD-10: C81.9 (choroba Hodgkina, nieokreślona) lub C83.9 (rozlany chłoniak nieziarniczny, nieokreślony). Zgodnie z odnalezionymi rekomendacjami klinicznymi oraz wnioskowaniem opartym o analizę publikacji włączonych do przeglądu systematycznego analizy klinicznej za najbardziej odpowiedni komparator dla doksorubicyny liposomalnej pegylowanej uznano chemioterapię opartą o doksorubicynę konwencjonalną. Horyzont czasowy ustalono na 1 dzień trwania terapii. Uzasadnieniem takiego wyboru jest różna długość trwania terapii ze względu zarówno na czas trwania cyklu terapii dla porównywanych interwencji, jak również różną liczbę cykli, którym poddawani są poszczególni pacjenci.

Zastosowanie doksorubicyny liposomalnej pegylowanej zamiast doksorubicyny konwencjonalnej może wiązać się ze zwiększeniem kosztów o ok. 4965,24 PLN (3340,10 PLN - 8179,15 PLN) w horyzoncie czasowym równym 1 dniu terapii.

### **Analiza wpływu na budżet**

Celem analizy było przedstawienie szacunkowych rocznych kosztów finansowania wnioskowanych technologii lekowych w przedmiotowych wskazaniach ze środków publicznych w Polsce. Należy mieć na uwadze, iż z powodu trudności w określeniu dawkowania i czasu trwania terapii niniejsze dane mają charakter orientacyjny i nie stanowią wyników inkrementalnych. Roczne koszty stosowania doksorubicyny liposomalnej pegylowanej mogą wynosić od ok. 27 tys. PLN do ok. 883 mln PLN w przypadku pacjentów z rozpoznaniem choroby Hodgkina oraz od ok. 27 tys. PLN do ponad 1 mld PLN w przypadku chłoniaka nieziarniczego rozlanego.

### **Uwagi dodatkowe:**

Brak uwag.



## 9. Piśmiennictwo

- AHS 2013** Alberta Health Services. Lymphoma. Clinical Practice Guideline Lyhe-002 Version 8. AHS 2013. Przegląd systematyczny literatury (AHS 2013) <http://www.albertahealthservices.ca/hp/if-hp-cancer-guide-lyhe002-lymphoma.pdf> (dostęp 17.01.2013).
- BCSH, BSBMT 2013** Collins P.G., Parker N.A., Pocock C., Kayani I., Sureda A., Illidge T., Ardeszna K., Linch C.D., Peggs S.K., on behalf of British Committee for Standards in Haematology, and the British Society of Blood and Marrow Transplantation. Guideline on the management of primary resistant and relapsed classical Hodgkin lymphoma. *British Journal of Haematology* 2014; 164:39-52.
- Brusamolino 2009** Brusamolino E., Bacigalupo A., Barosi G., Biti G., Gobbi G.P., Levis A., Marchetti M., Santoro A., Zinzani L.P., Tura S. Classical hodgkin's lymphoma in adults: guidelines of the Italian Society of Hematology, the Italian Society of Experimental Hematology, and the Italian Group for Bone Marrow Transplantation on initial work-up, management, and follow up. *Haematologica* 2009; 94(4):550-565.
- Cochrane 2010** Bauer K. Herbst C., Brillant C., Kluge S., Skoetz N., Engert A. Eleventh Biannual report of the Cochrane Malignancies Group: Focus on Hodgkin Lymphoma. *Journal of the National Cancer Institute* 2010; 102(12).
- ESMO 2011** D.A. Eichenauer, A. Engert, M. Dreyling. Clinical Practice Guidelines. Hodgkin's Lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 2011; 22(6):55-58
- ESMO 2012** H. Tilly, U. Vitolo, J. Walewski, M. Gomes da Silva, O. Shpilberg, M. André, M. Pfreundschuh & M. Dreyling on behalf of the ESMO Guidelines Working Group, Diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up, *Annals of Oncology* 23 (Supplement 7): vii78–vii82, 2012
- GHSB 2005** Klimm B., Diehl V., Pfistner B., Engert A. Current treatment strategies of the German Hodgkin Study Group (GHSB). *European Journal of Haematology* 2005; 75(66):125-134.
- KRN** Wojciechowska Urszula, Didkowska Joanna. Zachorowania i zgony na nowotwory złośliwe w Polsce. Krajowy Rejestr Nowotworów, Centrum Onkologii - Instytut im. Marii Skłodowskiej - Curie. Dostępne na stronie <http://onkologia.org.pl/nowotwory-zlosliwe-nerwow-obwodowych-autonomicznego-ukladu-nerwowego/> data dostępu: 21.03.2014
- McNamara 2011** C. McNamara, J. Davies, M. Dyer, P. Hoskin, T. Illidge, M. Lyttelton, R. Marcus, S. Montoto, A. Ramsay, W. Lup Wong, K. Ardeszna Guidelines on the investigation and management of follicular lymphoma; *British Journal of Haematology*, 156, 446–467
- NCCN 2013** National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guideline Hodgkin Lymphoma. 2013
- NCCN 2013a** National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guideline non-Hodgkin Lymphoma. 2013
- NCI 2013** Mark J. Levis, Eric J. Seifter, Adult Hodgkin Lymphoma Treatment (PDQ®), Last Modified: 07/30/2013 <http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/treatment/adulthodgkins/HealthProfessional/page4>
- NGC 2012** Alberta Provincial Hematology Tumour Team. Lymphoma. Edmonton (Alberta): Alberta Health Services, Cancer Care; 2012 Sep. 78 p. (Clinical practice guideline; no. LYHE-002).
- NGC 2012a** Terezakis SA, Metzger ML, Constine LS, Hodgson DC, Schwartz CL, Advani R, Flowers CR, Hoppe BS, Ng A, Roberts KB, Shapiro R, Wilder RB, Yunes MJ, Expert Panel on Radiation Oncology-Lymphoma. ACR Appropriateness Criteria® pediatric Hodgkin lymphoma. [online publication]. Reston (VA): American College of Radiology (ACR); 2012. 16 p.
- NHMRC 2005** Australian Government. National Health and Medical Research Council. Clinical Practice Guidelines for the Diagnosis and Management of Lymphoma. The Cancer Council Australia / Australian Cancer Network 2005; 147-170.
- Podlewski 2009** J.K. Podlewski, A. Chwalibogowska-Podlewska. Leki współczesnej terapii. Wydanie XIX. Medical Tribune Polska, Warszawa 2009
- PUO 2013** Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych 2013 rok; VIA MEDICA, Gdańsk 2013
- Szczeklik 2013** Szczeklik K. Interna Szczeklik. Podręcznik chorób wewnętrznych. Medycyna Praktyczna 2013; 1713-1719.
- Walewski 2011** Pozostałe chłoniaki z dojrzałych obwodowych limfocytów B. Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych 2011 rok
- Warzocha 2011** Krzysztof Warzocha, Ewa Lech-Marańda, Diagnostyka i leczenie chłoniaków nieziarniczych. *Postępy Nauk Medycznych* 7/2011, s. 567-576
- Wróbel 2011** Wróbel G. Nieziarnicze chłoniaki złośliwe. Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych 2011 rok

## Załącznik 1. Tabela technologii alternatywnych

Subst. czynna	Nazwa, postać i dawka leku; Zawartość opakowania	Grupa limitowa	Urz. cena zbytu	Limit finans.
Asparaginazum	Asparaginase 10000 medac, proszek do sporządzenia r-ru do wstrzykiwań, 10000 j.m., 5 fiol.s.subs., 5909990945528	1001.0, Asparaginazum	1933,20	2029,86
	Asparaginase 5000 medac, proszek do sporządzenia r-ru do wstrzykiwań, 5000 j.m., 5 fiol.s.subs., 5909990945429		1393,20	1462,86
Bleomycini sulphas	Bleomedac, proszek do sporządzania r-ru do wstrzykiwań, 15000 IU/fiolkę, 1 fiolka a 10 ml, 5909990946983	1003.0, Bleomycinum	97,20	102,06
Carboplatinum	Carbomedac, konc. do sporządzania r-ru do infuzji, 10 mg/ml, 1 fiol. po 5 ml, 5909990816156	1005.0, Carboplatinum	18,90	14,46
	Carbomedac, konc. do sporządzania r-ru do infuzji, 10 mg/ml, 1 fiol. po 15 ml, 5909990816163		41,90	43,37
	Carbomedac, konc. do sporządzania r-ru do infuzji, 10 mg/ml, 1 fiol. po 45 ml, 5909990816170		102,06	107,16
	Carbomedac, konc. do sporządzania r-ru do infuzji, 10 mg/ml, 1 fiol. po 60 ml, 5909990816187		193,32	173,47
	Carbomedac, konc. do sporządzania r-ru do infuzji, 10 mg/ml, 1 fiol. po 100 ml, 5909990816194		270,00	283,50
	Carboplatin - Ebewe, konc. do sporządzania r-ru do infuzji, 50 mg, 1 fiol.a 5 ml, 5909990450015		22,68	14,46
	Carboplatin - Ebewe, konc. do sporządzania r-ru do infuzji, 150 mg, 1 fiol.a 15 ml, 5909990450022		46,44	43,37
	Carboplatin - Ebewe, konc. do sporządzania r-ru do infuzji, 450 mg, 1 fiol.a 45 ml, 5909990450039		140,40	130,10
	Carboplatin - Ebewe, konc. do sporządzania r-ru do infuzji, 600 mg, 1 fiol.a 60 ml, 5909990662753		187,92	173,47
	Carboplatin - Ebewe, konc. do sporządzania r-ru do infuzji, 1000 mg, 1 fiol.a 100 ml, 5909990662760		270,00	283,50
	Carboplatin Accord, konc. do sporządzania r-ru do infuzji, 10 mg/ml, 1 fiol.a 5 ml, 5909990776726		15,66	14,46
	Carboplatin Accord, konc. do sporządzania r-ru do infuzji, 10 mg/ml, 1 fiol. a 15 ml, 5909990776733		46,99	43,37
	Carboplatin Accord, konc. do sporządzania r-ru do infuzji, 10 mg/ml, 1 fiol. a 45 ml, 5909990776740		123,90	130,10
	Carboplatin Actavis, konc. do sporządzania r-ru do infuzji, 10 mg/ml, 1 fiol.a 45 ml, 5909990787371		149,43	130,10
	Carboplatin Actavis, konc. do sporządzania r-ru do infuzji, 10 mg/ml, 1 fiol.a 5 ml, 5909990787388		17,46	14,46
	Carboplatin Actavis, konc. do sporządzania r-ru do infuzji, 10 mg/ml, 1 fiol.a 15 ml, 5909990787395		43,20	43,37
	Carboplatin Actavis, konc. do sporządzania r-ru do infuzji, 10 mg/ml, 1 fiol.a 60 ml, 5909990787401		199,24	173,47
	Carboplatin Pfizer, roztwór do wstrzykiwań, 10 mg/ml, 1 fiol.a 5 ml, 5909990477418		24,84	14,46
	Carboplatin Pfizer, roztwór do wstrzykiwań, 10 mg/ml, 1 fiol.a 15 ml, 5909990477425		41,91	43,37
	Carboplatin Pfizer, roztwór do wstrzykiwań, 10 mg/ml, 1 fiol.a 45 ml, 5909990477432		102,29	107,40
Chlorambucilum	Leukeran, tabl. powł., 2 mg, 25 tabl., 5909990345618	1099.0, Chlorambucilum	259,20	272,16
Cisplatinum	Cisplatin - Ebewe, konc. do sporządzania r-ru do infuzji, 10 mg, 1 fiol.a 20 ml, 5909990180813	1008.0, Cisplatinum	9,03	9,48
	Cisplatin - Ebewe, konc. do sporządzania r-ru do infuzji, 25 mg, 1 fiol.a 50 ml, 5909990180820		21,60	22,68
	Cisplatin - Ebewe, konc. do sporządzania r-ru do infuzji, 50 mg, 1 fiol.a 100 ml, 5909990180837		37,80	39,69
	Cisplatin Teva, konc. do sporządzania r-ru do infuzji, 1 mg/ml, 1 fiol.a 10 ml, 5909990722600		8,64	9,07
	Cisplatin Teva, konc. do sporządzania r-ru do infuzji, 1 mg/ml, 1 fiol.a 50 ml, 5909990722631		34,56	36,29
	Cisplatin Teva, konc. do sporządzania r-ru do infuzji, 1 mg/ml, 1 fiol.a 100 ml, 5909990722648		67,50	70,88
	Cisplatinum Accord, konc. do sporządzania r-ru do infuzji, 1 mg/ml, 1 fiol. a 10 ml, 5909990838745		8,64	9,07
	Cisplatinum Accord, konc. do sporządzania r-ru do infuzji, 1 mg/ml, 1 fiol. a 50 ml, 5909990838769		34,56	36,29
	Cisplatinum Accord, konc. do sporządzania r-ru do infuzji, 1 mg/ml, 1 fiol. a 100 ml, 5909990894772		66,96	70,31
Cladribinum	BIODRIBIN, roztwór do infuzji, 10 mg, 1 fiol. a 10 ml, 5909990713417	1009.0, Cladribinum	493,34	518,01
Cyclophosphamidum	Endoxan, drażetki, 50 mg, 50 draż., 5909990240814	1010.1, i 1010.2, Cyclophosphamidum p.o. i inj.	72,52	76,15
	Endoxan, proszek do sporządzenia r-ru do wstrzykiwań, 200 mg, 1 fiol.s.subs., 5909990240913		14,58	15,31
	Endoxan, proszek do sporządzenia r-ru do wstrzykiwań, 1 g, 1 fiol.s.subs., 5909990241019		54,96	57,71
Cytarabinum	Alexan, roztwór do wstrzykiwań, 500 mg, 1 fiol.a 10 ml, 5909990181216	1011.1, Cytarabinum	42,12	44,23
	Alexan, roztwór do wstrzykiwań, 1000 mg, 1 fiol.a 20 ml, 5909990181223		84,24	88,45
	Alexan, roztwór do wstrzykiwań, 0,05 g/ml, 1 fiol.a 40 ml, 5909990624935		168,48	176,90
	Alexan, roztwór do wstrzykiwań, 100 mg/5ml, 1 fiol.a 5 ml, 5909990640188		8,42	8,84
	Cytarabine Kabi, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 100 mg/ml, 1 fiol.a 1 ml, 5909991028084		8,42	8,84
	Cytarabine Kabi, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 100 mg/ml, 1 fiol.a 5 ml, 5909991028091		42,12	44,23
	Cytarabine Kabi, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 100 mg/ml, 1 fiol.a 10 ml, 5909991028107		84,24	88,45
	Cytarabine Kabi, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 100 mg/ml, 1 fiol.a 20 ml, 5909991028138		168,48	176,90
	Cytosar, proszek i rozp. do sporządzania r-ru do wstrzykiwań, 100 mg, 1 amp., 5909990154715		11,03	11,58
	Cytosar, proszek i rozp. do sporządzania r-ru do wstrzykiwań, 500 mg, 1 fiol.s.subs. 5909990314515		42,12	44,23
	Cytosar, proszek do sporządzenia r-ru do wstrzykiwań, 1 g, 1 fiol.s.subs., 5909990314614		84,24	88,45

Subst. czynna	Nazwa, postać i dawka leku; Zawartość opakowania	Grupa limitowa	Urz. cena zbytu	Limit finans.
	DepoCyte, zawieszina do wstrzykiwań, 50 mg, 1 fiol. a 5 ml, 5909990219278	1011.2, Cytarabinum depocyte	6318,00	6633,90
Dacarbazinum	DACARBAZIN TEVA, proszek do sporz. r-ru do wstrzykiwań i infuzji, 100 mg, 10 fiol., 5909990466924	1012.0, Dacarbazinum	196,73	162,76
	DACARBAZIN TEVA, proszek do sporz. r-ru do wstrzykiwań i infuzji, 200 mg, 10 fiol., 5909990467020		310,07	325,52
	Detimedac 100 mg, proszek do sporządzania r-ru do wstrzykiwań lub infuzji, 100 mg, 10 fiol. po 100 mg, 5909991029500		155,03	162,76
	Detimedac 1000 mg, proszek do sporz. r-ru do infuzji, 1000 mg, 1 fiol. po 1000 mg, 5909991029807		155,03	162,76
	Detimedac 200 mg, proszek do sporządzania r-ru do wstrzykiwań lub infuzji, 200 mg, 10 fiol. po 200 mg, 5909991029609		310,07	325,52
	Detimedac 500 mg, proszek do sporz.r-ru do infuzji, 500 mg, 1 fiol. po 500 mg, 5909991029708		77,50	81,38
Doxorubicinum	Adriblastina PFS, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml, 1 fiol. a 5 ml, 5909990471010	1014.1, Doxorubicinum	10,93	9,07
	Adriblastina PFS, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml, 1 fiol.a 25 ml, 5909990471027		36,72	38,56
	Adriblastina R.D., proszek i rozpuszczalnik do sporządzania r-ru do wstrzykiwań, 10 mg, 1 fiol.liof., 5909990235612		10,93	9,07
	Adriblastina R.D., proszek do sporządzenia r-ru do wstrzykiwań, 50 mg, 1 fiol.liof., 5909990235711		36,72	38,56
	BIORUBINA , roztwór do wstrzykiwań i infuzji, 10 mg, 1 fiol. a 5 ml, 5909991128517		8,96	9,07
	Doxorubicin - Ebewe, konc. do sporządzania r-ru do infuzji, 10 mg, 1 fiol. a 5 ml, 5909990429011		9,01	9,07
	Doxorubicin - Ebewe, konc. do sporządzania r-ru do infuzji, 50 mg, 1 fiol. a 25 ml, 5909990429028		43,20	45,36
	Doxorubicin - Ebewe, konc. do sporządzania r-ru do infuzji, 100 mg, 1 fiol. a 50 ml, 5909990614837		86,40	90,72
	Doxorubicin - Ebewe, konc. do sporządzania r-ru do infuzji, 200 mg, 1 fiol. a 100 ml, 5909990614844		172,80	181,44
	Doxorubicin medac, roztwór do infuzji, 2 mg/ml, 1 fiol.a 5 ml, 5909990859405		16,09	9,07
	Doxorubicin medac, roztwór do infuzji, 2 mg/ml, 1 fiol.a 10 ml, 5909990859443		30,24	18,14
	Doxorubicin medac, roztwór do infuzji, 2 mg/ml, 1 fiol.a 25 ml, 5909990859474		38,88	40,82
	Doxorubicin medac, roztwór do infuzji, 2 mg/ml, 1 fiol.a 75 ml, 5909990859481		103,68	108,86
	Doxorubicin medac, roztwór do infuzji, 2 mg/ml, 1 fiol.a 100 ml, 5909990859535		138,24	145,15
	Doxorubicinum Accord, konc. do sporządzania r-ru do infuzji, 2 mg/ml, 1 fiol.a 5 ml, 5909990851386		7,34	7,71
	Doxorubicinum Accord, konc. do sporządzania r-ru do infuzji, 2 mg/ml, 1 fiol. a 25 ml, 5909990851393		36,73	38,57
Doxorubicinum	Myocet, proszek, dyspersja i rozpuszczalnik do sporządzania konc.u dyspersji do infuzji (proszek i składniki do sporządzania konc.u dyspersji liposomalnej do infuzji), 50 mg, 2 zest. a 3 fiol. (1 proszek + 1 liposomy + 1 bufor), (2 zest. a 1 fiol. dla każdego z 3 komponentów), 5909990213559* 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. Złe kontrolowane nadciśnienie tętnicze; 6. Niestabilna dławica piersiowa (klasa CCS III lub IV) we wskazaniach innych niż wymienione w Charakterystyce Produktu Leczniczego zakwalifikowanych do poniższych rozpoznań wg ICD-10	1014.2, Doxorubicinum liposomanum nonpegylatum	4297,32	4512,19
Epirubicini hydrochloridum	Epimedac, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml, 1 fiol.a 5 ml, 5909990661497	1015.0, Epirubicinum	43,20	45,36
	Epimedac, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml, 1 fiol.a 10 ml, 5909990661503		64,80	68,04
	Epimedac, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml, 1 fiol a 25 ml, 5909990661527		97,20	102,06
	Epimedac, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml, 1 fiol.a 50 ml, 5909990661534		189,00	198,45
	Epimedac, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml, 1 fiol.a 100 ml, 5909990661541		378,00	396,90
	Epirubicin - Ebewe, konc. do sporządzania r-ru do infuzji, 10 mg, 1 fiol.a 5 ml, 5909991104313		35,64	37,42
	Epirubicin - Ebewe, konc. do sporządzania r-ru do infuzji, 50 mg, 1 fiol.a 25 ml, 5909991104320		180,36	189,38
	Epirubicin - Ebewe, konc. do sporządzania r-ru do infuzji, 100 mg, 1 fiol.a 50 ml, 5909991104337		361,80	379,89
	Epirubicin - Ebewe, konc. do sporządzania r-ru do infuzji, 200 mg, 1 fiol.a 100 ml, 5909991104344		723,60	759,78
	Epirubicin Accord, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 2 mg/ml, 1 fiol. a 5 ml, 5909990796373		31,32	32,89
	Epirubicin Accord, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 2 mg/ml, 1 fiol. a 25 ml, 5909990796397		96,12	100,93
	Epirubicin Accord, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 2 mg/ml, 1 fiol. a 100 ml, 5909990796403		367,20	385,56
	Episindan, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml, 1 fiol.a 5 ml, 5909990645275		33,67	35,35
	Episindan, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml, 1 fiol.a 25 ml, 5909990645299		181,15	190,21
	Episindan, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml, 1 fiol.a 50 ml, 5909990645305		199,15	209,11
	Episindan, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml, 1 fiol.a 100 ml, 5909990645312		370,83	389,37
	Farmorubicin PFS, roztwór do wstrzykiwań i infuzji, 2 mg/ml, 1 fiol.a 5 ml, 5909990752416		32,40	34,02

Subst. czynna	Nazwa, postać i dawka leku; Zawartość opakowania	Grupa limitowa	Urz. cena zbytu	Limit finans.
	Farmorubicin PFS, roztwór do wstrzykiwań i infuzji, 2 mg/ml, 1 fiol.a 25 ml, 5909990752515		138,24	145,15
Etoposidum	Etoposid - Ebewe, konc. do sporządzania r-ru do infuzji, 50 mg, 1 fiol. a 2,5 ml, 5909990776016	1016.0, Etoposidum	15,12	8,51
	Etoposid - Ebewe, konc. do sporządzania r-ru do infuzji, 100 mg, 1 fiol. a 5 ml, 5909990776115		21,60	17,01
	Etoposid - Ebewe, konc. do sporządzania r-ru do infuzji, 200 mg, 1 fiol. a 10 ml, 5909990776214		43,20	34,02
	Etoposid - Ebewe, konc. do sporządzania r-ru do infuzji, 400 mg, 1 fiol. a 20 ml, 5909990776313		86,40	68,04
	Etoposid Actavis, konc. do sporządzania r-ru do infuzji, 20 mg/ml, 1 fiol.a 5 ml, 5909991070083		16,20	17,01
Fludarabini phosphas	Fludalym, proszek do sporządzania r-ru do wstrzykiwań i infuzji, 50 mg, 5 fiol., 5909990683567	1017.1, 1017.2 Fludarabium inj., p.o.	406,08	426,38
	Fludara Oral, tabl. powl., 10 mg, 15 tabl., 5909991183318		1247,81	1310,20
	Fludara Oral, tabl. powl., 10 mg, 20 tabl., 5909991183325		1663,74	1746,93
	Fludarabine Teva, konc. do sporządzania r-ru do wstrzykiwań lub infuzji, 25 mg/ml, 1 fiol.a 2 ml, 5909990082377		291,60	306,18
Hydroxycarbamidum	Hydroxycarbamid Teva, kaps., 500 mg, 100 kaps., 5909990836758	1021.0, Hydroxycarbamidum	64,58	67,81
	Hydroxyurea medac, kaps. twarde, 500 mg, 100 kaps., 5909990944927		86,12	67,81
Ifosfamidum	Holoxan, proszek do sporządzenia r-ru do wstrzykiwań, 1 g, 1 fiol., 5909990241118	1023.0, Ifosfamidum	120,42	126,44
	Holoxan, proszek do sporządzenia r-ru do wstrzykiwań, 2 g, 1 fiol., 5909990241217		217,62	228,50
Melphalanum	Alkeran, tabl. powl., 2 mg, 25 tabl., 5909990283514	1098.0, Melphalanum	311,04	326,59
Mercaptopurinum	Mercaptopurinum VIS, tabl., 50 mg, 30 tabl., 5909990186112	1027.0, Mercaptopurinum	21,22	22,28
Methotrexatum	Methotrexat - Ebewe, konc. do sporządzania r-ru do infuzji, 100 mg/ml, 1 fiol.a 50 ml, 5909990333936	1028.2, 1028.3, Methotrexatum inj., p.o.	378,00	396,90
	Methotrexat - Ebewe, tabl., 2,5 mg, 50 tabl., 5909990453726		8,09	8,49
	Methotrexat - Ebewe, tabl., 5 mg, 50 tabl., 5909990453825		16,18	16,99
	Methotrexat - Ebewe, tabl., 10 mg, 50 tabl., 5909990453924		32,36	33,98
	Trexan, tabl., 2,5 mg, 100 tabl., 5909990111619		16,19	16,99
	Trexan, tabl., 10 mg, 100 tabl. (1 poj.), 5909990730346		64,80	67,96
Pegasparag asum	Oncaspar, roztwór do wstrzykiwań i infuzji, 750 j.m./ml, 1 fiol. a 5 ml, 5909990950812	1033.0, Pegasparag asum	5238,00	5499,90
Thiotepa	Tepadina, proszek do sporządzania konc.u r-ru do infuzji, 15 mg, 1 fiol., 5909990893546	1037.0, Thiotepa	577,80	551,12
	Tepadina, proszek do sporządzania konc.u r-ru do infuzji, 100 mg, 1 fiol., 5909990893553		3499,20	3674,16
Tioguaninum	Lanvis, tabl., 40 mg, 25 tabl., 5909990185214	1100.0, Tioguaninum	706,32	741,64
Vinblastini sulfas	Vinblastin-Richter, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania r-ru do wstrzykiwań, 5 mg, 10 fiol.s.subs. (+ rozp.), 5909990117321	1040.0, Vinblastinum	216,00	226,80
Vincristini sulfas	Vincristin-Richter, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania r-ru do wstrzykiwań, 1 mg, 10 fiol.s.subs. (+ rozp.), 5909990117413	1041.0, Vincristinum	259,20	272,16
	Vincristine Teva, roztwór do wstrzykiwań, 1 mg/ml, 1 fiol. a 1 ml, 5909990669493		26,19	27,50
	Vincristine Teva, roztwór do wstrzykiwań, 1 mg/ml, 1 fiol. a 5 ml, 5909990669523		125,71	132,00
Vinoelbinum	Navelbine, konc. do sporządzania r-ru do infuzji, 10 mg/ml, 10 fiol.a 1 ml, 5909990173617	1042.1, Vinoelbinum inj 1042.2, Vinoelbinum p.o.	648,00	612,36
	Navelbine, konc. do sporządzania r-ru do infuzji, 10 mg/ml, 10 fiol.a 5 ml, 5909990173624		2916,00	3061,80
	Navelbine, kaps. miękkie, 20 mg, 1 kaps., 5909990945016		174,59	183,32
	Navelbine, kaps. miękkie, 30 mg, 1 kaps., 5909990945115		261,88	274,97
	Navirel, konc. do sporządzania r-ru do infuzji, 10 mg/ml, 10 fiol.a 1 ml, 5909990573325		745,20	612,36
	Navirel, konc. do sporządzania r-ru do infuzji, 10 mg/ml, 10 fiol.a 5 ml, 5909990573349		1490,40	1564,92
	Neocitec, konc. do sporządzania r-ru do infuzji, 10 mg/ml, 1 fiol.po 1 ml, 5909990668045		64,80	61,24
	Neocitec, konc. do sporządzania r-ru do infuzji, 10 mg/ml, 1 fiol.po 5 ml, 5909990668052		291,60	306,18

## Załącznik 2. Opis kwerend zastosowanych w przeglądzie systematycznym

Lp	Kwerenda	Embase	MEDLINE	Wynik
1	exp Hodgkin disease/	27330	30925	58255
2	((hodgkin and (lymphoma or sclerosis or disease)) or (lymphogranuloma and (maligne or malignum or malignant)) or lymphogranulomatosis or ((lymphogranuloma or lymphogranulomatosis or granulomatosis) and malignant) or morbus hodgkin or (reed and disease and (hodgkin or sternberg)))	39995	64116	104111
3	1 or 2	39995	64116	104111

Lp	Kwerenda	Embase	MEDLINE	Wynik
4	doxorubicin.mp. or exp doxorubicin/	117928	52063	169991
5	exp uterine cervix/	12563	21512	34075
6	((cervix and (ostium or uteri or uterina or uterus or uterine or uterine)) or "labium anterius ostii uteri" or "labium posterius ostii uteri" or uterine cervix factor or (uterus and (cervix or ostium)))	87252	49809	137061
7	5 or 6	87625	49809	137434
8	Bevacizumab or exp bevacizumab/	31741	9228	40969
9	(altuzan or avas in or "nsc 704865" or nsc704865 or bevacizumab)	31767	9314	41081
10	8 or 9	31767	9314	41081
11	7 and 10	440	6	446
12	exp Hodgkin disease/	27330	30925	58255
13	((hodgkin and (lymphoma or sclerosis or disease)) or (lymphogranuloma and (maligne or malignum or malignant)) or lymphogranulomatosis or ((lymphogranuloma or lymphogranulomatosis or granulomatosis) and malignant) or morbus hodgkin or (reed and disease and (hodgkin or sternberg)))	39995	64116	104111
14	12 or 13	39995	64116	104111
15	doxorubicin or exp doxorubicin/	117928	52063	169991
16	("14 hydroxydaunomycin" or "14 hydroxydaunorubicin" or "a.d.mycin" or "adriablastin" or "adriablastina" or "adriablastina r.d." or "adriablastine" or "adriacin" or "adriamicina" or "adriamicine" or "adriamycin" or "adriamycin hydrochloride" or "adriamycin p.f.s." or "adriamycin pfs" or "adriamycin r.d.f." or "adriamycin rd" or "adriamycin rdf" or "adriamycina" or "adriblastin" or "adriblastina" or "adriblastina cs" or "adriblastina pfs" or "adriblastine" or "adrim" or "adrimedac" or "adrubicin" or "amminac" or "caelix" or "caelyx" or "caelyx/doxil" or "carcinocin" or "dexorubicin" or "dox sl" or "doxil" or "doxolem" or "doxor lyo" or "doxorubicin hydrochloride" or "doxorubicin meiji" or "doxorubicin, liposomal" or "doxorubicine" or "doxorubin" or "evacet" or "farmiblastina" or "fi 106" or "fi106" or "ifadox" or "lipodox" or "liposomal doxorubicin" or "myocet" or "nsc 123127" or "nsc123127" or "pegylated liposomal doxorubicin" or "polyethylene glycol-coated liposomal doxorubicin" or "rastocin" or "resmycin" or "rp 25253" or "rp25253" or "rubex" or "rubidox" or "sarcodoxome" or "tic d 99" or "doxorubicin")	119122	53020	172142
17	15 or 16	119122	56155	175277
18	14 and 17	7719	3930	11649
19	exp B cell lymphoma/	22511	38975	61486
20	exp Hodgkin disease/	27330	30925	58255
21	((hodgkin and (lymphoma or sclerosis or disease)) or (lymphogranuloma and (maligne or malignum or malignant)) or lymphogranulomatosis or ((lymphogranuloma or lymphogranulomatosis or granulomatosis) and malignant) or morbus hodgkin or (reed and disease and (hodgkin or sternberg)))	39995	64116	104111
22	20 or 21	39995	64116	104111
23	doxorubicin or exp doxorubicin/	117928	52063	169991
24	("14 hydroxydaunomycin" or "14 hydroxydaunorubicin" or "a.d.mycin" or "adriablastin" or "adriablastina" or "adriablastina r.d." or "adriablastine" or "adriacin" or "adriamicina" or "adriamicine" or "adriamycin" or "adriamycin hydrochloride" or "adriamycin p.f.s." or "adriamycin pfs" or "adriamycin r.d.f." or "adriamycin rd" or "adriamycin rdf" or "adriamycina" or "adriblastin" or "adriblastina" or "adriblastina cs" or "adriblastina pfs" or "adriblastine" or "adrim" or "adrimedac" or "adrubicin" or "amminac" or "caelix" or "caelyx" or "caelyx/doxil" or "carcinocin" or "dexorubicin" or "dox sl" or "doxil" or "doxolem" or "doxor lyo" or "doxorubicin hydrochloride" or "doxorubicin meiji" or "doxorubicin, liposomal" or "doxorubicine" or "doxorubin" or "evacet" or "farmiblastina" or "fi 106" or "fi106" or "ifadox" or "lipodox" or "liposomal doxorubicin" or "myocet" or "nsc 123127" or "nsc123127" or "pegylated liposomal doxorubicin" or "polyethylene glycol-coated liposomal doxorubicin" or "rastocin" or "resmycin" or "rp 25253" or "rp25253" or "rubex" or "rubidox" or "sarcodoxome" or "tic d 99" or "doxorubicin")	119122	53020	172142
25	23 or 24	119122	56155	175277
26	22 and 25	7719	3930	11649
27	exp B cell lymphoma/	22511	38975	61486
28	("b lymphocyte lymphoma" or "B-cell lymphoma" or (lymphoma and (aids-related or b-cell)) or "B cell lymphoma")	44468	49760	94228
29	27 or 28	44468	57515	101983
30	25 and 29	7629	3264	10893
31	26 or 30	13762	6362	20124
32	((Hodgkin disease or ((hodgkin and (lymphoma or sclerosis or disease)) or (lymphogranuloma and	2300	1577	3877

Lp	Kwerenda	Embase	MEDLINE	Wynik
	(maligne or malignant) or lymphogranulomatosis or ((lymphogranuloma or lymphogranulomatosis or granulomatosis) and malignant) or morbus hodgkin or (reed and disease and (hodgkin or sternberg))) and (doxorubicin or doxorubicin or ("14 hydroxydaunomycin" or "14 hydroxydaunorubicin" or "a.d.mycin" or "adriablastin" or "adriablastina" or "adriablastina r.d." or "adriablastine" or "adriacin" or "adriamicina" or "adriamicine" or "adriamycin" or "adriamycin hydrochloride" or "adriamycin p.f.s." or "adriamycin pfs" or "adriamycin r.d.f." or "adriamycin rd" or "adriamycin rdf" or "adriamycina" or "adriblas in" or "adriblastina" or "adriblastina cs" or "adriblastina pfs" or "adriblastine" or "adrim" or "adrimedac" or "adrubicin" or "amminac" or "caelix" or "caelyx" or "caelyx/doxil" or "carcinocin" or "dexorubicin" or "dox sl" or "doxil" or "doxolem" or "doxor lyo" or "doxorubicin hydrochloride" or "doxorubicin meiji" or "doxorubicin, liposomal" or "doxorubicine" or "doxorubin" or "evacet" or "farmiblastina" or "fi 106" or "fi106" or "ifadox" or "lipodox" or "liposomal doxorubicin" or "myocet" or "nsc 123127" or "nsc123127" or "pegylated liposomal doxorubicin" or "polyethylene glycol-coated liposomal doxorubicin" or "rastocin" or "resmycin" or "rp 25253" or "rp25253" or "rubex" or "rubidox" or "sarcodoxome" or "tlc d 99" or "doxorubicin")) or ((doxorubicin or doxorubicin or ("14 hydroxydaunomycin" or "14 hydroxydaunorubicin" or "a.d.mycin" or "adriablastin" or "adriablastina" or "adriablastina r.d." or "adriablastine" or "adriacin" or "adriamicina" or "adriamicine" or "adriamycin" or "adriamycin hydrochloride" or "adriamycin p.f.s." or "adriamycin pfs" or "adriamycin r.d.f." or "adriamycin rd" or "adriamycin rdf" or "adriamycina" or "adriblas in" or "adriblas ina" or "adriblastina cs" or "adriblastina pfs" or "adriblastine" or "adrim" or "adrimedac" or "adrubicin" or "amminac" or "caelix" or "caelyx" or "caelyx/doxil" or "carcinocin" or "dexorubicin" or "dox sl" or "doxil" or "doxolem" or "doxor lyo" or "doxorubicin hydrochloride" or "doxorubicin meiji" or "doxorubicin, liposomal" or "doxorubicine" or "doxorubin" or "evacet" or "farmiblastina" or "fi 106" or "fi106" or "ifadox" or "lipodox" or "liposomal doxorubicin" or "myocet" or "nsc 123127" or "nsc123127" or "pegylated liposomal doxorubicin" or "polyethylene glycol-coated liposomal doxorubicin" or "rastocin" or "resmycin" or "rp 25253" or "rp25253" or "rubex" or "rubidox" or "sarcodoxome" or "tlc d 99" or "doxorubicin")) and (B cell lymphoma or ("b lymphocyte lymphoma" or "B-cell lymphoma" or (lymphoma and (aids-related or b-cell)) or "B cell lymphoma")))) ab,kw,ti.			
33	limit 32 to (conference abstract or conference paper or conference proceeding or "conference review")	641	1577	2218
34	32 not 33	1659	0	1659
35	liposom*	51385	49841	101226
36	pegylat*	14871	9482	24353
37	PEG	33606	25316	58922
38	36 or 37	42884	31129	74013
39	35 and 38	3656	2734	6390
40	25 and 39	1704	1051	2755
41	30 and 40	56	26	82
42	remove duplicates from 41	55	3	58