



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

Oxaliplatinum

w leczeniu raka przełyku (ICD-10: C15)

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

Oxaliplatinum

w leczeniu raka dróg żółciowych (ICD-10: C22-C24)
oraz chłoniaków (ICD-10: C81-C88))

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

nr OT.422.1.4.2024

Data ukończenia: 08.02.2024 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

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

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

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022r., poz.902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233), art. 35 ust. 4a - 4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r., poz. 826 z późn. zm.)¹⁾ i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r., poz. 826 z późn. zm.).

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

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: nie dotyczy

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

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz.902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233) i, art. 35 ust. 4a - 4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r., poz. 826 z późn. zm.)¹⁾ i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r., poz. 826 z późn. zm.).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: nie dotyczy

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

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz.902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233) i, art. 35 ust. 4a - 4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r., poz. 826 z późn. zm.)¹⁾ i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r., poz. 826 z późn. zm.).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: nie dotyczy

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

Zakres wyłączenia jawności: dane osobowe.

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

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

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: osoba fizyczna

Wykaz wybranych skrótów

Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
ChPL	charakterystyka produktu leczniczego
CI	przedział ufności (ang. confidence interval)
DDD	ang. Daily Drug Dose; dzienna dawka terapeutyczna
ICD-10	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych
komunikat/baza SWIAD	<p>prowadzona na podstawie art. 102 ust. 5 pkt 21 i 25 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r., Nr 164, poz. 1027 z późn. zm.) baza danych w formacie szczegółowego komunikatu sprawozdawczego XML dotyczącego świadczeń ambulatoryjnych i szpitalnych, aktualna wersja stanowi załączniki do zarządzenia 128/2021/DI Prezesa NFZ, z dnia 7 lipca 2021 r.</p> <p>https://www.nfz.gov.pl/dla-swadczeniodawcy/sprawozdawczosc-elektroniczna/komunikat-swiad/</p>
Lek	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2019 r., poz. 1905.)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
n	liczba osób, u których wystąpiło dane zdarzenie
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NMA	ang. Network Meta-Analysis; metaanaliza sieciowa
RWD	ang. Real World Data; dane z rzeczywistej praktyki klinicznej
SD	odchylenie standardowe (ang. standard deviation)
SD / ±	ang. standard deviation odchylenie standardowe, klasyczna miara zmienności, obok średniej arytmetycznej
Technologia	technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Spis treści

1. Podstawowe informacje o zleceniu	6
2. Przedmiot i historia zlecenia	7
2.1. Korespondencja w sprawie	7
2.2. Opinia KK w dz. onkologii klinicznej.....	7
2.3. Zakres prac analitycznych zrealizowanych w raporcie	7
3. Problem zdrowotny – rak przełyku [C15].....	8
4. Rekomendacje kliniczne	9
5. Wskazanie dowodów naukowych	15
5.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych	15
5.1.1. Opis badań włączonych do analizy.....	16
5.1.2. Wyniki analizy skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa	17
5.1.2.1. RCT – CheckMate 649	17
5.1.2.2. RCT – REAL3	18
5.1.2.3. RCT – PRODIGE 5/ACCORD 17	20
5.1.2.4. RCT – RATIONALE-306.....	23
5.1.2.5. RCT – Yoon 2015	25
5.1.2.6. O'Connor 2007.....	28
5.1.2.7. Fakhrian 2014	28
5.1.2.8. Qin 2009	30
5.1.3. Podsumowanie materiału klinicznego.....	31
5.1.4. Informacje dodatkowe pochodzące z innych źródeł	32
6. Rzeczywista praktyka leczenia	33
6.1. Metodologia badania rzeczywistej praktyki klinicznej	33
6.2. Liczebność populacji	33
6.3. Wykorzystanie chemioterapii i programów lekowych.....	35
7. Wpływ na obciążenie budżetu płatnika publicznego	40
7.1. Założenia.....	40
7.1.1. Populacja	40
7.1.2. Koszty	41
7.2. Wyniki analizy wpływu na budżet.....	42
8. Ponowienie oceny dla wskazań C22-C24 oraz C81-C88.....	43
8.1. Problem decyzyjny dla wskazań C22-C24 oraz C81-C88	43
8.2. Wcześniejsze oceny AOTMiT	43
8.3. Rekomendacje kliniczne	46
8.4. Wskazanie nowych dowodów naukowych	50
8.5. Aktualny stan finansowania.....	55
9. Źródła.....	57

10. Załączniki	61
10.1. Wykaz leków zawierających ocenianą substancję czynną finansowanych ze środków publicznych w ramach ocenianego wskazania	61
10.2. Strategia wyszukiwania publikacji	62
10.2.1. Rak przełyku	62
10.2.2. Rak dróg żółciowych C22-C24	62
10.2.3. Chłoniaki	63
10.3. Szczegółowe wyniki analizy wpływu na budżet	67
10.3.1. Populacja	67
10.3.2. Koszty	67

1. Podstawowe informacje o zleceniu

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

17.01.2024 r.
PLR2.4506.1.2024.PT

Pełna nazwa świadczenia opieki zdrowotnej (z pisma zlecającego):

Rozszerzenie zakresu kodów ICD-10 uwzględnionych w obecnie obowiązującym załączniku oksaliplatyny w chemioterapii o kody C.15.

Typ zlecenia: art. 31 n pkt 5 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej (Dz. U. z 2022 r. poz. 2561, z późn. zm.)
– realizacja innych zadań zleconych przez ministra właściwego do spraw zdrowia

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

Oceniana technologia medyczna i podmiot odpowiedzialny:

Nazwa	Postać	Moc	Podmiot Odpowiedzialny	Czy refund.?
OKSALIPLATYNA (do podania dożylnego)				
OXALIPLATIN KABI	koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji	5 mg/ml	Fresenius Kabi Polska sp. z o.o.	TAK
OXALIPLATIN-EBEWE	koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji	5 mg/ml	Ebewe Pharma Ges.M.B.H Nfg. Kg	NIE
OXALIPLATINUM ACCORD	koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji	5 mg/ml	Accord Healthcare Polska sp. z o.o.	TAK

2. Przedmiot i historia zlecenia

2.1. Korespondencja w sprawie

Pismem z dnia 10 stycznia 2024 r. zmodyfikowanym dnia 17 stycznia 2024 r., znak PLR2.4506.1.2024.PT Minister Zdrowia na podstawie art. 31n pkt 5 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych Dz.U. z 2022 r. poz. 2561, z późn. zm.) oraz art. 40 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r. poz. 826, z późn. zm.), w związku z art. 31s ust. 6 pkt 5 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2022 r. poz. 2561, z późn. zm.) zlecił

- przygotowanie materiałów analitycznych, zgodnych z wytycznymi HTA, dotyczących rozszerzenia zakresu kodów ICD-10 uwzględnionych w obecnie obowiązującym załączniku C.46.b. OXALIPLATINUM o kody C.15

oraz na ich podstawie

- wydanie opinii Rady Przejrzystości w przedmiotowym zakresie.

Zwrócono uwagę na odniesienie się

- do zmian populacji pacjentów leczonych oksaliplatiną,
- jak również zmian obciążenia budżetu płatnika publicznego

w związku z przedmiotowym rozszerzeniem zakresu wskazań refundacyjnych oksaliplatyny finansowanej w ramach katalogu chemioterapii.

Zgodnie z propozycją oksaliplatyna na podstawie załącznika C.46 będzie dostępna w leczeniu nowotworów:

- przelyku (C15),
- dróg żółciowych (C22-C24),
- chłoniaków (C81-C88).

2.2. Opinia KK w dz. onkologii klinicznej

Opinia Konsultanta (prof. Maciej Krzakowski): *stosowanie oksaliplatyny podczas chemioterapii z wykorzystaniem schematów CAPOX lub FOLFOX u chorych na nowotwory przelyku i połączenia przelykowo-żołądkowego jest naukowo uzasadnione. Zakres kodów dla oksaliplatyny w klasyfikacji ICD-10 powinien zostać powiększony o C15 ze wszystkimi rozszerzeniami.*

2.3. Zakres prac analitycznych zrealizowanych w raporcie

Niniejszy raport zawiera analizę:

- wytycznych praktyki klinicznej;
- dowodów naukowych z najwyższego stopnia wiarygodności na potrzeby oceny skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej technologii medycznej;
- baz sprawozdawczo-rozliczeniowych NFZ celem określenia aktualnego postępowania, wielkości populacji docelowej oraz zmian wydatków;
- w zakresie cyklicznej oceny w przedmiocie dalszego finansowania we wskazaniach C22-C24, C81-C88.

3. Problem zdrowotny – rak przełyku [C15]

Płaskonabłonkowy rak przełyku (ang. (o)esophageal squamous cell carcinoma, ESCC/OSCC) jest nowotworem złośliwym wywodzącym się z komórek nabłonkowych, które wyściełają przełyk. Czynniki ryzyka zachorowania na raka płaskonabłonkowego przełyku to picie alkoholu, palenie tytoniu, spożywanie gorących posiłków i niski status społeczno-ekonomiczny.

Stany przedrakowe:

- >8-krotne zwiększenie ryzyka raka płaskonabłonkowego przełyku
 - oparzenie przełyku substancjami żrącymi,
 - zespół Howela-Evansa (hiperkeratoza dłoniowo-podeszwowa i rak przełyku),
 - zespół Plummera i Vinsona (niedokrwistość z niedoboru żelaza z towarzyszącą dysfagią z powodu skurczu przełyku w okolicy zapierściennej);
- achalazja zwiększa ryzyko ~30-krotnie.

Rozpoznanie ustala się na podstawie badania endoskopowego i oceny histologicznej wycinków pobranych ze zmiany. Do ustalenia sposobu leczenia konieczne jest określenie stopnia zaawansowania choroby, w czym pomocna jest:

- EUS (ocena głębokości naciekania w ścianie przełyku),
- bronchoskopia (ustalenie obecności naciekania tchawicy lub oskrzeli)
- TK lub PET-TK (ocena miejscowego zaawansowania i przerzutów wg klasyfikacji TNM).

W większości przypadków choroba zostaje rozpoznana już w stadium zaawansowanym, dlatego czas przeżycia wynosi zwykle jedynie kilka miesięcy, a średni odsetek 5-letnich przeżyć – 5–10%. Do możliwych powikłań należą: przetoka do dróg oddechowych, objawiająca się kaszlem z obfitym odkrztuszaniem ropnej (lub pokarmowej) treści i gorączką; zapalenie płuc (wskutek zalegania treści pokarmowej w drogach oddechowych).

[OT.4231.60.2021¹]

¹ Wniosek o objęcie refundacją leku Opdivo (niwolumab) w ramach programu lekowego „Leczenie nieoperacyjnego, nawrotowego lub przerzutowego raka płaskonabłonkowego przełyku (ICD-10 C15)”

https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2021/167/AWA/167_AWA_4231.60.2021_Opdivo_BIP_REOPTR.pdf

4. Rekomendacje kliniczne

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 16.01.2023 r. Poszukiwano najnowszych wytycznych polskich, europejskich, amerykańskich i międzynarodowych odnoszących się do terapii pacjentów z: nowotworem złośliwym przełyku.

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- American Society of Clinical Oncology (ASCO), <https://www.asco.org>,
- European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC), <https://www.eortc.org/guidelines/>
- European Society for Medical Oncology (ESMO), <https://www.esmo.org>,
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN), <https://www.nccn.org>,
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE), <https://www.nice.org.uk/>;
- Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK), <https://ptok.pl/>,
- Society for Immunotherapy of Cancer (SITC), <https://www.sitcancer.org/>.

Ponadto, dokonano przeszukania bazy MEDLINE (przez Pubmed), wyszukiwarki internetowej, a także sprawdzano referencje w odnalezionych publikacjach.

Odnaleziono 5 rekomendacji klinicznych:

- amerykańskie NCCN 2023, ASCO 2023 i ASCO 2020,
- europejskie ESMO 2022
- brytyjskie NICE 2023.

Wszystkie spośród odnalezionych wytycznych, wskazują na zasadność stosowania chemioterapii lub chemioradioterapii w określonych przypadkach leczenia raka przełyku. W wytycznych NCCN **schemat oparty na fluorouracylu w skojarzeniu z oksaliplatyną** jest preferowany w leczeniu przedoperacyjnym oraz chemioradioterapii (CRT) ostatecznej (ang. definitive). W tym wskazaniu, autorzy podają również inne rekomendowane schematy, nie zawierające jednak oksaliplatyny jako składowej. **Oksaliplatyna** jest preferowana w stosunku do cisplatyny ze względu na mniejszą toksyczność w schematach wskazanych jako preferowane w leczeniu pierwszej linii gruczolakoraków (AC) oraz raków płaskonabłonkowych (SCC) przełyku.

Wytyczne ESMO wskazują, że przedoperacyjna CRT lub przed- i okołoperacyjna chemioterapia (ChT) może być zalecana jako standard postępowania w miejscowo zaawansowanym AC przełyku i połączenia przełykowo-żołądkowego (EGJ). W leczeniu pierwszej linii zaleca się **schematy ChT oparte na związkach platyny i fluoropirymidyny jako standardowe leczenie** zaawansowanego nieleczzonego SCC przełyku.

W ramach dokumentu NICE wskazano, by rozważyć radioterapię (samodzielną lub w połączeniu z chemioterapią) u pacjentów z gruczolakorakiem przełyku T1b z wysokim ryzykiem progresji nowotworu, oraz u pacjentów, którzy nie kwalifikują się do usunięcia przełyku. W zaleceniach nie podano rekomendowanych schematów leczenia ChT.

W wytycznych ASCO 2023 autorzy zalecają stosowanie **niwolumabu lub pembrolizumabu w skojarzeniu z fluoropirymidyną i platyną** w grupie pacjentów z AC HER2-ujemnym przełyku lub EGJ. Z kolei w wytycznych ASCO z 2020 roku, Panel Ekspertów uznał docetaksel, **oksaliplatynę**, leukoworynę i fluorouracyl (FLOT) za standardowe postępowanie w chemioterapii okołoperacyjnej w gruczolakoraku przełyku. Jeśli schemat FLOT jest niedostępny, Panel sugeruje cisplatynę i fluorouracyl lub podobny schemat oparty na **platynie**.

Tabela 1. Przegląd interwencji rekomendowanych w wytycznych klinicznych dot. raka przełyku

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
NCCN 2023 (USA)	<p><u>Zasady terapii systemowej – nowotwór przełyku</u></p> <p><u>Chemioradioterapia przedoperacyjna</u></p> <p>Preferowane schematy:</p> <ul style="list-style-type: none"> • paklitaksel i karboplatyna (kat. 1), • fluorouracyl i oksaliplatyna (kat. 1). <p>Inne rekomendowane schematy:</p> <ul style="list-style-type: none"> • fluorouracyl i cisplatyna (kat. 1), • irynotekan i cisplatyna (kat. 2b), • paklitaksel i fluoropirymidyna (fluorouracyl lub kapecytabina) (kat. 2b). <p><u>Chemioradioterapia ostateczna (ang. <i>definitive chemoradiation</i>)</u></p> <p>Preferowane schematy:</p> <ul style="list-style-type: none"> • paklitaksel i karboplatyna, • fluorouracyl i oksaliplatyna (kat. 1). <p>Inne rekomendowane schematy:</p> <ul style="list-style-type: none"> • fluorouracyl i cisplatyna (kat. 1), • cisplatyna i docetaksel lub paklitaksel, • irynotekan i cisplatyna (kat. 2b), • paklitaksel i fluoropirymidyna (fluorouracyl lub kapecytabina) (kat. 2b). <p>Autorzy oparli swoje rekomendacje na wynikach wielośrodkowego randomizowanego badania III fazy CROSS, największego badania tego typu. Badanie wykazało, że przedoperacyjna CRT paklitakselem i karboplatyną znacząco poprawiła ogólne przeżycie (OS) i przeżycie wolne od choroby (DFS) w porównaniu z samym zabiegiem chirurgicznym u pacjentów z rakiem resekcijnym (T2–T3, N0–1, M0) przełyku lub EGJ (n=366; 75% pacjentów z gruczolakorakiem, a 23% z SCC). Mediana OS wyniosła 49 miesięcy w ramieniu przedoperacyjnej chemioradioterapii (n=178) w porównaniu z 24 miesiącami w ramieniu samej operacji (n=188; współczynnik ryzyka [HR] 0,657; 95% CI 0,495–0,871; p=0,003). Odsetek resekcji R0 był również wyższy w ramieniu przedoperacyjnej chemioradioterapii w porównaniu z ramieniem samej operacji (92% vs. 69%; p<0,001). Odsetki 1-, 2-, 3- i 5-letniego OS wyniosły odpowiednio 82%, 67%, 58% i 47% w ramieniu przedoperacyjnej chemioradioterapii w porównaniu do 70%, 50%, 44% i 34 %, odpowiednio, w ramieniu samej operacji. Chociaż odsetek pCR był wyższy u pacjentów z SCC niż u pacjentów z gruczolakorakiem (49% vs. 23%; p=0,008), podtyp histologiczny nie był czynnikiem prognostycznym przeżycia. Po minimalnej obserwacji wynoszącej 24 miesiące ogólna częstość nawrotów wynosiła 35% w grupie otrzymującej przedoperacyjną chemioradioterapię w porównaniu z 58% w grupie poddanej wyłącznie zabiegowi chirurgicznemu.</p> <p>Biorąc pod uwagę skuteczność i bezpieczeństwo paklitakselu i karboplatyny jako schematu przedoperacyjnej chemioradioterapii, jak opisano w badaniu CROSS, panel NCCN zaleca również ten schemat jako preferowaną opcję ostatecznej chemioradioterapii. W retrospektywnym porównaniu (Ruppert 2010), ostateczna chemioradioterapia paklitakselem i karboplatyną skutkowała lepszym OS, przeżyciem specyficznym dla choroby, kontrolą lokoregionalną i leczeniem paliatywnym u pacjentów z nieoperacyjnym rakiem przełyku w porównaniu z cisplatyną i irynotekaniem. Schemat FOLFOX, jak również połączenie fluorouracylu i cisplatyny również zyskały potwierdzenie w badaniach klinicznych jako skuteczne schematy ostatecznej chemioradioterapii.</p> <p>Terapia ogólnoustrojowa nieoperacyjnej choroby miejscowo zaawansowanej, nawracającej lub z przerzutami (w przypadku braku wskazań do terapii miejscowej).</p> <p><u>Gruczolakoraki (ang. <i>adenocarcinoma, AC</i>)</u></p> <p>Leczenie pierwszej linii:</p> <ul style="list-style-type: none"> • oksalipiatyna jest preferowana w stosunku do cisplatyny ze względu na mniejszą toksyczność. <p>Preferowane schematy:</p> <p>nadekspresja HER2 dodatnia</p> <ul style="list-style-type: none"> • fluoropirymidyna (fluorouracyl lub kapecytabina) oraz oksaliplatyna i trastuzumab, • fluoropirymidyna (fluorouracyl lub kapecytabina) i oksaliplatyna oraz trastuzumab i pembrolizumab, • fluoropirymidyna (fluorouracyl lub kapecytabina) oraz cisplatyna i trastuzumab (kat. 1) • fluoropirymidyna (fluorouracyl lub kapecytabina) i cisplatyna oraz trastuzumab i pembrolizumab. <p>nadekspresja HER2 ujemna</p> <ul style="list-style-type: none"> • fluoropirymidyna (fluorouracyl lub kapecytabina), oksaliplatyna i niwolumab (kat. 1 dla PD-L1 CPS ≥ 5; kat. 2B dla PD-L1 CPS < 5), • fluoropirymidyna (fluorouracyl lub kapecytabina), oksaliplatyna i pembrolizumab (kat. 2A dla PD-L1 CPS ≥ 10; kat. 2B dla PD-L1 CPS < 10), • fluoropirymidyna (fluorouracyl lub kapecytabina) i oksaliplatyna,

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<ul style="list-style-type: none"> • fluoropirymidyna (fluorouracyl lub kapecytabina), cisplatyna i pembrolizumab (kat. 1 dla PD-L1 CPS \geq 10; kat. 2B dla PD-L1 CPS < 10), • fluoropirymidyna (fluorouracyl lub kapecytabina) i cisplatyna. <p>Inne rekomendowane schematy:</p> <ul style="list-style-type: none"> • fluorouracyl i irynotekan, • paklitaksel z lub bez karboplatyny lub cisplatyny, • docetaksel z lub bez cisplatyny, • fluoropirymidyna (fluorouracyl lub kapecytabina), • docetaksel, cisplatyna lub oksaliplatyna i fluorouracyl. <p>Leczenie drugiej lub kolejnej linii: (w zależności od wcześniejszej terapii i PS [ang. <i>performance status</i>])</p> <p>Preferowane schematy:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ramucyrumab i paklitaksel (kat. 1 dla gruczolaka EGJ [połączenie przełykowo-żołądkowe]; kat. 2A dla gruczolaka przełyku), • fam-trastuzumab deruxtecan-nxki w dodatniej nadekspresji HER2, • docetaksel (kat. 1), • paklitaksel (kat. 1), • irynotekan (kat. 1), • fluorouracyl i irynotekan, triflurydyna i tipiracyl jako leczenie trzeciej lub kolejnej linii gruczolaka EGJ (kat. 1). <p><u>Rak płaskonabłonkowy (ang. <i>squamous cell carcinoma, SCC</i>)</u></p> <p>Leczenie pierwszej linii:</p> <ul style="list-style-type: none"> • oksalipiatyna jest preferowana w stosunku do cisplatyny ze względu na mniejszą toksyczność. <p>Preferowane schematy:</p> <ul style="list-style-type: none"> • fluoropirymidyna (fluorouracyl lub kapecytabina), oksaliplatyna i niwolumab, • fluoropirymidyna (fluorouracyl lub kapecytabina), oksaliplatyna i pembrolizumab (kat. 2A dla PD-L1 CPS \geq 10; kat. 2B dla PD-L1 CPS < 10), • fluoropirymidyna (fluorouracyl lub kapecytabina) i oksaliplatyna, • fluoropirymidyna (fluorouracyl lub kapecytabina), cisplatyna i niwolumab, • fluoropirymidyna (fluorouracyl lub kapecytabina), cisplatyna i pembrolizumab (kat. 1 dla PD-L1 CPS \geq 10; kat. 2B dla PD-L1 CPS < 10), • fluoropirymidyna (fluorouracyl lub kapecytabina) i cisplatyna, • niwolumab i ipilimumab. <p>Inne rekomendowane schematy:</p> <ul style="list-style-type: none"> • fluorouracyl i irynotekan, • paklitaksel z karboplatyną lub cisplatyną lub bez, • docetaksel z cisplatyną lub bez, • fluoropirymidyna (fluorouracyl lub kapecytabina), • docetaksel, cisplatyna lub oksaliplatyna i fluorouracyl. <p>Leczenie drugiej lub kolejnej linii: (w zależności od wcześniejszej terapii i PS)</p> <p>Preferowane schematy:</p> <ul style="list-style-type: none"> • niwolumab (kat. 1), • pembrolizumab dla guzów z poziomami ekspresji PD-L1 według CPS \geq10 (kat. 1), • docetaksel (kat. 1), • paklitaksel (kat. 1), • irynotekan (kat. 1), • fluorouracyl i irynotekan. <p>Dawkowanie: <u>Chemioradiacja przedoperacyjna</u></p> <p>Paklitaksel i karboplatyna</p> <ul style="list-style-type: none"> • Paklitaksel 50 mg/m² i.v. w dniu 1 • Karboplatyna AUC2 i.v. w dniu 1 <p>Co tydzień przez 5 tygodni.</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>Inne zalecane schematy</p> <p>Paklitaksel i fluoropirymidyna</p> <ul style="list-style-type: none"> • Paklitaksel 45–50 mg/m² p.c. i.v. w dniu 1 co tydzień • Fluorouracyl 300 mg/m² i.v. ciągła infuzja codziennie w dniach 1–5 <p>Co tydzień przez 5 tygodni</p> <ul style="list-style-type: none"> • Paklitaksel 45–50 mg/m² p.c. i.v. w dniu 1 • Kapecytabina 625-825 mg/m² p.c. p.o. dwa razy dziennie w dniach 1-5 <p>Co tydzień przez 5 tygodni</p> <p>Fluorouracyl i cisplatyna</p> <ul style="list-style-type: none"> • Cisplatyna 75–100 mg/m² i.v. w dniach 1. i 29 • Fluorouracyl 750–1000 mg/m² i.v. ciągła infuzja przez 24 godziny na dobę w dniach 1–4 i 29–32 <p>Cykl 35-dniowy.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Cisplatyna 15 mg/m² i.v. codziennie w dniach 1–5 • Fluorouracyl 800 mg/m² i.v. ciągły wlew przez 24 godziny na dobę w dniach 1–5 <p>Co 21 dni przez 2 cykle.</p> <p><u>Chemioradioterapia ostateczna (niechirurgiczna)</u></p> <p>Preferowane schematy</p> <p>Paklitaksel i karboplatyna</p> <ul style="list-style-type: none"> • Paklitaksel 50 mg/m² i.v. w dniu 1 • Karboplatyna AUC2 i.v. w dniu 1 <p>Co tydzień przez 5 tygodni</p> <p>Inne zalecane schematy:</p> <p>Taksan i cisplatyna</p> <ul style="list-style-type: none"> • Paklitaksel 60 mg/m² i.v. w dniach 1, 8, 15 i 22 • Cisplatyna 75 mg/m² i.v. w dniu 1 <p>Podawany na 1 cykl.</p> <p>Paklitaksel i fluoropirymidyna</p> <ul style="list-style-type: none"> • Paklitaksel 45–50 mg/m² p.c. i.v. w dniu 1 co tydzień • Fluorouracyl 300 mg/m² i.v. ciągła infuzja codziennie w dniach 1–5 <p>Co tydzień przez 5 tygodni</p> <p>Leczenie pierwszej linii:</p> <p>Paklitaksel z karboplatyną lub cisplatyną lub bez</p> <ul style="list-style-type: none"> • Paklitaksel 200 mg/m² i.v. w dniu 1 • Karboplatyna AUC 5 i.v. w dniu 1 <p>Cyklicznie co 21 dni.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Paklitaksel 135-200 mg/m² i.v. w dniu 1 • Cisplatyna 75 mg/m² i.v. w dniu 1 <p>Cyklicznie co 21 dni.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Paklitaksel 90 mg/m² i.v. w dniu 1 • Cisplatyna 50 mg/m² i.v. w dniu 1 <p>Cyklicznie co 14 dni.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Paklitaksel 135-250 mg/m² i.v. w dniu 1 <p>Cyklicznie co 21 dni.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Paklitaksel 80 mg/m² i.v. tyg <p>Cyklicznie co 28 dni.</p> <p><i>O ile nie wskazano inaczej, wszystkie zalecenia mają kategorię 2A.</i></p> <p><i>Siła i jakość zaleceń:</i></p> <p><i>1 – rekomendacja oparta o dowody wysokiej jakości, pełny konsensus co do słuszności interwencji</i></p> <p><i>2A – rekomendacja oparta o dowody niższej jakości, pełny konsensus co do słuszności interwencji</i></p> <p><i>2B – rekomendacja oparta o dowody niższej jakości, wypracowano konsensus co do słuszności interwencji</i></p> <p><i>3 – rekomendacja oparta o dowody każdej jakości, brak konsensusu co do słuszności interwencji</i></p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<p>ESMO 2022 (Europa)</p>	<p><u>Przed- i okołoperacyjna chemioterapia (ChT) lub chemioradioterapia (CRT)</u></p> <p>Przed- i okołoperacyjną ChT lub CRT należy rozważyć u wszystkich chorych z miejscowo zaawansowanym rakiem resekcyjnym [I, A].</p> <p>Miejscowo zaawansowany SCC przełyku należy leczyć za pomocą CRT, po której przeprowadzana jest operacja [I, A] lub ostateczna CRT prowadzona pod ścisłym nadzorem i z operacją ratunkową w przypadku miejscowego utrzymywania się lub progresji guza [II, B]. Przedoperacyjna CRT lub <u>przed- i okołoperacyjna ChT może być zalecana jako standard postępowania w miejscowo zaawansowanym AC przełyku i EGJ [I, A].</u></p> <p>Leczenie definitywną CRT zaleca się pacjentom z nieoperacyjnym i miejscowo zaawansowanym SCC lub AC przełyku, lub pacjentom, którzy nie mogą lub nie chcą poddać się operacji [I, A]. Jak wskazali autorzy wytycznych, w ostatnich latach cotygodniowe podania karboplatyny+paklitakselu stosowane w schemacie CROSS zostały połączone z radioterapią jako leczenie ostateczne. Chociaż ten schemat nie był bezpośrednio porównywany z cisplatiną+5-FU w randomizowanym badaniu III fazy, jest powszechnie stosowany ze względu na korzystny profil toksyczności. Retrospektywne badania porównawcze wykazały równoważną skuteczność różnych schematów leczenia.</p> <p>Leczenie pierwszego rzutu zaawansowanego SCC przełyku:</p> <ul style="list-style-type: none"> ChT pierwszej linii z platyną i fluoropirymidyną jest zalecana jako standardowe leczenie zaawansowanego nieleczzonego SCC przełyku [II, A]. Zmniejszona dawka oksaliplatin-y-kapcytabiny stanowi alternatywną opcję dla pacjentów, którzy nie kwalifikują się do pełnej dawki ChT [I, A]. Pembrolizumab jest zalecany w zaawansowanym, nieleczonym SCC przełyku. Największą korzyść obserwuje się u pacjentów z PD-L1 CPS 10 [I, A]. Nivolumab jest zalecany u chorych z guzami wykazującymi ekspresję PD-L1 z TPS 1% [I, A]. Można podać nivolumab-ipilimumab, jednak należy wziąć pod uwagę niższy odsetek odpowiedzi radiologicznych i zwiększone ryzyko wczesnej progresji i zgonu u pacjentów leczonych bez ChT [I, B]. <p>Drużga i kolejne linie leczenia zaawansowanego SCC przełyku:</p> <ul style="list-style-type: none"> Nivolumab jest zalecany w przypadku SCC przełyku leczonego wcześniej platyną-fluoropirymidyną [I, A]. Po zatwierdzeniu pembrolizumab może być opcją dla pacjentów z wcześniej leczonym SCC, którzy nie otrzymywali ICI (ang. <i>immune checkpoint inhibitors</i>) pierwszego rzutu i mają PD-L1 CPS 10 [I, A; Zatwierdzony przez FDA, nie zatwierdzony przez EMA]. ChT z taksanem lub irynotekanem można rozważyć u sprawnych pacjentów, którzy byli wcześniej leczeni platyną-fluoropirymidyną i/lub nivolumabem lub pembrolizumabem [II, B]. <p><i>Siła zaleceń:</i></p> <p><i>I – Dowody z co najmniej jednego dużego randomizowanego, kontrolowanego badania o dobrej jakości metodologicznej (niski potencjał błędów systematycznych) lub metaanalizy dobrze przeprowadzonych randomizowanych badań bez heterogeniczności;</i></p> <p><i>II – Małe randomizowane badania lub duże randomizowane badania z podejrzeniem błędów systematycznych (niższa jakość metodologiczna) lub metaanalizy takich badań lub badań wykazujących heterogeniczność;</i></p> <p><i>Jakość dowodów:</i></p> <p><i>A – Silne dowody na skuteczność z istotną korzyścią kliniczną, zdecydowanie zalecane</i></p> <p><i>B – Silne lub umiarkowane dowody na skuteczność, ale z ograniczoną korzyścią kliniczną, ogólnie zalecane</i></p>
<p>NICE 2023 (UK)</p>	<p><u>Niechirurgiczne leczenie gruczolakoraka przełyku T1b</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Należy rozważyć radioterapię (samodzielnie lub w połączeniu z chemioterapią) u osób z gruczolakorakiem przełyku T1b z wysokim ryzykiem progresji nowotworu (np. niekompletna resekcja endoskopowa lub dowód naciekania naczyń limfatycznych lub głębokiego naciekania podśluzówkowego [ponad 500 mikronów] w badaniu histologicznym próbek po resekcji endoskopowej), oraz u pacjentów, którzy nie kwalifikują się do usunięcia przełyku. <p><i>Siła i jakość dowodów: brak informacji</i></p>
<p>ASCO 2023 (USA)</p>	<p><u>Gruczolakorak HER2-ujemny przełyku lub EGJ</u></p> <p>Jako terapię pierwszej linii zaleca się nivolumab (dla pacjentów z PD-L1 CPS ≥ 5) lub pembrolizumab (dla PD-L1 CPS ≥ 10), w skojarzeniu z fluoropirymidyną i platyną (jakość dowodów: umiarkowana; siła zalecenia: silna).</p> <p><i>Jakość dowodów:</i></p> <p><i>umiarkowane – umiarkowana pewność oszacowania efektu: rzeczywisty efekt prawdopodobnie będzie zbliżony do szacunkowego, jednak istnieje możliwość, że jest zasadniczo inny.</i></p> <p><i>Siła zalecenia:</i></p> <p><i>Silne – W zaleceniach dotyczących interwencji, pożądane efekty interwencji przeważają nad skutkami niepożądanymi. Wszystkie lub prawie wszystkie poinformowane (ang. informed) osoby dokonałyby zalecanego wyboru za lub przeciw interwencji.</i></p>
<p>ASCO 2020 (USA)</p>	<p><u>Miejscowo zaawansowany gruczolakorak przełyku</u></p> <p>Pacjentom z miejscowo zaawansowanym gruczolakorakiem przełyku należy zaproponować chemioradioterapię przedoperacyjną lub chemioterapię okołoperacyjną (jakość dowodów: umiarkowana; siła zalecenia: silna).</p> <p>Uwaga: Panel Ekspertów uznał docetaksel, oksaliplatinę, leukoworynę i fluorouracyl (FLOT) za standardowe postępowanie w chemioterapii okołoperacyjnej w gruczolakoraku przełyku. Schemat FLOT obejmuje</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>4 przedoperacyjne i 4 pooperacyjne 2-tygodniowe cykle 50 mg/m² docetakselu, 85 mg/m² oksaliplatyny, 200 mg/m² leukoworyny i 2600 mg/m² fluorouracylu w 24-godzinnym wlewie w dniu 1. Jeśli schemat FLOT jest niedostępny lub niewykonalny, Panel sugeruje cisplatynę i fluorouracyl (2 3-tygodniowe cykle cisplatyny [80 mg/m² dożylnie w dniu 1] i fluorouracylu [1 g/m² dziennie dożylnie w dniach 1–4]) lub podobny schemat oparty na platynie.</p> <p><u>Okolooperacyjna ChT a przedoperacyjna ChT w raku płaskonabłonkowym.</u></p> <p>Wśród dowodów, autorzy powołali się na badanie RCT III fazy obejmujące 343 pacjentów z rakiem płaskonabłonkowym. Porównano okolooperacyjną ChT z przedoperacyjną ChT. Obie grupy otrzymały 2 cykle przedoperacyjne cisplatyny+paklitakselu oraz miały wykonaną resekcję przełyku w zależności od lokalizacji guza, podczas gdy okolooperacyjna grupa otrzymała również 2 dodatkowe cykle pooperacyjnej ChT. Odsetek przeżycia wolnego od nawrotów był istotnie wyższy w grupie z dodatkową okolooperacyjną ChT (HR [współczynnik ryzyka] 0,62; 95% CI, 0,49 do 0,73), podobnie jak przeżycie całkowite (HR, 0,79; 95% CI, 0,59 do 0,95). Autorzy nie zgłosili istotnego wzrostu efektów toksycznych po dodaniu pooperacyjnej CT do przedoperacyjnej CT.</p> <p><i>Jakość dowodów:</i></p> <p><i>umiarkowane – umiarkowana pewność oszacowania efektu: rzeczywisty efekt prawdopodobnie będzie zbliżony do oszacowanego jednak istnieje możliwość, że jest zasadniczo inny.</i></p> <p><i>Siła zalecenia:</i></p> <p><i>Silne – W zaleceniach dotyczących interwencji, pożądane efekty interwencji przeważają nad skutkami niepożądanymi. Wszystkie lub prawie wszystkie poinformowane (ang. informed) osoby dokonałyby zalecanego wyboru za lub przeciw interwencji.</i></p>

ASCO – American Society of Clinical Oncology, **NCCN** – National Comprehensive Cancer Network, **p.o.** – doustnie, **p.c.** – przezskórnice, **i.v.** – dożylnie, **ChT** – chemioterapia, **CRT** – chemioradioterapia, **PD-L1** – zaprogramowany ligand śmierci 1 (ang. programmed death ligand 1), **CPS** – połączony wynik dodatni (ang. combined positive score), **HER2** – receptor ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu 2 (ang. human epidermal growth factor receptor 2), **EGJ** – połączenie przełykowo-żołądkowe (ang. esophagogastric junction), **PS** – ang. performance status, **AC** – gruczolakorak (ang. adenocarcinoma), **SCC** – rak płaskonabłonkowy (ang. squamous cell carcinoma), **ICI** – ang. immune checkpoint inhibitors, **FDA** – Food and Drug Administration, **EMA** – European Medical Agency, **NICE** – National Institute for Health and Care Excellence, **ESMO** – European Society for Medical Oncology, **HR** – współczynnik ryzyka (ang. hazard ratio), **DFS** – przeżycie wolne od choroby (ang. disease-free survival)

5. Wskazanie dowodów naukowych

5.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych

Dokonano przeglądu w celu odnalezienia dowodów naukowych dotyczących skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania oksaliplatin w ocenianym wskazaniu pozarejestrycyjnym. Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 16.01.2024 r. w bazie medycznej Medline (via PubMed) i The Cochrane Library. Zastosowaną strategię wyszukiwania przedstawiono w Załączniku 10.2.

Poniżej przedstawiono kryteria włączenia badań do analizy:

Populacja:

- pacjenci z nowotworem złośliwym przełyku rozumianym jako zmiana ograniczona wyłącznie do przełyku, przez co nie uwzględnia się dowodów z populacji mieszanej obejmującej zmiany w obrębie połączenia żołądkowo-przełykowego i/lub żołądka, z wyjątkiem sytuacji, w której w artykule lub materiałach dodatkowych zamieszczono informację z podgrupy pacjentów z rakiem ograniczonym do przełyku

Interwencja:

- oksaliplatina niezależnie od schematu

Komparator:

- bez ograniczeń.

Punkty końcowe:

- właściwe do oceny skuteczności i bezpieczeństwa stosowania ocenianej interwencji w analizowanej populacji pacjentów.

Typ badań:

- przeglądy systematyczne (z/bez metaanalizy),
- eksperymentalne badania kliniczne fazy III z randomizacją lub bez randomizacji,
- badania obserwacyjne (prospektywne lub retrospektywne),
- ≥ 40 pacjentów otrzymujących ocenianą interwencję.

Inne:

- publikacje dostępne w języku angielskim lub polskim,
- pełne teksty publikacji.
- Wykluczano doniesienia konferencyjne i rekordy, dla których nie było dostępnego abstraktu.

5.1.1. Opis badań włączonych do analizy

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono publikacje z badań klinicznych, w których oksaliplatyna była składową grup interwencyjnych i/lub kontrolnych. W związku z powyższym można uznać, że schematy chemioterapii zawierające oksaliplatynę jako składową stanowią praktykę leczenia nowotworów przełyku w różnych ośrodkach terapeutycznych. W analizie skuteczności uwzględniono:

- randomizowane badania kliniczne
 - **CheckMate 649**, wieloośrodkowe, otwarte, przeprowadzone w 175 szpitalach i ośrodkach onkologicznych. Miało na celu ocenę terapii opartej na inhibitorach PD-L1 (niwolumab) w leczeniu wcześniej nieleczonego zaawansowanego raka żołądka, połączenia żołądkowo-przełykowego lub gruczolakoraka przełyku, w skojarzeniu z chemioterapią (XELOX lub FOLFOX) w porównaniu z grupami otrzymującymi samą chemioterapię.
 - **REAL3**, otwarte, wieloośrodkowe, przeprowadzone w 63 ośrodkach (ośrodkach referencyjnych trzeciego stopnia, szpitalach klinicznych i okręgowych szpitalach ogólnych) w Wielkiej Brytanii. Porównano bezpieczeństwo, odpowiedź na leczenie i wyniki przeżycia pomiędzy standardową chemioterapią EOC (epirubicyna, oksalipłatyna, kapecytabina) i zmodyfikowaną EOC w skojarzeniu z panitumumabem (mEOC+P).
 - **PRODIGE 5/ACCORD 17**, wieloośrodkowe, otwarte badanie fazy 2/3 w grupach równoległych z udziałem pacjentów w wieku 18 lat i starszych, w 24 ośrodkach we Francji. Badanie miało na celu ocenę skuteczności i bezpieczeństwa schematu leczenia FOLFOX w porównaniu z fluorouracylem i cisplatyną w ramach chemioradioterapii u pacjentów z rakiem przełyku.
 - **RATIONALE-306**, podwójnie zaślepienie, kontrolowane placebo, badanie fazy 3 w grupach równoległych, przeprowadzonym w 162 ośrodkach w Azji, Europie, Oceanii i Ameryce Północnej. Celem badania była ocena tyselezumabu w skojarzeniu z chemioterapią w porównaniu z placebo w skojarzeniu z chemioterapią (fluoropirymidyna + związek platyny) jako leczenie pierwszego rzutu w przypadku zaawansowanego lub przerzutowego raka płaskonabłonkowego przełyku.
 - **Yoon 2015**, celem badania była ocena skuteczności i bezpieczeństwa chemioradioterapii z lub bez chemioterapii indukcyjnej (ICT) S1 i oksalipłaty w leczeniu raka przełyku.
- inne badania
 - **O'Connor 2007**, badanie retrospektywne, celem była ocena skuteczności skojarzenia oksalipłaty, 5-fluorouracylu i leukoworyny z jednoczesną radioterapią w leczeniu miejscowo zaawansowanego raka przełyku (LAEC).
 - **Qin 2009**, celem badania była ocena skuteczności, skutków ubocznych skojarzonej terapii oksalipłatyną i kapecytabiną u pacjentów z przerzutowym rakiem płaskonabłonkowym przełyku (ESCC).
 - **Fakhrian 2014**, badanie retrospektywne, jednoośrodkowe, celem było porównanie wyników dwóch schematów neoadjuwantowej radiochemioterapii (N-RCT, cisplatyna vs oksalipłatyna) w leczeniu miejscowo zaawansowanego ESCC podawanych równolegle.

5.1.2. Wyniki analizy skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa

5.1.2.1. RCT – CheckMate 649

Metodyka: Badanie miało na celu ocenę terapii opartej na inhibitorach PD-L1 w leczeniu wcześniej nieleczonego zaawansowanego raka żołądka, połączenia żołądkowo-przełykowego lub gruczolakoraka przełyku, wyniki opracowano dla grup otrzymujących niwolumab w skojarzeniu z chemioterapią w porównaniu z grupami otrzymującymi samą chemioterapię.

Badanie było wielośrodkowe, randomizowane, otwarte, fazy III, przeprowadzone w 175 szpitalach i ośrodkach onkologicznych w 29 krajach w Azji, Australii, Europie (3 ośrodki z Polski), Ameryce Północnej i Ameryce Południowej. Do badania kwalifikowano pacjentów:

- w wieku 18 lat lub starsi,
- z wcześniej nieleczonym, nieoperacyjnym, zaawansowanym lub z przerzutami rakiem żołądka, połączenia żołądkowo-przełykowego lub gruczolakorakiem przełyku, niezależnie od ekspresji PD-L1.
- Inne kluczowe kryteria włączenia to choroba mierzalna (co najmniej jedna zmiana) lub możliwa do oceny zgodnie z kryteriami oceny odpowiedzi w guzach litych (RECIST), wersja 1.1; Stan ECOG równy 0 lub 1, odpowiednia funkcja narządów. Do badania kwalifikowali się pacjenci, którzy przebyli wcześniej chemioterapię uzupełniającą lub neoadjuwantową, radioterapię lub chemioradioterapię (podawaną co najmniej 6 miesięcy przed randomizacją).

Kryteriami wyłączenia były:

- znany status HER2-dodatni, nieleczone przerzuty do OUN, neuropatia obwodowa (wyższa niż stopień 1),
- aktywna, znana lub podejrzewana choroba autoimmunologiczna,
- pozytywny wynik testu na obecność wirusa zapalenia wątroby typu B lub C i znana historia dodatniego wyniku testu na obecność wirusa HIV lub AIDS.

Pacjenci zostali losowo przydzieleni do grup otrzymujących:

- niwolumab w skojarzeniu z chemioterapią XELOX [kapecytabina i oksaliplatina];
- niwolumab w skojarzeniu z chemioterapią FOLFOX [leukoworyna, fluorouracyl i oksaliplatina];
- niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem,

w stosunku 1:1:1 po dodaniu grupy niwolumab w skojarzeniu z chemioterapią, a później w stosunku 1:1 po zamknięciu rekrutacji do grupy niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem.

Badanie miało charakter otwarty, więc badacze nie byli zamaskowani co do przydziału leczenia.

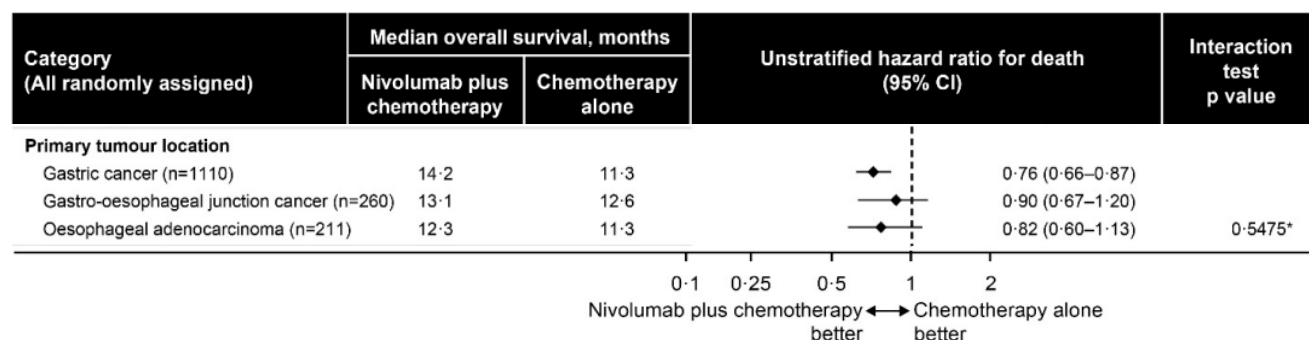
Wyniki: 1581 pacjentów zostało jednocześnie losowo przydzielonych do grupy otrzymującej niwolumab w skojarzeniu z chemioterapią (n=789 [50%]) lub samą chemioterapię (n=792 [50%]); 1549 pacjentów otrzymało jedną lub więcej dawek przypisanego leczenia: niwolumab w skojarzeniu z chemioterapią (782 pacjentów) lub samą chemioterapię (767 pacjentów).

Mediana czasu obserwacji dla OS (czas od jednoczesnego losowego przydzielenia ostatniego pacjenta do ostatniej znanej daty przeżycia lub śmierci) wyniosła 13,1 miesiąca (IQR 6,7–19,1) w grupie niwolumab w skojarzeniu z chemioterapią oraz 11,1 miesiąca (IQR 5,8–16,1). W grupie otrzymującej samą chemioterapię. 698 pacjentów przerwało leczenie niwolumabem w skojarzeniu z chemioterapią, a 728 pacjentów przerwało leczenie samą chemioterapią; najczęstszą przyczyną przerwania leczenia w obu grupach była progresja choroby (515 [66%] pacjentów w NIV + CTH i 528 [69%] pacjentów CTH).

Wszystkie wyniki skuteczności były raportowane w publikacji łącznie dla wszystkich lokalizacji nowotworu. W związku z tym postanowiono przedstawić jedyny wynik dotyczący bezpośrednio ocenianego problemu zdrowotnego, który dotyczy oceny przeżycia całkowitego w podziale na lokalizację pierwotną.

Jeżeli chodzi o czas trwania leczenia w całkowitej populacji badania chemioterapia była stosowana przez medianę 4,9 (IQR: 2,5; 8,4) mies., schemat XELOX przez medianę 4,9 (2,6; 9,1) mies., a schemat FOLFOX przez medianę 4,8 (2,4; 8,2) mies. Oksaliplatina była składową schematów, z powodu której najczęściej dochodziło do zmniejszenia dawki lub ominięcia dawki w trakcie stosowania schematu (40% wśród pacjentów stosujących XELOX oraz 45% wśród pacjentów stosujących FOLFOX).

Gruczolakorak przełyku dotyczył 103 (13%) pacjentów grupy NIV+CTH oraz 108 (14%) pacjentów grupy CTH.



Rysunek 1. Wynik dla pierwszorzędnego punktu końcowego (OS – przeżycie całkowite) w podgrupach ze względu na lokalizację pierwotną guza [CheckMate 649]

Powyższy wynik wskazuje, że choć ogólnie lokalizacja pierwotna guza nie ma istotnego statystycznie znaczenia dla wyników osiąganych przez populację ogólną badania ($p = 0,5475$), to skuteczność leczenia była różna. Wyniki w populacji pacjentów z rakiem żołądka wskazywały na istotną statystycznie przewagę terapii skojarzonej NIV+CTH, nie osiągnięto istotności statystycznej dla wyników porównań między ramionami kontrolnymi w grupach pacjentów z rakiem połączenia żołądkowo-przełykowego oraz gruczolakorakiem przełyku. Analizowaną grupę pacjentów właściwą do oceny skuteczności leczenia raka przełyku stanowiło 211 pacjentów. W ramieniu kontrolnym chemioterapii opartej o fluoropirymidynę z oksaliplatiną osiągnięto medianę OS wynoszącą 11,3 mies., z kolei w ramieniu niwolumabu z chemioterapią osiągnięto 12,3 mies. (1 mies. różnicy). Porównanie wyników wykazało $HR = 0,82$ (95% CI: 0,60; 1,13), co należy interpretować jako nieistotne statystycznie zmniejszenie ryzyka względnego zgonu w grupie NIV+CTH w odniesieniu do CTH.

W populacji ogólnej najczęstszymi działaniami niepożądanymi związanymi z leczeniem były nudności, biegunka i neuropatia obwodowa w obu grupach. Zdarzenia stopnia 3–4 wystąpiły u 462 (59%) z 782 pacjentów w grupie otrzymującej niwolumab w skojarzeniu z chemioterapią i u 341 (44%) z 767 pacjentów w grupie otrzymującej samą chemioterapię, zdarzenia dowolnego stopnia prowadzące do zaprzestania leczenia zgłoszono u 284 (36%) pacjentów w grupie otrzymującej niwolumab w skojarzeniu z chemioterapią i u 181 (24%) pacjentów w grupie otrzymującej samą chemioterapię. Poważne zdarzenia niepożądane dowolnego stopnia związane z leczeniem zgłoszono u 172 (22%) z 782 pacjentów otrzymujących niwolumab w skojarzeniu z chemioterapią i u 93 (12%) z 767 pacjentów otrzymujących chemioterapię. Odnotowano łącznie 16 (2%) zgonów w grupie otrzymującej niwolumab w skojarzeniu z chemioterapią i cztery (1%) zgony w grupie otrzymującej samą chemioterapię, zgonów które uznano za związane z leczeniem.

Wnioski autorów: Wnioski autorów dotyczą populacji całkowitej. W publikacji nie odniesiono się do wyników w podgrupach, nieistotnej statystycznie przewadze niwolumabu.

5.1.2.2. RCT – REAL3

Metodyka: otwarte, wieloośrodkowe, randomizowane badanie kontrolowane fazy 3, przeprowadzone w 63 uczestniczących ośrodkach (ośrodkach referencyjnych trzeciego stopnia, szpitalach klinicznych i okręgowych szpitalach ogólnych) w Wielkiej Brytanii. Porównano bezpieczeństwo, odpowiedź na leczenie i wyniki przeżycia pomiędzy standardową EOC i zmodyfikowaną EOC w skojarzeniu z panitumumabem (mEOC+P).

Do badania kwalifikowano pacjentów:

- potwierdzony histologicznie, nieleczony, nieoperacyjny gruczolakorak przełyku, rak połączenia żołądkowo-przełykowego lub żołądka,
- rak z przerzutami lub miejscowo zaawansowany,
- pacjenci w wieku co najmniej 18 lat,
- choroba mierzalną w badaniu CT lub MRI,
- Inne kryteria kwalifikacyjne obejmowały stan sprawności WHO wynoszący 0–2 oraz odpowiednią czynność serca, nerek, wątroby i szpiku kostnego.

Kryteria wykluczenia obejmowały:

- wcześniejszą chemioterapią (w tym uzupełniającą),
- wcześniejszą terapię anty-EGFR,
- stwierdzone przerzuty do mózgu
- klinicznie istotną chorobę serca lub inną istotną chorobę współistniejącą.

Rekrutacja w dużej mierze poprzedzała rutynowe badanie HER-2 w przypadku gruczolaka przełyku w związku z czym status HER-2 nie miał wpływu na kwalifikowalność.

Pacjenci zostali losowo w stosunku 1:1 przydzieleni do grup otrzymujących:

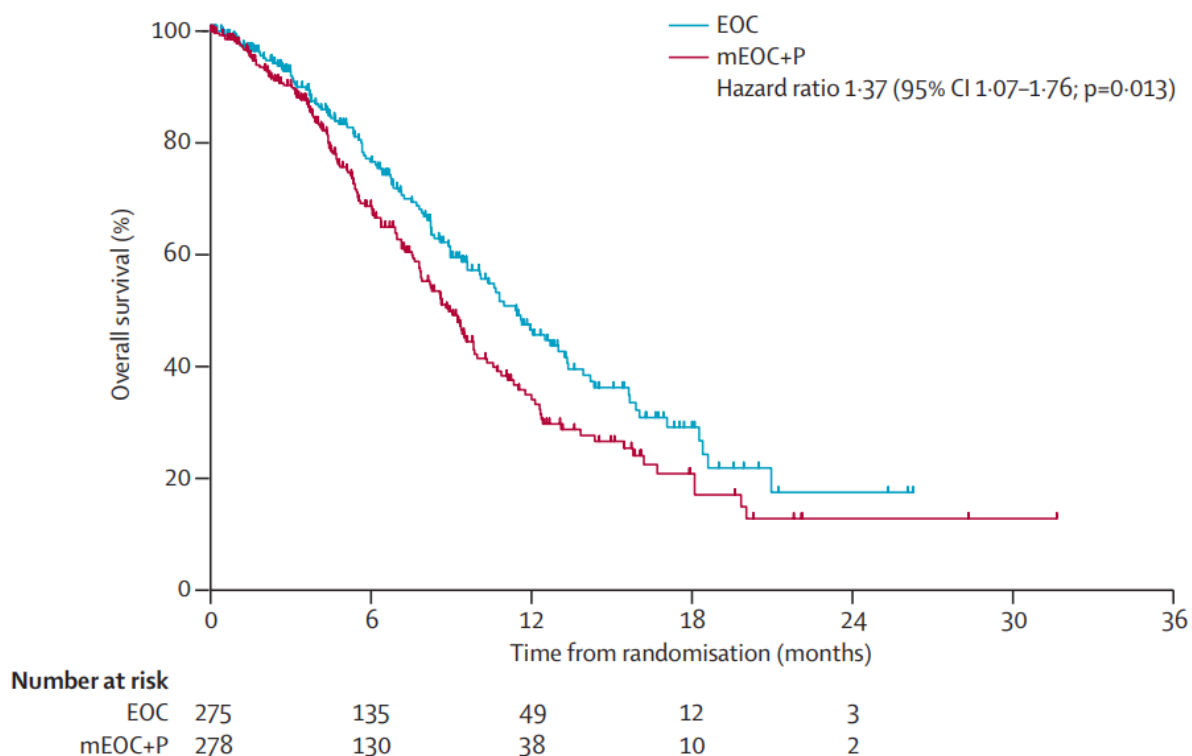
- standardowy schemat EOC
(epirubicyna 50 mg/m² dzień 1, oksaliplatylna 130 mg/m² dzień 1, kapecytabina 1250 mg/m² dni 1-21);
- zmodyfikowany EOC w skojarzeniu z panitumumabem
(mEOC+P; epirubicyna 50 mg/m² dzień 1, oksaliplatylna 100 mg/m² dzień 1, kapecytabina 1000 mg/m² dni 1-21, panitumumab 9 mg/kg dni 1-21).

Badanie miało charakter otwarty, bez maskowania pacjentów i personelu badawczego w zakresie przydziału leczenia. Pacjenci otrzymywali maksymalnie osiem cykli leczenia.

Wyniki: do badania włączono 575 pacjentów, z czego trzech zostało wycofanych z powodu niespełnienia kryteriów kwalifikacyjnych. Ponadto 19 pacjentów losowo przydzielonych podczas badania I fazy w celu ustalenia dawki wyłączono z analizy ITT. Do populacji ITT III fazy, włączono 553 kwalifikujących się pacjentów, co stanowi 76% planowanej liczby pacjentów na koniec leczenia. U 494 (89%) pacjentów wystąpiły przerzuty.

Mediana czasu obserwacji u pacjentów, którzy żyli w momencie analizy, wyniosła 4,6 miesiąca (IQR 1,8–10,1) w grupie EOC i 5,3 miesiąca (2,6–9,5) w grupie mEOC+P.

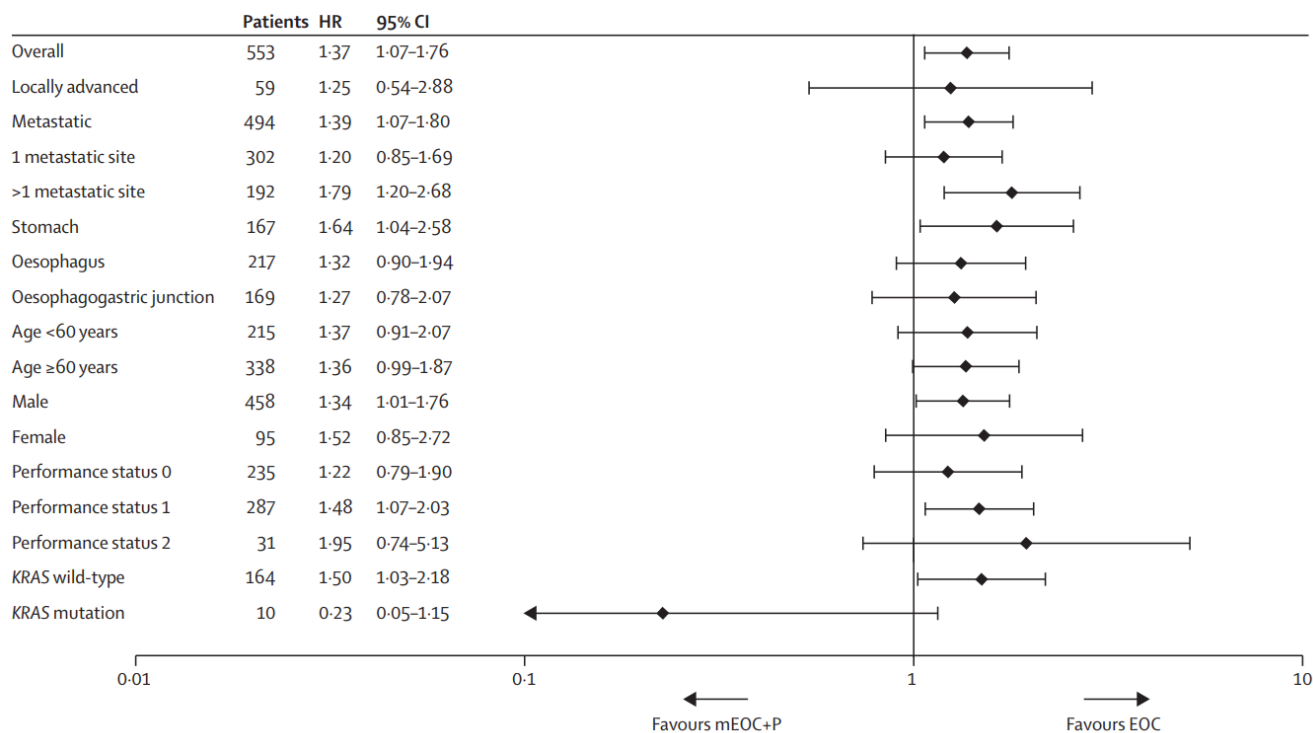
Based on 251 events (EOC 110, mEOC+P 141) at the time of reporting, median overall survival was lower in the mEOC+P than in the EOC (HR 1.37, 95% CI 1.07–1.76, p=0.013). Median overall survival was 8.8 months (95% CI 7.7–9.8) in the mEOC+P compared with 11.3 months (9.6–13.0) in the EOC.



Rysunek 2. Całkowite przeżycie w populacji ITT według grup leczenia [REAL3]

Cenzurowano pacjentów w dalszym ciągu leczonych w momencie zamknięcia badania i zmiany leczenia
EOC – epirubicyna, oksaliplatylna i kapecytabina; **mEOC+P** – zmodyfikowany EOC plus panitumumab

Ze względu na fakt, że wyniki skuteczności były raportowane w publikacji łącznie dla wszystkich lokalizacji nowotworu. W związku z tym postanowiono przedstawić wynik dotyczący bezpośrednio ocenianego problemu zdrowotnego, który dotyczy oceny przeżycia całkowitego w podziale na lokalizację pierwotną.



Rysunek 3. Forest plot dla HR przeżycia całkowitego w podziale na charakterystykę pacjentów [REAL3]

W populacji ogólnej badania gruczolakorak przełyku dotyczył 217 z 553 pacjentów. Wykazano nieistotnie statystyczny wynik porównania EOC względem mEOC+P HR 1,32 (95% CI: 0,90; 1,94). W związku z powyższym schemat oparty o antracyklinę w skojarzeniu z oksaliplatyną wykazał nieznacznie wyższą skuteczność w porównaniu do schematu uwzględniającego dodatek panitumumabu.

Wnioski autorów: w opinii autorów wyniki nie sugerują roli panitumumabu u niewyselekcjonowanych molekularnie pacjentów z gruczolakorakiem przełyku. Ustalenia te potwierdzają negatywne wyniki dwóch innych badań fazy 3 oceniających terapie anti-EGFR w tej chorobie (EXPAND15 i COG30). Szlak EGFR nie stanowi dobrego celu terapeutycznego u niewyselekcjonowanych pacjentów z gruczolakorakiem przełyku.

5.1.2.3. RCT – PRODIGE 5/ACCORD 17

Conroy 2014, Bascoul-Mollevi 2017

Metodyka: Badanie miało na celu ocenę skuteczności i bezpieczeństwa schematu leczenia FOLFOX (fluorouracyl z leukoworyną i oksaliplatyną) w porównaniu z fluorouracylem i cisplatyną w ramach chemioradioterapii u pacjentów ze zlokalizowanym rakiem przełyku. Badanie PRODIGE 5/ACCORD 17 było wielośrodkowym, randomizowanym, otwartym badaniem fazy 2/3 w grupach równoległych z udziałem pacjentów

- w wieku 18 lat i starszych,
- zarejestrowanych w 24 ośrodkach we Francji w okresie od 15 października 2004 r. do 25 sierpnia 2011 r.,
- z potwierdzonym rakiem przełyku w stopniu I–IVA (gruczolakorak, płaskonabłonkowy lub gruczolakorak),
- status ECOG 0–2,
- wystarczająca podaż kalorii,
- odpowiednia czynność hematologiczna, nerek i wątroby,
- kwalifikacja do definitywnej chemioradioterapii.

Wszyscy pacjenci zostali zakwalifikowani do jednoczesnej chemioradioterapii, a następnie samej chemioterapii, przy czym pierwsza frakcja radioterapii i pierwszy cykl chemioterapii rozpoczynały się tego samego dnia. Schemat radioterapii był taki sam w obu grupach leczenia. Pacjenci zostali losowo przydzieleni (1:1)

- do grupy otrzymującej sześć cykli co 2 tygodnie (trzy jednoczesne z radioterapią) **oksaliplatinu** w dawce 85 mg/m² pc., **leukoworony** 200 mg/m² pc., **fluorouracylu** w bolusie 400 mg/m² pc. i fluorouracylu we wlewie 1600 mg/m² pc. (FOLFOX) przez 46 godzin
- lub cztery cykle co 4 tygodnie (dwa towarzyszące radioterapii) **fluorouracylu** 1000 mg/m² na dobę przez 4 dni i **cisplatinu** 75 mg/m² w dniu 1.

Pierwszorzędownym punktem końcowym było przeżycie wolne od progresji choroby. Drugorzędowymi punktami końcowymi były przeżycie całkowite, całkowita odpowiedź endoskopowa, czas do niepowodzenia leczenia, występowanie toksyczności 3. lub 4. stopnia oraz jakość życia w obu grupach leczenia oceniano za pomocą podstawowego kwestionariusza jakości życia Europejskiej Organizacji Badań i Leczenia Raka (QLQ-C30) oraz kwestionariusza specyficznego dla przełyku (QLQ-OES18)

Analizę danych przeprowadzono głównie na podstawie zamiaru leczenia (analiza ITT). Wszystkich pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę chemioterapii, jedną frakcję radioterapii lub jedno i drugie, uznano za kwalifikujących się do oceny pod kątem bezpieczeństwa (analiza bezpieczeństwa).

Wyniki: 267 pacjentów zostało losowo przydzielonych do dwóch grup terapeutycznych: 134 uczestników przydzielono do grupy FOLFOX oraz 133 do grupy fluorouracylu i cisplatinu, ostatecznie 131 pacjentów w grupie FOLFOX i 128 pacjentów w grupie fluorouracylu i cisplatinu faktycznie otrzymało badane leki. Mediana czasu obserwacji wyniosła 25,3 miesiące (IQR 15,9; 36,4).

Przeżycie wolne od progresji (PFS, ang. progression-free survival)

Mediana czasu PFS wyniosła

- 9,7 miesiąca (95% CI: 8,1; 14,5) w grupie FOLFOX
- 9,4 miesiąca (95% CI: 8,1; 10,6) w grupie fluorouracylu i cisplatinu
(HR=0,93; 95% CI: 0,70; 1,24; p=0,64).

Nie było różnicy w PFS po 3 latach (18,2% [95% CI: 10,6; 27,4] w grupie FOLFOX vs 17,4% [95% CI: 9,9; 26,8] w grupie otrzymującej fluorouracyl i grupa cisplatinu).

Przeżycie całkowite (OS, ang. overall survival)

Mediana OS była podobna w obu grupach:

- w grupie FOLFOX wyniosła 20,2 miesiąca (95% CI: 14,7; 25,6)
- 17,5 miesiąca (95% CI: 13,9; 19,4) w grupie fluorouracylu i cisplatinu
(HR=0,94; 95% CI: 0,68; 1,29; p=0,70).

OS po 3 latach wyniosło

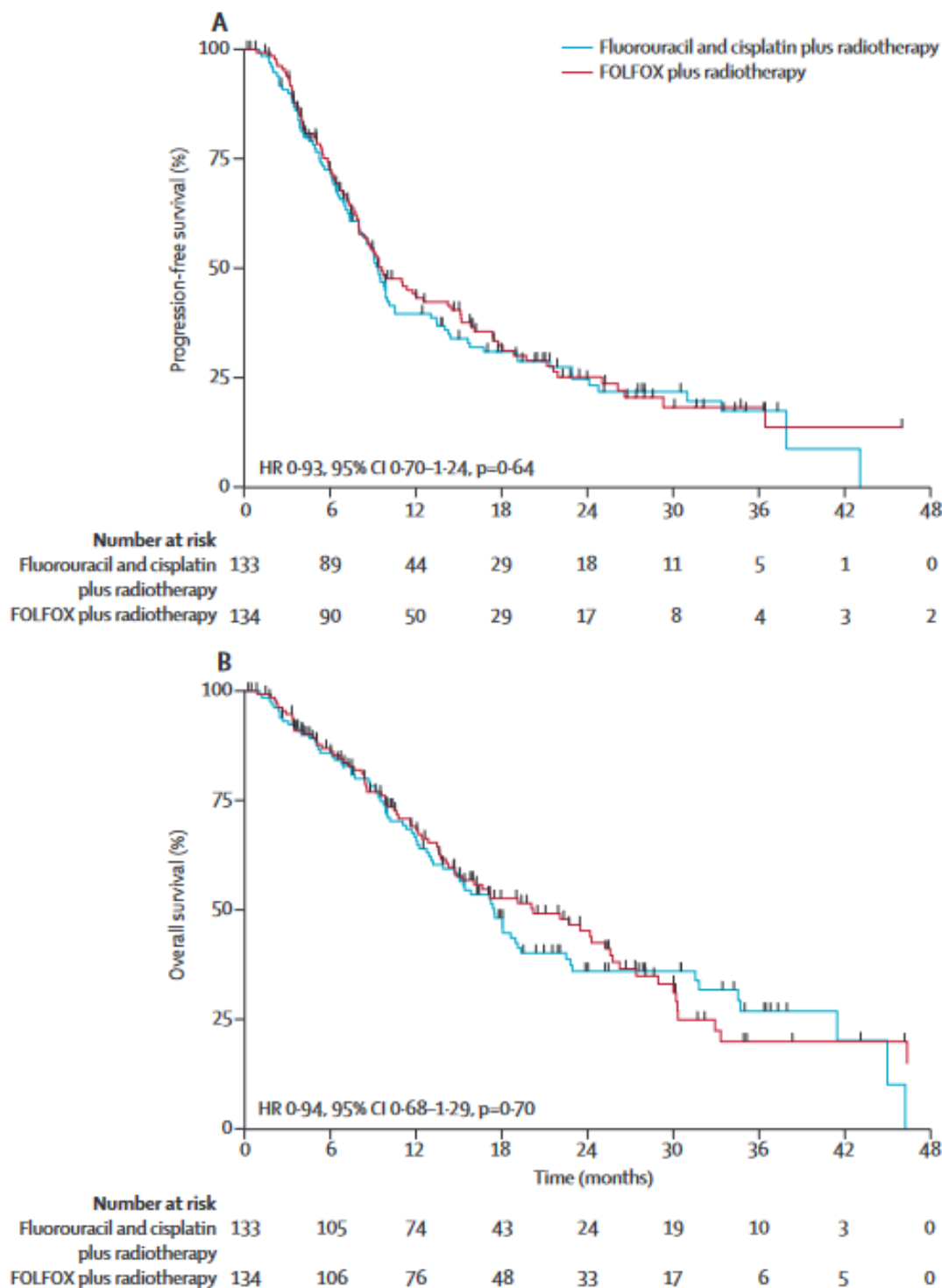
- 19,9% (95% CI: 10,8; 31,0) w grupie FOLFOX
- 26,9% (95% CI: 16,9; 37,8) w grupie fluorouracyl-cisplatinu.

Po wykluczeniu pacjentów z chorobą przerzutową mediana OS wyniosła

- 23,5 miesiące (95% CI: 14,3; 27,4) w grupie FOLFOX
- 17,4 miesiące (95% CI: 13,1; 19,4) w grupie kontrolnej.

Eksploracyjna analiza czynników predykcyjnych nie wykazała żadnego istotnego wpływu na PFS lub OS pomiędzy grupami leczenia.

Na rycinie poniżej przedstawiono krzywe Kaplana-Meiera dla (A) PFS i (B) OS.



Rysunek 4. Krzywe Kaplana-Meiera dla (A) przeżycia wolnego od progresji i (B) przeżycia całkowitego [PRODIGE 5/ACCORD 17]

FOLFOX - fluorouracyl, leukoworyna i oksaliplatinum. HR - współczynnik ryzyka

Czas do niepowodzenia leczenia (TTF, ang. time to treatment failure)

TTF w grupie FOLFOX wyniósł 8,0 miesięcy (95% CI: 6,0; 9,5), a w grupie fluorouracylu i cisplatin 8,3 miesiąca (95% CI: 6,6; 9,8) (HR=1,0; 95% CI: 0,8; 1,3; p=0,98).

Całkowita odpowiedź endoskopowa (ECR, ang. endoscopic complete response)

Oceniany przez badacza odsetek pacjentów, którzy osiągnęli ogólną i całkowitą odpowiedź nowotworu w okresie leczenia, był podobny w obu grupach. ECR w 15. tygodniu badania (zniknięcie guza pierwotnego, bez zwężenia, owrzodzenia lub pączkowania, a także bez nowych zmian lub miejscowej progresji w tomografii komputerowej)

uzyskano u 47 ze 114 (41%) pacjentów w grupie FOLFOX w porównaniu do 43 ze 110 (39%) pacjentów w grupie fluorouracylu i cisplatyny.

Jakość życia związaną ze stanem zdrowia (HRQOL, ang. health related quality of life)

Wyjściowe wyniki HRQOL nie wykazały statystycznych różnic pomiędzy ramionami leczenia. Podczas obserwacji wyniki HRQOL nie wykazały istotnych różnic pomiędzy schematami chemioterapii. Liniowy model mieszany wykazał efekt interakcji pomiędzy leczeniem a czasem w przypadku dysfagii ($p=0,017$) z większym zmniejszeniem dysfagii w grupie otrzymującej fluorouracyl i cisplatinę. Czas do ostatecznej analizy nie wykazał znaczących różnic w globalnym HRQOL, domenach funkcjonalnych lub głównych objawach. Jednakże czas do ostatecznego pogorszenia był znacząco dłuższy w przypadku grupy otrzymującej fluorouracyl i cisplatinę w porównaniu z grupą FOLFOX z powodu utraty apetytu ($p=0,002$), bólu QLQ-OES-18 ($p=0,008$), trudności w połykaniu śliny ($p=0,011$) i problemów z mówieniem. ($p=0,020$).

Bezpieczeństwo

Wystąpiło siedem zgonów związanych z leczeniem: jeden (1%) ze 131 pacjentów w grupie FOLFOX (z powodu zapalenia płuc i odżywienia w kontekście postępującej choroby) i sześciu (5%) ze 128 pacjentów w grupie fluorouracylu i cisplatyny (pięć pacjentów z powodu posocznicy neutropenicznej i niedokrwienia serca), ale różnica między grupami nie była istotna ($p=0,066$).

Nie odnotowano znaczących różnic w częstości występowania najczęstszych zdarzeń niepożądanych 3. lub 4. stopnia pomiędzy leczonymi grupami.

Spśród zdarzeń niepożądanych dowolnego stopnia, które wystąpiły u 5% lub więcej pacjentów, parestezje (61 [47%] zdarzeń u 131 pacjentów w grupie FOLFOX w porównaniu z trzema [2%] u 128 pacjentów w grupie cisplatyny-fluorouracylu, $p<0,0001$), neuropatia czuciowa (24 [18%] vs jeden [1%], $p<0,0001$), wzrost stężenia aminotransferazy asparaginianowej (14 [11%] vs dwa [2%], $p=0,002$) i wzrost stężenia aminotransferazy alaninowej (11 [8%] vs dwa [2%], $p=0,012$) występował częściej w grupie FOLFOX, natomiast wzrost stężenia kreatyniny w surowicy (cztery [3%] vs 15 [12%], $p=0,007$), zapalenie błon śluzowych (35 [27%] vs 41 [32%], $p=0,011$) i łysienie (dwa [2%] vs 12 [9%], $p=0,005$) występowały częściej w grupie fluorouracylu i cisplatyny.

Wnioski autorów: Chemioradioterapia FOLFOX nie zwiększa czasu przeżycia wolnego od progresji w porównaniu z chemioradioterapią fluorouracylem i cisplatiną,

5.1.2.4. RCT – RATIONALE-306

Xu 2023

Metodyka: Celem badania była ocena tyslelizumabu w skojarzeniu z chemioterapią w porównaniu z placebo w skojarzeniu z chemioterapią jako leczenie pierwszego rzutu w przypadku zaawansowanego lub przerzutowego raka płaskonabłonkowego przełyku. Badanie RATIONALE-306 było randomizowanym, podwójnie zaślepionym, kontrolowanym placebo, badaniem fazy 3 w grupach równoległych, przeprowadzonym w 162 ośrodkach medycznych w Azji, Europie, Oceanii i Ameryce Północnej w okresie od 12 grudnia 2018 r. do 24 listopada 2020 r. Do badania włączano pacjentów

- w wieku ≥ 18 lat
- z nieoperacyjnym, miejscowo zaawansowanym, nawrotowym lub przerzutowym rakiem płaskonabłonkowym przełyku (niezależnie od ekspresji PD-L1),
- stanem sprawności ECOG 0–1
- chorobą mierzalną lub możliwą do oceny według kryteriów oceny odpowiedzi w RECIST (wersja 1.1).

Pacjentów przydzielano losowo (1:1) do grupy otrzymującej

- tyslelizumab w dawce 200 mg dożylnie co 3 tygodnie w dniu 1.
- lub
- placebo dożylnie co 3 tygodnie w dniu 1.

Z wybranym przez badacza dubletem chemioterapii, składającym się

- o ze środka platynowego (cisplatyna 60–80 mg/m² dożylnie w pierwszym dniu lub oksaliplatyna 130 mg/m² dożylnie w pierwszym dniu)
- o fluoropirymidyn (fluorouracyl [750–800 mg/m² dożylnie w pierwszych dniach 1–5] lub kapecytabina [1000 mg/m² doustnie dwa razy dziennie w dniach 1–14])
- o lub paklitaksel (175 mg/m² dożylnie w 1. Dniu).

Pierwszorzędowym punktem końcowym było przeżycie całkowite. Drugorzędowymi punktami końcowymi były m.in.: przeżycie wolne od progresji, współczynnik odpowiedzi ogólnej, bezpieczeństwo (występowanie i dotkliwość zdarzeń niepożądanych).

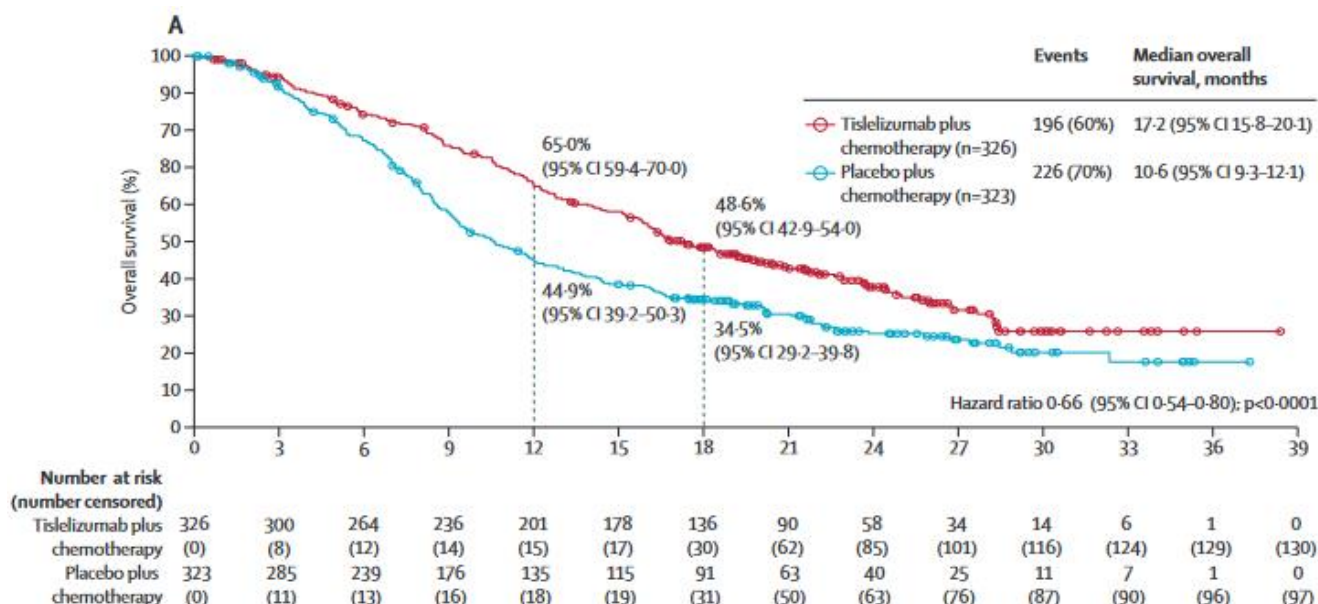
Analizę skuteczności przeprowadzono w populacji zgodnie z zamiarem leczenia (ITT), a bezpieczeństwo oceniano u wszystkich pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę badanego leku.

Wyniki: Badaniu przesiewowemu poddano 869 pacjentów, z których 649 przydzielono losowo do grupy otrzymującej tyslelizumab w skojarzeniu z chemioterapią (n=326) lub placebo w skojarzeniu z chemioterapią (n=323). Spośród wszystkich 645 pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę badanego leku, 293 (45%) leczono platyną w skojarzeniu z 24andomized2424nej24, a 356 (55%) związkami platyny w skojarzeniu z paklitaksellem. Większość pacjentów w Azji (464 [96%] z 484) otrzymywała dublet na bazie cisplatyny, a większość pacjentów w innych regionach (89 [55%] ze 161) otrzymywała dublet na bazie oksaliplatyny. Ekspozycja na różne dublety chemioterapii wśród pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę badanego leku, była podobna w obu grupach leczenia.

Na dzień zakończenia zbierania danych (28 lutego 2022 r.) mediana czasu obserwacji wyniosła 16,3 miesiący (IQR 8,6; 21,8) w grupie leczonej tyslelizumabem i 9,8 miesiący (IQR 5,8; 19,0) w grupie placebo.

Przeżycie całkowite (OS, ang. Overall survival)

Zmarło 196 (60%) z 326 pacjentów w grupie leczonej tyslelizumabem w porównaniu z 226 (70%) z 323 pacjentów w grupie placebo. Mediana OS w grupie tyslelizumabu wyniosła 17,2 miesiący (95% CI: 15,8; 20,1), a w grupie placebo 10,6 miesiący (95% CI: 9,3; 12,1; HR=0,66 [95% CI: 0,54; 0,80], p<0,0001).

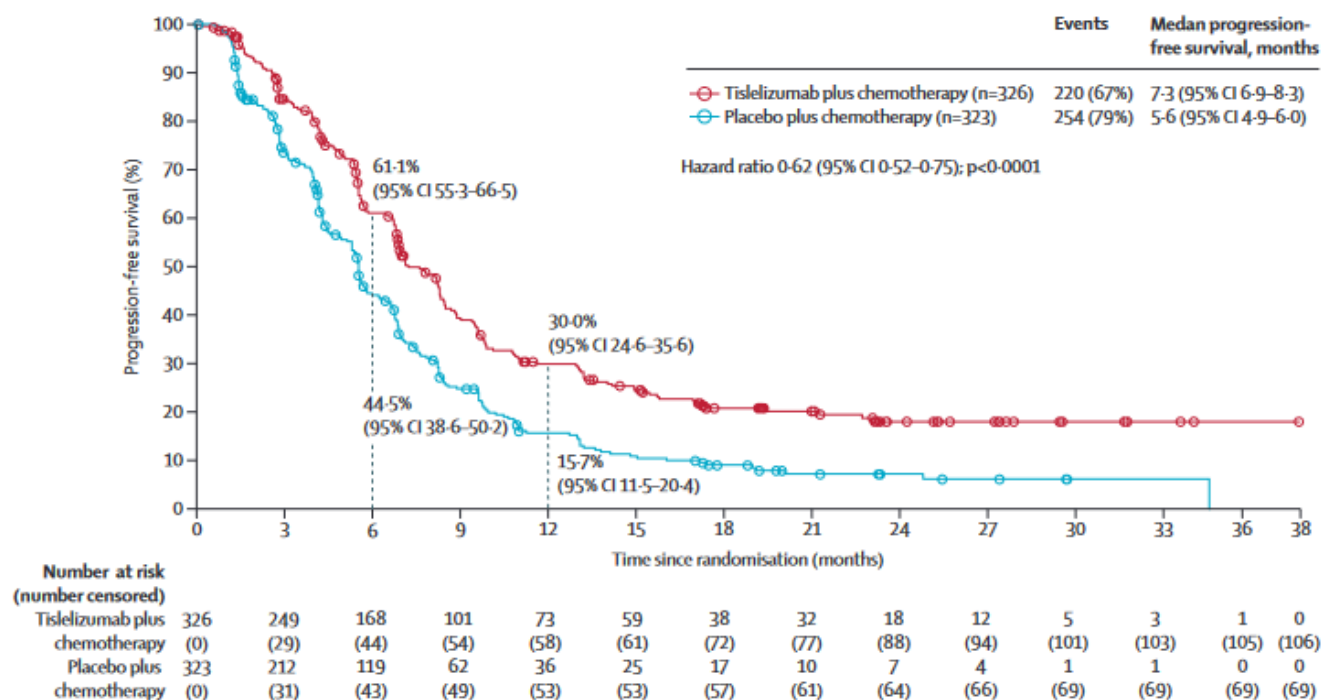


Rysunek 5. Wykres Kaplana-Meiera dla OS w populacji ITT [RATIONALE-306]

Przeżycie wolne od progresji (PFS, ang. Progression-free survival)

Znaczącą poprawę w ocenie badacza PFS zaobserwowano w przypadku tyslelizumabu w skojarzeniu z chemioterapią w porównaniu z placebo w skojarzeniu z chemioterapią.

Na rycinie poniżej przedstawiono krzywe Kaplana-Meiera dla PFS.



Rysunek 6. Wykres Kaplana-Meiera dla PFS według oceny badacza [RATIONALE-306]

Współczynnik obiektywnej odpowiedzi (ORR, ang. Objective response rate)

W grupie badanej 207 (63%) pacjentów w porównaniu ze 137 (42%) pacjentami leczonymi w grupie kontrolnej uzyskało obiektywną odpowiedź ocenianą przez badacza; OR=2,38 (95% CI:1,73; 3,27, p<0,0001).

Bezpieczeństwo

U 313 (97%) z 324 pacjentów w grupie leczonej tislelizumabem i u 309 (96%) z 321 pacjentów w grupie placebo wystąpiły zdarzenia niepożądane związane z leczeniem.

Najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi związanymi z leczeniem stopnia 3. Lub 4. Były zmniejszenie liczby neutrofilów (99 [31%] w grupie leczonej tislelizumabem w porównaniu do 105 [33%] w grupie placebo), zmniejszenie liczby białych krwinek (35 [11%] vs 50 [16%]) i anemię (47 [15%] vs 41 [13%]).

Sześć zgonów w grupie tislelizumabu (krwotok z przewodu pokarmowego i górnego odcinka przewodu pokarmowego [n=2], zapalenie mięśnia sercowego [n=1], gruźlica płuc [n=1], zaburzenia równowagi elektrolitowej [n=1] i niewydolność oddechowa [n=1]) oraz cztery zgony w grupie placebo (zapalenie płuc [n=1], wstrząs septyczny [n=1] i nieokreślony zgon [n=2]) uznano za związane z leczeniem.

Wnioski autorów: Tislelizumab w skojarzeniu z chemioterapią jako leczenie pierwszego rzutu w przypadku zaawansowanego lub przerzutowego raka płaskonabłonkowego przełyku zapewnia lepsze przeżycie całkowite przy możliwym do kontrolowania profilu bezpieczeństwa w porównaniu z placebo w skojarzeniu z chemioterapią, w tym, w przypadku schematów leczenia zawierających cisplatinę lub oksaliplatinę. Chociaż wielkość próby podgrupy oksaliplatinę była niewielka, według wiedzy autorów jest to pierwsze randomizowane badanie kliniczne mające na celu zbadanie skuteczności klinicznej terapii anty-PD-1 w skojarzeniu z oksaliplatiną w leczeniu raka płaskonabłonkowego przełyku oraz wykazanie, że korzyść jest zgodna z obserwowaną w przypadku innych kombinacji anty-PD-1 z chemioterapią.

5.1.2.5. RCT – Yoon 2015

Metodyka: Celem randomizowanego badania 2 fazy była ocena skuteczności i bezpieczeństwa chemioradioterapii z lub bez chemioterapii indukcyjnej (ICT) S1 i oksaliplatinę w leczeniu raka przełyku. Do badania kwalifikowali się pacjenci z wcześniej nieleczonym rakiem przełyku potwierdzonym biopsją w okresie od stycznia 2009 r. do lipca 2011 r. Pacjentów uznawano za kwalifikujących się do badania, jeśli mieli klinicznie resekcyjnego, lokoregionalnie zaawansowanego raka przełyku (stadium II, III lub Iva z przerzutami do węzłów chłonnych trzewnych według Amerykańskiego Wspólnego Komitetu ds. Raka, wydanie 6.). mieli ≥ 18 lub ≤ 75 lat, stan sprawności ECOG równy 2, odpowiednią rezerwę szpiku kostnego, poziom kreatyniny w surowicy

<1,5 mg/dl, poziom bilirubiny w surowicy <1,5 mg/dl i brak wcześniejszej choroby nowotworowej. Wykluczano pacjentów, jeśli guz pierwotny znajdował się w odcinku szyjnym przełyku, widoczne było zajęcie węzłów chłonnych okołoaortalnych, występował naciek tchawiczo-oskrzelowy, porażenie nerwu kraniowego lub objawy odległego guza.

Pacjenci zostali losowo przydzieleni do

- jednego z 2 cykli ICT
(oksalipiatyna 130 mg/m² w dniu 1 i S1 w dawce 40 mg/m² dwa razy dziennie w dniach 1-14, co 3 tygodnie)
- następnie jednoczesna chemioradioterapia (CCRT)
(46 Gy, 2 Gy na frakcję dziennie z oksaliplatiną 130 mg/m² w dniach 1. i 21. Oraz S1 30 mg/m² dwa razy na dobę, 5 dni w tygodniu podczas radioterapii)
- a w dalszej kolejności
 - wycięcie przełyku (ramię A)
 - lub to samo CCRT, po którym następuje wycięcie przełyku bez ICT (ramię B).

Pierwszorzędownym punktem końcowym był odsetek całkowitej odpowiedzi patologicznej (pCR). Aby ocenić odpowiedź na terapię, sklasyfikowano stopień regresji histomorfologicznej w 4 następujące kategorie: stopień 1: >50% resztkowych komórek nowotworowych; stopień 2: 10-50%; stopień 3: <10%; stopień 4: brak śladów obecności żywych resztkowych komórek nowotworowych (pCR). Drugorzędowe punkty końcowe obejmowały stopień toksyczności, przeżycie wolne od progresji (PFS) i przeżycie całkowite (OS).

Wskaźnik patologicznej CR, PFS i OS obliczono na podstawie populacji zgodnie z zamiarem leczenia (ITT).

Pacjentów odwiedzano co 3 miesiące przez pierwsze 2 lata po zakończeniu leczenia, a następnie co 6 miesięcy.

Wyniki: Do badania włączono łącznie 97 pacjentów (ramię A/B, 47/50), z których 70 przeszło operację przełyku (ramię A/B, 34/36). Większość pacjentów (95 z 97 [97,9%]) miała raka płaskonabłonkowego, natomiast pozostałych 2 pacjentów miało gruczolakoraka. W grupie A u 30 pacjentów (63,8%) stwierdzono kliniczne przerzuty do węzłów chłonnych w porównaniu z 27 (54,0%) w grupie B.

Całkowita odpowiedź patologiczna (pCR, ang. Pathologic complete response)

Wśród przypadków poddanych resekcji przełyku, resekcję R0 uzyskano u 32 pacjentów (94,1%) w grupie A i u 34 pacjentów (94,4%) w grupie B. U pacjentów w grupach A i B wycięto medianę 26 i 34 węzłów chłonnych. Odpowiednio B. Jeden lub więcej dodatnich węzłów chłonnych w próbce po resekcji stwierdzono u 12 pacjentów (35,3%) w grupie A i u 7 pacjentów (19,4%) w grupie B.

Odsetek pCR zgodny z zamiarem leczenia wyniósł 23,4% (95% CI: 11,2; 35,6% lub 31,4% wśród 35 osób, które przeszły operację) w ramieniu A i 38% (95% CI: 24,5; 51,5%; lub 54,3% wśród 36 osób, które przeszły operację) w ramieniu B.

Przeżycie wolne od progresji (PFS, progression-free survival), przeżycie całkowite (OS, overall survival)

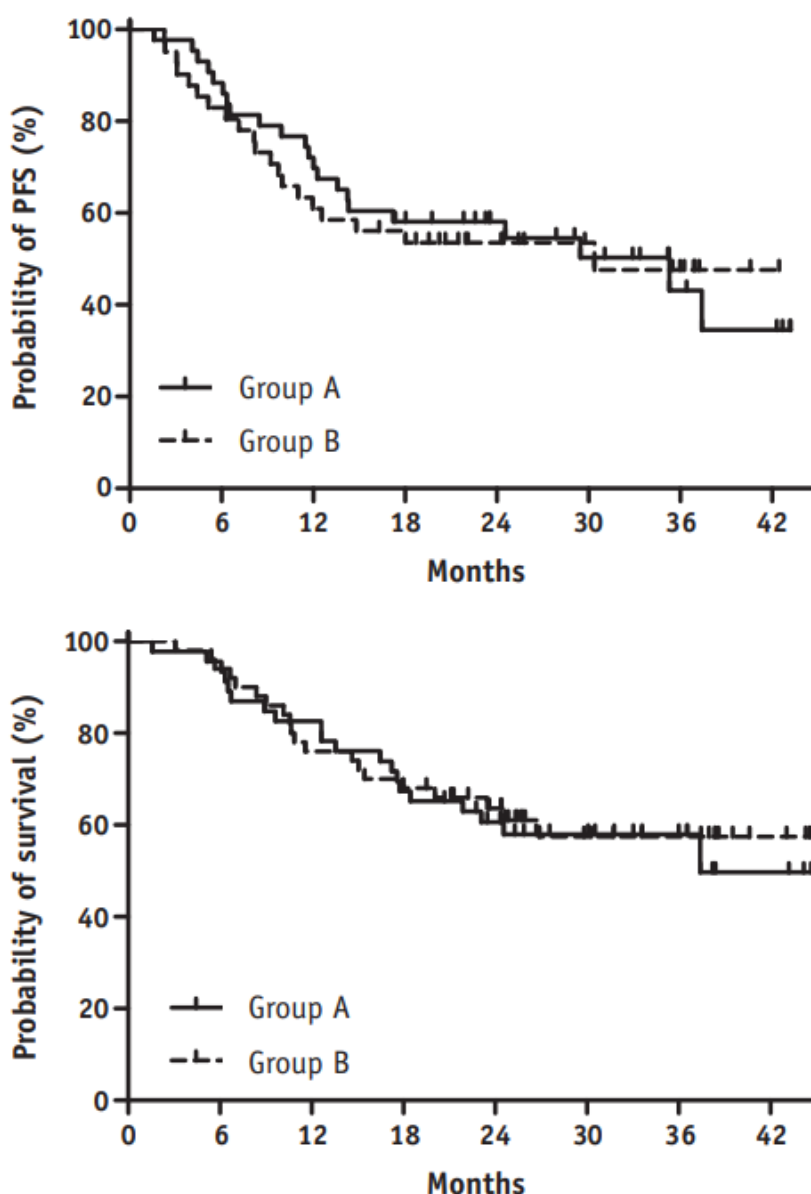
Ogółem zmarło 40 pacjentów:

- 26 z powodu progresji choroby (10 w grupie A i 16 w grupie B),
- 5 z powodu zachyłstowego zapalenia płuc (4 w grupie A i 1 grupa B),
- 2 z powodu innych infekcji (1 infekcyjne zapalenie wsierdza i 1 ostre zapalenie śródpiersia w grupie A),
- 2 z powikłań pooperacyjnych (1 wyciek w miejscu zespolenia i 1 przetoka oskrzelowo-przełykowa w grupie A)
- 5 z przyczyn nieznanych (2 w grupie A i 3 w grupie B).

U 8 pacjentów doszło do lokoregionalnej progresji choroby (5 w grupie A i 3 w grupie B), a u 21 pacjentów w trakcie obserwacji wystąpiły przerzuty odległe (8 w grupie A i 13 w grupie B). U jednego pacjenta w grupie A i u 3 w grupie B wystąpiły przerzuty zarówno 26andomized2626nej, jak i odległe.

Przy medianie okresu obserwacji czasie trwania 30,3 miesiąca (19,5; 5,6), odsetek 2-letnich przeżyć wolnych od progresji wyniósł 58,4% w ramieniu A i 58,6% w ramieniu B, podczas gdy odsetek 2-letnich przeżyć całkowitych wyniósł odpowiednio 60,7% i 63,7%.

Na rycinie poniżej przedstawiono krzywe Kaplana-Meiera dla PFS i OS.



Rysunek 7. Krzywe Kaplana-Meiera dla przeżycia wolnego od progresji i przeżycia całkowitego [Yoon 2015]

Grupa A: chemioterapia indukcyjna + ramię chemioradioterapii przedoperacyjnej;

Grupa B: ramię wyłącznie chemioradioterapii przedoperacyjnej

Bezpieczeństwo

Małopłytkowość i neutropenia 3. lub 4. stopnia podczas CCRT występowała częściej w ramieniu A niż w ramieniu B, odpowiednio 35,4% vs 4,1% i 10,4% vs 2,0%. W przypadku pozostałych zdarzeń niepożądanych ich częstotliwość między grupami różniła się o 1 przypadek. Trzech pacjentów w ramieniu A, w porównaniu z żadnym pacjentem w ramieniu B, zmarło w ciągu 90 dni po operacji.

Wnioski: Chemioterapia skojarzona S1 i oksaliplatiną jest skutecznym schematem chemioradioterapii w leczeniu raka przelyku.

Nie wykazano jednak, że dodanie ICT do schematu leczenia może poprawić odsetek pCR.

5.1.2.6. O'Connor 2007

Metodyka: Celem tego retrospektywnego badania była ocena skuteczności skojarzenia oksaliplatin, 5-fluorouracylu z jednoczesną radioterapią w leczeniu miejscowo zaawansowanego raka przełyku (LAEC). Do badania włączono pacjentów z histologicznie potwierdzonym LAEC, gruczolakorakiem lub rakiem płaskonabłonkowym (SCC) w stadiach IIA–IVA wg. Amerykańskiej Wspólnej Komisji ds. Raka, którzy zgłosili się do Instytutu Raka w Roswell Park w okresie od czerwca 2002 r. do lipca 2005 r. Do badania włączono pacjentów, którzy otrzymali chemioradioterapię w okresie od czerwca 2002 r. do lipca 2005 r. opartą na oksaliplatinie w leczeniu przedoperacyjnym, definitywnym lub wspomagającym. Dane pacjentów uzyskano z dokumentacji medycznej.

Każdy cykl chemioterapii trwał 29 dni i składał się z 5-fluorouracylu w przedłużonym wlewie 180 mg/m² pc. 1. Do 29. Dnia oraz oksaliplatin w dawce 85 mg/m² w dniach 1., 15. i 29. Pierwszy cykl podawano jednocześnie z promieniowaniem. Polem napromieniania objęto regionalne węzły chłonne oraz guz pierwotny lub łożysko guza w dawce 50,4 Gy w 28 frakcjach. Po jednoczesnej chemioradioterapii podano 1–2 dodatkowe cykle chemioterapii. Jeżeli wskazana była resekcja przełyku, miała ona miejsce po 4 tygodniach od zakończenia jednoczesnej chemioradioterapii. W grupie otrzymującej leczenie uzupełniające równoczesną chemioradioterapię rozpoczęto 4 tygodnie po operacji.

Ocenianymi punktami końcowymi w badaniu były ocena odpowiedzi na leczenie, przeżycia i toksyczności. W przypadku pacjentów, którzy przeszli operację, zastosowano odpowiedzi patologiczne, a w przypadku pacjentów z mierzalną chorobą zastosowano kryteria odpowiedzi i oceny w przypadku guzów litych (RECIST).

Wyniki: Czterdziestu dwóch kwalifikujących się pacjentów otrzymało ogółem 39,6 cykli chemioterapii, przy medianie jednego cyklu na pacjenta we wszystkich grupach. Równoczesną chemioradioterapię zastosowano przedoperacyjnie (grupa 1) u 24 chorych, ostatecznie (grupa 2) u 13 chorych oraz jako leczenie uzupełniające (grupa 3) u 5 chorych. Grupę przedoperacyjną, ostateczną i adiuwantową analizowano oddzielnie.

Odpowiedź na leczenie

W grupie 1. 16 pacjentów miało obniżony stopień zaawansowania, w tym 1 pacjent z minimalną chorobą resztkową i 5 z całkowitą odpowiedzią patologiczną; u 4 pacjentów nie obniżono stopnia zaawansowania, a u 4 nie poddano resekcji przełyku (u 2 doszło do progresji, 1 zmarł z przyczyn niepowiązanych, a 1 odmówił). W grupie 2. U 1 pacjenta wystąpiła całkowita odpowiedź kliniczna, u 4 innych stopień zaawansowania choroby był obniżony, u 2 choroba była stabilna, a u 6 doszło do progresji. W grupie 3. U czterech pacjentów nastąpiła progresja choroby, u 2 pacjentów nie stwierdzono żadnych objawów choroby, ale u jednego później doszło do nawrotu choroby.

Przeżycie

Mediana przeżycia w grupie 1. Wyniosła 28 miesięcy, szacunkowe przeżycie 1-roczone i 2-letnie wyniosło odpowiednio 82,8% i 63,2%. Mediana przeżycia w grupie 2. Wyniosła 12 miesięcy, przeżycie roczne i dwuletnie oszacowano odpowiednio na 48,0% i 32,0%. Mediana przeżycia w grupie 3. Nie została osiągnięta po 14 miesiącach.

Toksyczność

W grupie 2. Wystąpiła jedna toksyczność stopnia 4. (anafilaksja). Toksyczność stopnia 3. Zgłoszono u 5 pacjentów w grupie 1. I u 1 pacjenta w grupie 2., obejmowały one: niedociśnienie (n=1), zmęczenie (n=2), biegunkę (n=2), neuropatię (n=1), zapalenie błon śluzowych (n=1), zapalenie płuc (n=1), odwodnienie (n=1), wymioty (n=1) i utrata masy ciała (n=1). W grupie 3. Nie zgłoszono żadnych działań niepożądanych 3. lub 4. Stopnia związanych z lekiem.

Wnioski: Badanie potwierdza włączenie oksaliplatin do wielomodalnego protokołu jednoczesnej chemioradioterapii w leczeniu miejscowo zaawansowanego raka przełyku.

5.1.2.7. Fakhrian 2014

Metodyka: Celem tego retrospektywnego badania było porównanie wyników dwóch schematów neoadjuwantowej radiochemioterapii (N-RCT) w leczeniu miejscowo zaawansowanego raka płaskonabłonkowego przełyku (ESCC) podawanych równolegle w jednym ośrodku w latach 2002-2011.

Standardowy schemat N-RCT dla ESCC obejmował całkowitą dawkę 45 Gy (frakcje 1,8 Gy) z jednoczesną cisplatyną (20 mg/m², dni 1–5 i 29–33) i 5-fluorouracyłem (5-FU; 225 mg/m², 24-godzinny ciągły wlew w dniach 1–33). Schemat drugi polegał na zamianie cisplatyny na cotygodniową oksaliplatinę (40–50 mg/m²). U wszystkich chorych przeprowadzono następnie radykalną resekcję z rekonstrukcją w zależności od lokalizacji guza i dwupolowym wycięciem węzłów chłonnych.

Oceniane punkty końcowe dotyczyły odpowiedzi patologicznej, statusu resekcji, przeżycia całkowitego (OS), przeżycia wolnego od progresji (PFS) i ostrej toksyczności.

Wyniki: W leczeniu 40 pacjentów zastosowano standardowy schemat, natomiast 37 otrzymało schemat oksaliplatinowy. Mediana czasu obserwacji od rozpoczęcia N-RCT wyniosła 74 miesiące (zakres 3–116 miesięcy). Obie grupy pacjentów były porównywalne pod względem demograficznym i wyjściowej charakterystyki nowotworu.

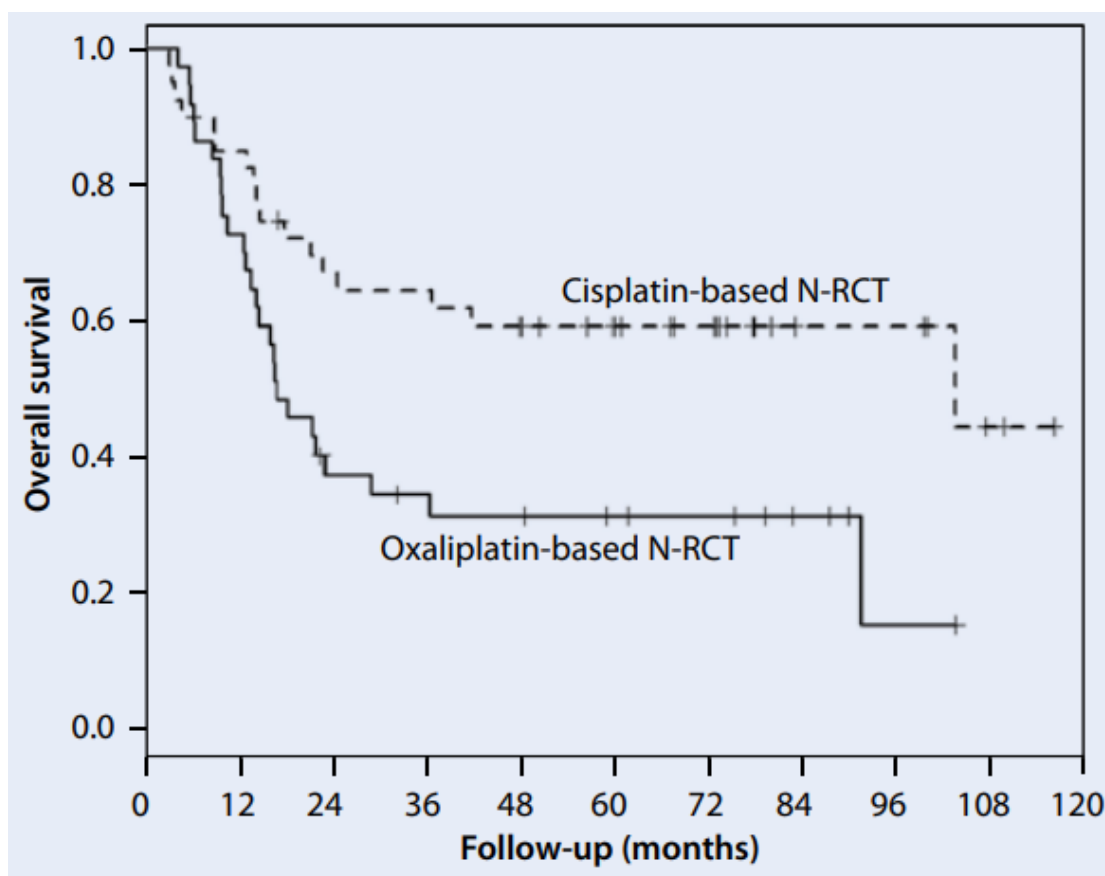
Odpowiedź patologiczna

Resekcję R0 (nowotwór całkowicie usunięty) uzyskano u 37/39 pacjentów (95%) w grupie N-RCT opartej na cisplatynie w porównaniu z 24/37 (65%) w grupie opartej na oksaliplatinie ($p=0,002$). Całkowitą odpowiedź patologiczną (pCR) zaobserwowano w próbkach po resekcji od 18/39 pacjentów (46%) w grupie N-RCT opartej na cisplatynie i u 8/37 (22%) pacjentów w grupie otrzymującej oksaliplatinę ($p=0,048$). Wartości dotyczące częściowej regresji guza wyniosły odpowiednio 23 i 32% w grupach 1 i 2. Nie zaobserwowano żadnej odpowiedzi na leczenie u 8 i 14% pacjentów w grupach N-RCT otrzymujących cisplatynę i oksaliplatinę.

Przeżycie całkowite (OS, ang. Overall survival)

W grupie cisplatyny współczynnik przeżycia całkowitego (OS) 2 i 5 lat wynosił odpowiednio 67±8% i 60±8% (średnio OS 103 miesiące) w porównaniu z 38±8% i 32±8%, odpowiednio dla grupy oksaliplatinowej (mediana OS 17 miesięcy; współczynnik ryzyka, HR 0,452; 95% przedział ufności, CI 0,244–0,839; $p=0,012$).

N rycinie poniżej przedstawiono krzywe Kaplana-Meiera dla OS.



Rysunek 8. Krzywe Kaplana-Meiera szacowanego przeżycia całkowitego u pacjentów z rakiem płaskonabłonkowym przełyku, którzy przeszli albo radiochemioterapię neoadjuwantową z użyciem cisplatyny (N-RCT), a następnie operację (n=40), albo N-RCT z użyciem oksaliplatinę, a następnie operację (n=37) [Fakhrian 2014]

Przeżycie wolne od choroby (DFS, ang. Disease-free survival)

Wskaźniki DFS po 2 i 5 latach wynosiły odpowiednio 65±8 i 52±8% u pacjentów w grupie 1 oraz odpowiednio 32±8 i 26±8% u pacjentów w grupie 2 (p=0,008).

Ostra toksyczność i powikłania

Ostrą toksyczność hematologiczną stopnia ≥ 3 zaobserwowano u 5 z 40 pacjentów (13%) poddanych N-RCT z zastosowaniem cisplatyny, podczas gdy nie zaobserwowano jej u żadnego pacjenta poddanego leczeniu opartemu na oksaliplatinie (p=0,055). Ostrą toksyczność niehematologiczną stopnia ≥ 3 zaobserwowano u 12 z 40 pacjentów (27%) poddanych N-RCT z zastosowaniem cisplatyny i u 17 z 37 pacjentów (46%) otrzymujących schemat oparty na oksaliplatinie (p=0,149).

Wniosek: N-RCT z zastosowaniem oksaliplatinie skutkuje gorszymi wynikami u pacjentów z ESCC i nie powinno rutynowo zastępować N-RCT z zastosowaniem cisplatyny.

5.1.2.8. Qin 2009

Metodyka: Celem badania była ocena skuteczności, skutków ubocznych skojarzonej terapii oksaliplatiną i kapecytabiną u pacjentów z przerzutowym rakiem płaskonabłonkowym przetyku (ESCC). Do badania od stycznia 2003 r. do stycznia 2006 r. włączono 64 pacjentów z histologicznym lub cytologicznym potwierdzeniem ESCC, którzy otrzymywali

- oksaliplatinę 120 mg/m² dożylnie w 1. Dniu i kapecytabinę 1000 mg/m² doustnie dwa razy dziennie w dniach od 1. Do 14. W 21. Dniowym cyklu leczenia jako chemioterapia paliatywna.

Przed przyjęciem oksaliplatinie pacjenci otrzymywali inhibitory 5-hydrokсыtryptaminy w celu zapobiegania wymiotom. Każdy pacjent otrzymał co najmniej dwa cykle leczenia.

Odpowiedź na leczenie oceniano za pomocą kryteriów oceny odpowiedzi w guzach litych, takich jak zmiana wielkości guza, jego ilość i pojawienie się nowych zmian. Toksyczność oceniano zgodnie ze wspólnymi kryteriami toksyczności dla ostrych i podostrych reakcji toksyczności i potwierdzono ponownie po 4 tygodniach od leczenia. Pacjentom, którzy odnieśli korzyść z leczenia, odpowiedzią całkowitą (CR) i odpowiedzią częściową (PR) podano jeden lub dwa dodatkowe cykle chemioterapii w zależności od ich zgody i tolerancji.

Jeżeli choroba miała charakter postępujący, należało zastosować inne protokoły chemioterapii i zoptymalizować leczenie wspomagające.

Po zakończeniu chemioterapii wszyscy pacjenci byli objęci opieką ambulatoryjną i wywiadem telefonicznym co 3 miesiące w pierwszym roku i co 6 miesięcy w drugim roku, aż do śmierci pacjenta.

Wyniki: Odsetek częściowych odpowiedzi (PR) wyniósł 43,8% (28/64). Wskaźnik stabilnej choroby (SD) wyniósł 47,9% (26/64), a wskaźnik progresji choroby 15,6% (10/64). Wskaźnik korzyści klinicznej (PR + SD) wyniósł 84,4%. Głównymi działaniami toksycznymi były leukopenia (50,0%), nudności i wymioty (51,6%), biegunka (50,0%), zapalenie jamy ustnej (39,1%), polineuropatia (37,5%) i zespół dłoniowo-podeszwowy (37,5%). W całej kohorcie nie znaleziono żadnego zdarzenia stopnia 4. – wszystkie działania niepożądane charakteryzowały się niewielkim lub umiarkowanym stopniem nasilenia. Mediana przeżycia wolnego od progresji wyniosła 4 miesiące, mediana całkowitego czasu przeżycia wyniosła 10 miesięcy (95% CI: 8,3; 11,7 miesięcy), a współczynniki przeżycia 1- i 2-letnich wyniosły odpowiednio 38,1% i 8,2%.

Wnioski autorów: Schemat skojarzonego leczenia oksaliplatiną i kapecytabiną jest skuteczny i tolerowany u pacjentów z ESCC z przerzutami. Schemat ten umiarkowanie poprawił przeżywalność i zasługuje na dalsze badania.

5.1.3. Podsumowanie materiału klinicznego

Wszystkie odnalezione badania wskazują, że zastosowanie schematów chemioterapii zawierających oksaliplatinę stanowi praktykę kliniczną w wielu krajach. Na podstawie zgromadzonego materiału nie wykazano jednoznacznie przewagi któregośkolwiek ze schematów leczenia, co mogłoby stanowić rozstrzygnięcie dotyczące pozycji terapeutycznej oksaliplatyny.

W badaniach randomizowanych nie potwierdzono wyższości skojarzenia chemioterapii zawierającej oksaliplatinę z przeciwciałami celowanymi na PD-L1 lub EGFR w porównaniu do ramion kontrolnych w grupach pacjentów z rakiem ograniczonym do przełyku. Pozostałe analizowane doniesienia potwierdzają zasadność zastosowanych schematów chemioterapii.

5.1.4. Informacje dodatkowe pochodzące z innych źródeł

Profil bezpieczeństwa oksaliplatinu na podstawie ChPL

Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi podczas podawania oksaliplatinu w skojarzeniu z 5-fluorouracylem i kwasem folinowym (5-FU/FA) były zaburzenia żołądka i jelit (biegunka, nudności, wymioty i zapalenie błon śluzowych), zaburzenia krwi i układu krwiotwórczego (neutropenia, małopłytkowość) oraz zaburzenia układu nerwowego (ostra i nasilająca się podczas podawania kolejnych dawek produktu leczniczego obwodowa neuropatia czuciowa). Ogólnie te działania niepożądane występowały częściej i z większym nasileniem podczas podawania oksaliplatinu w skojarzeniu z 5-FU/FA niż podczas stosowania 5-FU/FA w monoterapii.

Opis wybranych działań niepożądanych – układ nerwowy

- Działanie toksyczne oksaliplatinu na układ nerwowy jest czynnikiem ograniczającym możliwą do zastosowania dawkę tego produktu leczniczego. Działanie toksyczne oksaliplatinu na układ nerwowy obejmuje czuciową neuropatię obwodową, która charakteryzuje się zaburzeniami czucia i (lub) parestezją kończyn z występowaniem skurczów mięśni lub bez, często wywoływanych przez zimno.

Powyższe objawy występują u nie więcej niż 95% leczonych pacjentów. Czas trwania tych objawów, które zazwyczaj ustępują pomiędzy cyklami leczenia, wydłuża się wraz ze wzrostem liczby cykli leczenia. Wystąpienie bólu i (lub) zaburzeń czynnościowych, w zależności od czasu trwania tych objawów, wskazują na potrzebę zmodyfikowania dawki produktu leczniczego lub nawet przerwania leczenia. Zaburzenia czynnościowe obejmują trudności przy wykonywaniu precyzyjnych ruchów i są ewentualnym następstwem upośledzenia czucia. Ryzyko wystąpienia utrzymujących się objawów po podaniu dawki skumulowanej 850 mg/m² pc. (10 cykli leczenia) wynosi około 10%, a po podaniu dawki skumulowanej 1020 mg/m² pc. (12 cykli leczenia) wynosi 20%. W większości przypadków, po przerwaniu leczenia neurologiczne objawy podmiotowe i przedmiotowe ulegają poprawie.

Po sześciu miesiącach po zakończeniu leczenia u 87% pacjentów, u których zastosowano leczenie uzupełniające raka okrężnicy nie stwierdzono objawów lub miały one charakter łagodny. Nawet do trzech lat po zaprzestaniu leczenia, u około 3% pacjentów występowały utrzymujące się miejscowe parestezje o umiarkowanym nasileniu (2,3%) lub parestezje, które mogą zakłócać wykonywanie codziennych czynności (0,5%). Zgłaszano przypadki występowania ostrych objawów zaburzeń czucia. Pojawiają się one w okresie kilku godzin od podania produktu leczniczego i często występują, gdy pacjent jest narażony na zimno. Mają one zwykle postać przemijających parestezji, zaburzeń czucia i niedoczulicy. Ostry zespół zaburzeń czucia w gardle i krtani występował u 1% do 2% pacjentów i charakteryzuje go subiektywne uczucie zaburzeń połykania lub duszności, bez obiektywnych cech zaburzeń oddychania (sinicy lub hipoksji), skurczu krtani lub skurczu oskrzeli (świsu krtaniowego lub sapania). Pomimo podawania pacjentom w takich wypadkach leków przeciwhistaminowych i leków rozszerzających oskrzela, objawy były szybko odwracalne nawet bez stosowania tego typu leczenia. Wydłużenie podawania wlewu dożylnego zmniejsza częstość występowania tych objawów.

Sporadycznie obserwowano inne objawy, w tym skurcze szczęki, skurcze mięśni – mimowolne skurcze mięśni, drżenie mięśni, nieprawidłową koordynację i chód, bezład, zaburzenia równowagi, ucisk, ból i dyskomfort w gardle i w klatce piersiowej. Dodatkowo, w połączeniu z opisanymi wyżej zaburzeniami mogą wystąpić zaburzenia nerwu czaszkowego lub osobno takie zaburzenia jak opadanie powieki, podwójne widzenie, utrata głosu, dysfonia, ochrypnięcie, czasami opisywane jako porażenie strun głosowych, nieprawidłowe czucie ze strony języka lub dyzartria, czasami opisywane jako afazja, neuralgia nerwu trójdzielnego, ból twarzy, ból oka, zmniejszenie ostrości wzroku, zaburzenia pola widzenia. Podczas leczenia oksaliplatiną zgłaszano także inne objawy neurologiczne, takie jak dyzartria, brak odruchu ze ścięgna głębokiego oraz objaw Lhermitte. Zgłaszano pojedyncze przypadki zapalenia nerwu wzrokowego.

Komunikaty bezpieczeństwa URPL, EMA, FDA

W dniu 31.01.2024 r. przeszukano strony URPL, EMA i FDA w celu odnalezienia nowych, aktualnych komunikatów dot. Bezpieczeństwa. Nie odnaleziono komunikatów dot. Stosowania oksaliplatinu we wskazaniach rejestracyjnych lub innych.

6. Rzeczywista praktyka leczenia

6.1. Metodologia badania rzeczywistej praktyki klinicznej

Przeprowadzono analizę danych sprawozdawczych NFZ w celu weryfikacji istotności problemu zdrowotnego w danym obszarze terapeutycznym, rozumianej jako liczba pacjentów z danym rozpoznaniem zdrowotnym. Realizując powyższe przyjęto następującą metodykę:

- punktem wyjścia była baza SWIAD², w której NFZ gromadzi dane dotyczące wszystkich zrealizowanych świadczeń, wraz z informacją o rozpoznaniu zgodnym z klasyfikacją ICD-10.
 - C15;
 - uwzględniono zarówno rozpoznanie sprawozdane w postaci trójznakowej jak i wszystkie możliwe podkody wynikające z klasyfikacji ICD-10.

6.2. Liczebność populacji

Populacja została określona na podstawie indywidualnych identyfikatorów pacjenta (zanonimizowana wersja numeru PESEL). Analizowany zakres danych obejmuje okres między styczniem 2014 r. a czerwcem 2023 r.

Tabela 2. Liczebność populacji z rozpoznaniami C15, na przestrzeni lat 2014-2023

miesiąc	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022	2023*
styczeń	1 374	1 449	1 401	1 623	1 740	1 768	1 853	1 705	1 731	1 908
luty	1 343	1 387	1 515	1 631	1 618	1 680	1 810	1 702	1 717	1 896
marzec	1 438	1 484	1 571	1 712	1 718	1 743	1 712	1 800	1 841	1 967
kwiecień	1 396	1 490	1 651	1 619	1 697	1 731	1 548	1 719	1 770	1 998
maj	1 387	1 437	1 527	1 657	1 703	1 766	1 675	1 737	1 782	2 038
czerwiec	1 416	1 471	1 637	1 682	1 755	1 715	1 754	1 725	1 776	2 030
lipiec	1 467	1 425	1 544	1 615	1 780	1 793	1 805	1 749	1 784	-
sierpień	1 391	1 416	1 632	1 667	1 788	1 747	1 735	1 779	1 777	-
wrzesień	1 416	1 464	1 669	1 703	1 810	1 827	1 853	1 842	1 861	-
październik	1 465	1 475	1 580	1 735	1 858	1 924	1 738	1 805	1 929	-
listopad	1 368	1 401	1 652	1 700	1 745	1 812	1 631	1 775	1 935	-
grudzień	1 396	1 479	1 596	1 628	1 674	1 799	1 680	1 767	1 890	-
suma	4 993	4 937	5 144	5 140	5 299	5 409	5 298	5 216	5 291	3 978
śr. /mies.	1 404,75	1 448,17	1 581,25	1 664,33	1 740,50	1 775,42	1 732,83	1 758,75	1 816,08	1 972,83
dynamika	-	-1,12%	+4,19%	-0,08%	+3,09%	+2,08%	-2,05%	-1,55%	+1,44%	-

*rok 2023 na dzień sporządzenia niniejszej analizy był w pełni sprawozdany, rozliczony i zweryfikowany do pierwszej połowy

dynamika – oznacza odsetek przyrostu rocznego populacji rozpoznawanej w roku X względem roku poprzedniego (X-1)

Zidentyfikowano łącznie **29 713** pacjentów, u których zrealizowano co najmniej jedno świadczenie w ramach systemu powszechnej opieki zdrowotnej oraz w rozpoznaniu głównym lub współistniejącym sprawozdano rozpoznanie u pacjenta zakodowane jako rak przełyku – C15. Przez wszystkie 10 lat sprawozdawczych obserwowany jest niejednoznaczny trend zmian w liczebności populacji rozpoznawanej w określonych kodach ICD-10 podlegających ocenie. W roku 2014 odnotowano 5,0 tys. Pacjentów, natomiast w ostatnim w pełni sprawozdanym roku 2022 5,3 tys. Pacjentów. W latach 2016, 2018, 2019 i 2022 obserwowany był nieznaczny

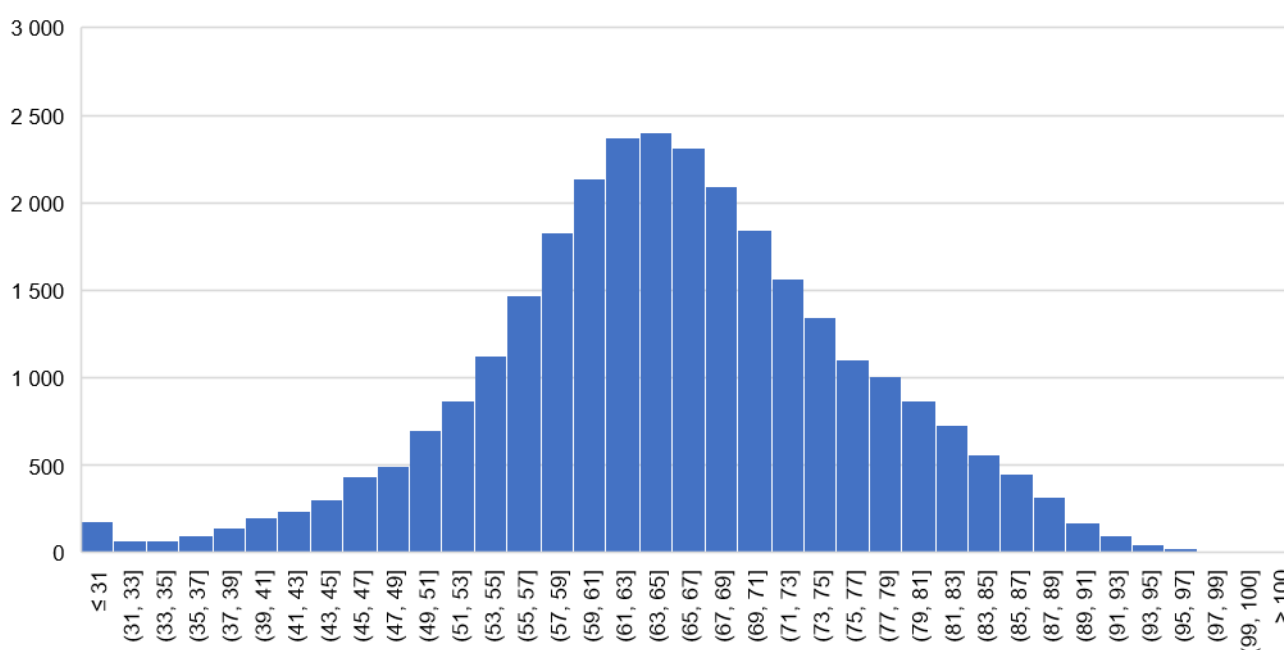
² Baza danych prowadzona na podstawie art. 102 ust. 5 pkt 21 i 25 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2021 r., poz. 1285 z późn. zm.) baza danych w formacie szczegółowego komunikatu sprawozdawczego XML dotyczącego świadczeń ambulatoryjnych i szpitalnych, aktualna wersja stanowi załączniki do zarządzenia 128/2021/DI Prezesa NFZ, z dnia 7 lipca 2021 r.

<https://www.nfz.gov.pl/dla-swadczeniodawcy/sprawozdawczosc-elektroniczna/lista-typow-komunikatow-xml/komunikat-swiad/>

przyrost populacji, jednak tempo dynamiki zmian nie przekraczało 5%, w porównaniu do średniej utraty populacji z lat 2015, 2017, 2020, 2021 rzędu 1,2%. W przypadku pacjentów z rozpoznaniem C15 odnotowano nieznaczny wpływ pandemii SARS-CoV-2 na liczebność miesięczną, w porównaniu do innych problemów zdrowotnych analizowanych w opracowaniach AOTMiT. Podobne wnioski dotyczące redukcji zużycia zasobów powszechnego systemu opieki zdrowotnej w tym okresie zostały odnotowane w przypadku analiz dotyczących: raka piersi (AWA OT.4331.70.2019³), raka płuc (AWA OT.4231.17.2022⁴), czy też problemów nieonkologicznych takich jak atopowe zapalenie skóry (AWA OT.4231.2.2022⁵), czy zapalenie błony naczyniowej oka (AWA OT.4231.23.2022⁶).

Wiek raportowany w analizach jest zaokrąglony do pełnych lat na podstawie różnicy pomiędzy datą świadczenia – realizacji przepisu lekarza na leki refundowane, a daty urodzenia pacjenta sprawozdawania przez świadczeniodawców. W trakcie licznych, uprzednio prowadzonych prac analitycznych zidentyfikowano pewne nieścisłości związane z raportowaniem daty urodzenia pacjenta, przez co wnioskowanie odnośnie do charakterystyki pacjentów może być obarczone nieznacznym błędem wnioskowania. W przypadku znacznych rozbieżności podejmowane są działania na zasadzie wyjaśnień, minimalizując tym samym błąd przeprowadzonych analiz, w sytuacjach niejednoznacznych grupę pacjentów wyłączało z analizy podstawowej.

Histogram rozkładu wieku analizowanych pacjentów przedstawiono poniżej.



oś y – liczba pacjentów ogółem; oś x – wiek pacjenta w latach

Rysunek 9. Wiek pacjentów rozpoznawanych z rakiem przełyku – histogram

³ W roku kolejnym [2020] odnotowano, jedyny jak dotąd spadek wielkości populacji rozpoznawanej (...). W kwietniu 2020 roku odnotowano najniższą liczbę pacjentów, (...) bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/309/AWA/Tecentrig

⁴ W roku kolejnym [2020] odnotowano, znaczny spadek wielkości populacji rozpoznawanej, (...) W kwietniu 2020 roku odnotowano najniższą liczbę pacjentów, (...) bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2022/028/AWA/Tecentrig

⁵ Należy zauważyć, że największa dynamika zmian populacji została odnotowana dla roku 2020 – największy spadek wielkości populacji rozpoznawanej (...) W maju 2020 roku odnotowano najniższą liczbę pacjentów (...) bipold.aotm.gov.pl/zlecenia_mz/2022/011/AWA/Rinvog

⁶ (...) największa zmiana została odnotowana dla porównania 2020/2019 r/r, gdzie wykazano 17% spadek populacji (...) W kwietniu 2020 roku odnotowano najniższą liczbę pacjentów (...) bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2022/037/AWA/Ozurdex

Analizie poddano również populację korzystającą ze świadczeń gwarantowanych w danym roku sprawozdawczym. Średnie wartości dla wieku pacjentów wraz z odchyleniem standardowym oraz zakresem wartości zawarto w tabeli poniżej.

Tabela 3. Charakterystyka pacjentów – wiek, w zależności od roku sprawozdawczego

rok	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022	2023*
I.pts	4 993	4 937	5 144	5 140	5 299	5 409	5 298	5 216	5 291	3 978
K	1 368	1 290	1 309	1 316	1 343	1 361	1 365	1 365	1 337	1 012
M	3 625	3 647	3 835	3 824	3 956	4 045	3 933	3 851	3 954	2 966
I.swd	65 447	68 629	79 930	86 529	91 195	128 280	139 443	141 409	141 616	80 074
średnia wiek	63,06	63,47	63,33	63,35	63,75	63,88	64,34	64,34	64,38	64,83
SD wiek	10,25	10,27	10,52	10,14	14,99	11,45	13,54	10,5	10,47	10,38

*rok 2023 na dzień sporządzenia niniejszej analizy był w pełni sprawozdany, rozliczony i zweryfikowany do pierwszej połowy

I.pts – liczba pacjentów; **K** – kobiety, **M** – mężczyźni; **I.swd** – liczba zrealizowanych świadczeń; **SD** – odchylenie standardowe

Średni wiek pacjenta realizującego świadczenia z rozpoznaniem C15 nie wykazywał określonego trendu kierunkowego, obserwowano łagodny wzrost. W pierwszym roku obserwacji odnotowano średnią wieku pacjenta na poziomie 63,06 lat, z odchyleniem 10,25, w pierwszej połowie roku ubiegłego (2023) średni wiek wyniósł $64,83 \pm 10,38$ lat. Ogółem dla **26 713** pacjentów średni wiek w momencie realizacji udzielania świadczeń wyniósł $63,97 \pm 11,48$ lat, z zakresem od 1 do 101. Zważywszy na wskaźnik oceny rozproszenia danych, w tym przypadku odchylenie standardowe dla średniej, można uznać, że dane charakteryzowały się wysokim, ale zbliżonym rozproszeniem w trakcie okresu obserwacji, wahania wartości odchylenia nie przekraczały 5 lat.

6.3. Wykorzystanie chemioterapii i programów lekowych

W leczeniu raka przełyku zgodnie z najlepszą wiedzą medyczną mają zastosowanie następujące produkty (substancje czynne):

- taksany (paklitaksel, docetaksel),
- związki platyny (cisplatyna, oksaliplatyna, karboplatyna),
- fluoropirymidyny (fluorouracyl, kapecytabina), irynotekan,
- leki biologiczne (niwolumab, pembrolizumab, trastuzumab, ipilimumab).

Na koniec pierwszej połowy 2023 roku w powszechnej refundacji we wskazaniu C15 były:

- pembrolizumab w skojarzeniu z chemioterapią zawierającą pochodną platyny i fluoropirymidynę;
- niwolumab w monoterapii;
- karboplatyna w ramach wstępnej chemioterapii przed planowaną ezofagektomią z powodu raka przełyku lub w leczeniu pacjentów z ograniczonym nieresekcyjnym płaskonabłonkowym rakiem przełyku w skojarzeniu z paklitakselem oraz radioterapią;
- paklitaksel w leczeniu miejscowo zaawansowanego płaskonabłonkowego raka przełyku w przypadku kojarzenia chemioterapii (paklitaksel i karboplatyna) z napromienianiem podczas wstępnego leczenia przed postępowaniem radykalnym z udziałem leczenia chirurgicznego;
- imatynib, sunitynib, sorafenib w leczeniu pacjentów z histologicznie potwierdzonym mięsakiem podścieliska przewodu pokarmowego (GIST);
- bleomycyna, cisplatyna, doksorubicyna, epirubicyna, fluorouracyl, irynotekan, lanreotyd.

Na dzień sporządzenia niniejszego raportu we wskazaniu C15 refundowano również

Tabela 4. Populacja pacjentów wraz z kosztem płatnika na substancje czynne wskazane i refundowane w leczeniu raka przelyku w podziale na lata sprawozdawcze i produkty jednostkowe

TECH	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022	2023*
OXP	13	15	20	23	39	57	59	81	91	79
	4 311,94	2 464,60	4 232,09	3 944,49	10 333,90	10 421,49	18 800,26	31 131,06	21 397,72	14 613,43
AFL	93	76	91	111	122	131	127	161	167	128
	19 543,89	15 802,54	18 821,30	21 065,75	28 414,62	37 149,10	35 468,38	60 233,60	78 272,79	42 379,34
CAP	13	15	15	11	23	17	17	21	29	14
	30 251,38	7 246,56	4 502,52	3 193,75	9 130,29	12 654,58	13 014,93	10 898,55	13 892,31	4 913,75
CRP	24	78	166	215	236	300	306	377	398	234
	5 791,32	16 779,05	33 640,48	55 987,82	58 101,88	76 501,22	84 273,36	93 999,57	88 418,44	45 743,13
CSP	597	564	624	669	660	630	591	507	465	306
	134 449,12	88 904,46	92 534,26	118 699,25	119 536,35	111 052,34	103 059,08	87 254,45	81 077,91	46 060,05
DTX	10	13	12	18	37	40	44	59	56	34
	4 056,37	5 644,99	3 622,90	4 413,93	9 950,01	10 224,24	12 132,99	17 650,75	13 095,95	7 993,04
DOX	14	4	6	5	4	2	10	4	1	1
	1 278,91	368,14	487,79	625,67	198,90	269,06	1 118,95	522,63	280,09	265,22
EPI	34	30	29	32	33	22	15	14	15	6
	15 167,85	12 151,41	10 880,34	9 246,52	12 173,34	9 138,65	7 293,22	4 376,48	6 793,87	1 504,50
FUC	623	574	648	710	716	705	645	625	592	415
	129 414,56	109 019,83	128 997,60	147 783,85	145 299,56	154 727,08	136 490,28	137 261,51	135 506,96	79 824,03
IMT	3	3	6	7	9	8	7	5	9	9
	242 018,96	287 132,16	264 166,56	407 436,96	628 477,08	529 211,04	392 960,88	335 360,96	42 757,44	9 761,76
ITC	26	42	34	59	74	71	75	94	91	33
	14 150,83	17 005,61	16 663,61	26 963,21	35 251,31	33 346,39	30 011,18	36 911,15	35 788,94	7 834,57
LRT	-	-	-	-	2	-	-	1	-	-
	-	-	-	-	13 287,49	-	-	12 370,25	-	-
NIV	-	-	-	-	-	-	-	-	13	67
	-	-	-	-	-	-	-	-	238 752,28	2 787 728,78
PTX	28	105	193	233	292	345	363	397	434	235
	7 352,05	18 762,85	29 723,56	47 256,12	51 208,00	71 463,94	82 981,74	77 956,21	64 969,34	34 401,34
PBR	-	-	-	-	1	-	-	-	1	34
	-	-	-	-	61 552,64	-	-	-	41 625,36	1 110 009,28
SOR	-	-	-	-	-	-	-	1	-	1
	-	-	-	-	-	-	-	73 613,12	-	514,08
SUN	-	-	1	-	-	1	1	-	-	-
	-	-	11 887,54	-	-	47 146,40	70 720,44	-	-	-
SUMA	698	722	883	976	1 048	1 085	1 057	1 060	1 074	730
	607 787,18	581 282,20	620 160,55	846 617,32	1 182 915,37	1 103 305,53	988 325,69	979 540,29	862 629,40	4 193 546,30
	652 046,67	772 502,35	899 154,75	1 171 525,29	1 499 039,37	1 441 302,94	1 340 026,32	1 436 674,84	1 486 273,12	5 112 486,19

*rok 2023 na dzień sporządzenia niniejszej analizy był w pełni sprawozdany, rozliczony i zweryfikowany do pierwszej połowy,

AFL – acidum levofolinicum/calicii folinas; **CAP** – capecitabinum; **CRP** – carboplatinum; **CSP** – cisplatinum; **DTX** – docetaxelum; **DOX** – doxorubicinum; **EPI** – epirubicini hydrochloridum; **FUC** – fluorouracilum; **IMT** – imatinibum; **ITC** – irinotecani hydrochloridum trihydricum; **LRT** – lanreotidum; **NIV** – nivolumabum – INJ. 1 MG; **OXP** – oxaliplatinum; **PTX** – paclitaxelum; **PBR** – pembrolizumabum – INJ. 1 MG; **SOR** – sorafenibum – O – doustnie (oral, per mouth) – 1 MG; **SUN** – sunitinibum – P.O. 1 MG; **SUMA** – łączna liczba pacjentów korzystających z wybranych substancji czynnych, łączna kwota refundacji poniesiona przez płatnika z tytułu substancji czynnych w chemioterapii i programie lekowym, łączna kwota refundacji substancji czynnych wraz z kosztami podania i monitorowania skuteczności i stanu pacjenta (hospitalizacje i wizyty ambulatoryjne)

W przypadku zdecydowanej większości analizowanych substancji czynnych wykazano wzrost wykorzystania w analizowanej populacji pacjentów. Nieznaczny spadek odnotowano w przypadku cisplatyny. Największe wykorzystanie dotyczyło fluorouracylu będącego podstawą typowych schematów chemioterapii, w przypadku którego w 2022 roku odnotowano 592 pacjentów a w pierwszej połowie 2023 r. 415 pacjentów.

Czas leczenia

Policzono jaka populacja pacjentów jak długo stosowała wiodące substancje czynne będące składnikiem chemioterapii. Do analizy czasu leczenia wybrano fluorouracyl, kapecytabinę oraz irynotekan. W określeniu właściwej populacji wyłączono pacjentów z zerowym okresem obserwacji – wyłącznie pojedyncze podanie.

Tabela 5. Czas leczenia pacjentów na podstawie wybranych wiodących substancji czynnych w rekomendowanych i wykorzystywanych schematach chemioterapii

	wyłączonych pacjentów	liczba pacjentów	średni czas	mediana czasu	MIN	MAX
FUC	117	4 874	115,80	58	1	2 639
CAP	44	100	117,38	71,5	1	1 706
ITC	93	395	106,67	70	7	791

CAP – CAPECITABINUM; **FUC** – FLUOROURACILUM; **ITC** – IRINOTECANI HYDROCHLORIDUM TRIHYDRICUM

Analiza wykazała, że pomimo znaczących różnic w liczebności populacji średni okres podawania substancji czynnych wybranych do analizy był zbliżony. W przypadku produktów zawierających fluorouracyl odnotowano 116 dni średniego czasu podawania, 117 w przypadku kapecytabiny oraz 107 w przypadku irynotekanu. Większe różnice względne odnotowano dla mediany czasu stosowania, najniższą wartość oszacowano dla fluorouracylu – 58 dni, najwyższą w przypadku kapecytabiny – 71,5 dnia. Należy mieć jednak na uwadze, że nie analizowano homogeniczności populacji pod względem cech stanu klinicznego i zaawansowania choroby mogących stanowić uzasadnienie dla uzyskanych wyników.

Czas do zgonu

W związku z dostępnością do danych z poziomu pacjenta podjęto się przeprowadzenia analizy na podstawie danych pochodzących z systemu opieki zdrowotnej w Polsce, zgodnie z ogólnie przyjętą metodyką sporządzania analiz przeżycia⁷ z wykorzystaniem powszechnie stosowanego w literaturze estymatora Kaplana-Meier. Analizę wykonano w środowisku oprogramowania R version 4.1.2 (2021-11-01) – „Bird Hippie”. Wykorzystano instalowany pakiet „survival” – stosowany w literaturze medycznej do analizy przeżycia. Do uzyskanych krzywych Kaplana-Meier dołączano zakres przedziałów ufności.

Próbę ograniczono czasowo z uwagi na aktualność bazy zgonów będącej w dyspozycji na czas sporządzania niniejszego raportu do okresu między 01.12.2013 r. do 31.12.2020 r. – łącznie 84 miesiące maksymalnego okresu obserwacji. Zidentyfikowano łącznie:

- 3 620 pacjentów stosujących fluorouracyl (FUC), kwalifikujących się do oceny przeżycia całkowitego, sprawozdawanych w okresie 04.12.2013 r. - 31.12.2020 r.;
- 217 pacjentów stosujących irynotekan (ITC), sprawozdawanych w okresie 03.01.2014 r.-29.12.2020 r.;
- 46 pacjentów stosujących kapecytabinę (CAP), sprawozdawanych w okresie 02.01.2014 r.-12.11.2020 r.

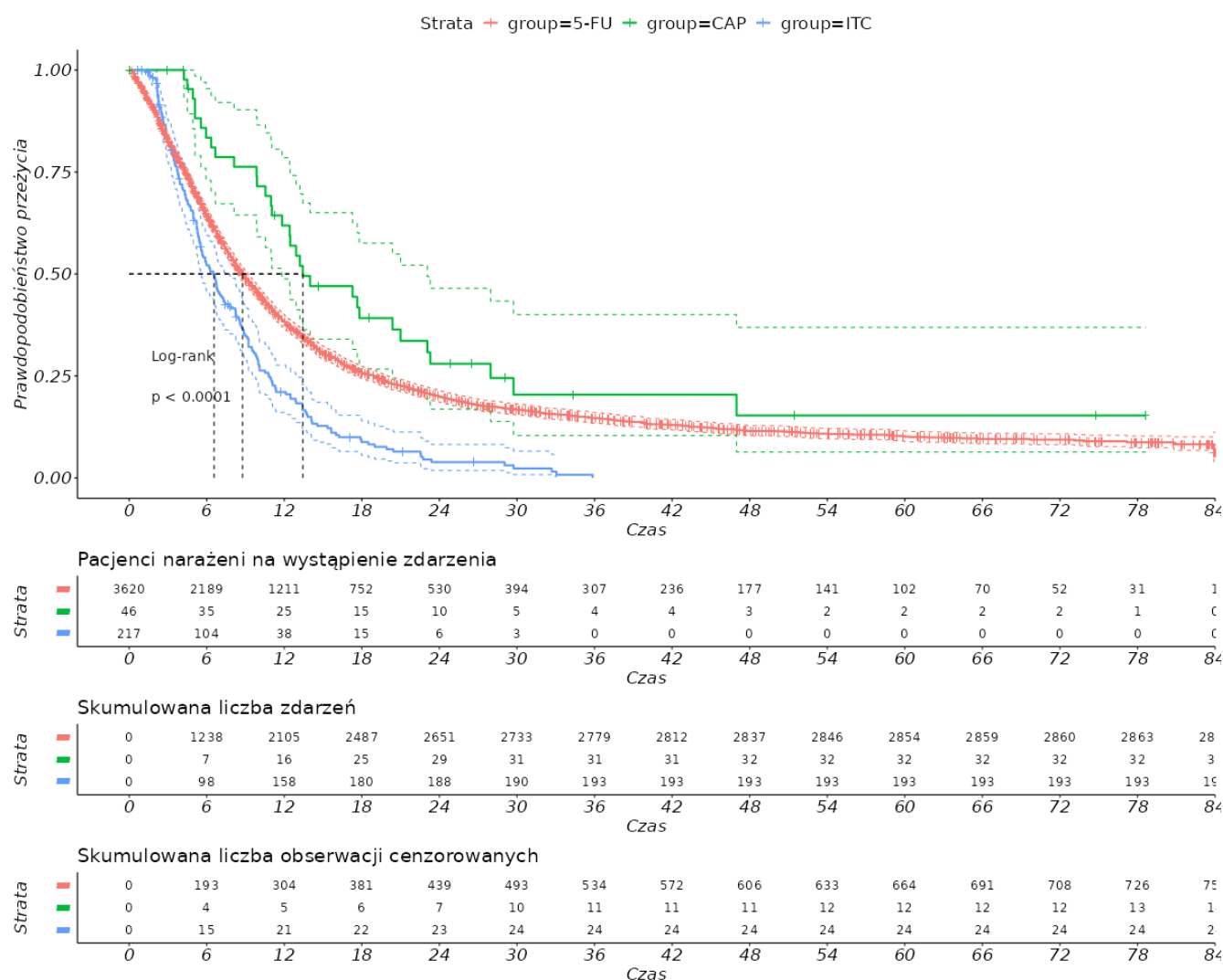
Kluczowym ograniczeniem przeprowadzonej analizy jest **brak możliwości przeprowadzenia wiarygodnej analizy porównawczej** pomiędzy grupami stosującymi analizowane składowe chemioterapii złożonej. Brak jest możliwości porównania stanu klinicznego pacjentów stosujących poszczególne schematy chemioterapii, ze względu na fakt, że dane dotyczące pacjentów nie są dostępne z pozycji baz płatnika publicznego. Szczegółowe dane raportowane są przy okazji programów lekowych, w których nałożono obowiązek uzupełniania danych zawartych w rejestrze (system monitorowania programów terapeutycznych - SMPT). Brak takiego obowiązku w przypadku technologii finansowanych w ramach chemioterapii uniemożliwia kompleksową ocenę skuteczności praktycznej tych technologii.

⁷ Kaplan, E. L., and Paul Meier. Nonparametric Estimation from Incomplete Observations. Journal of the American Statistical Association 53, no. 282 (1958): 457–81.

<https://doi.org/10.2307/2281868>

Tabela 6. Charakterystyka pacjentów włączonych do analizy przeżycia

PARAMETR	FUC	CAP	ITC
Liczba pacjentów	3 620	46	217
Udział mężczyzn	81,16%	84,78%	88,48%
Średni wiek ± SD [lata życia]	61,13 ± 8,67	61,70 ± 9,01	61,03 ± 9,04
Średni okres obserwacji [mies.]	13,13	17,83	7,78
Mediana okresu obserwacji [mies.]	7,82	12,68	5,72
Odsetek zgonów ogółem	79,14%	69,57%	88,94%



Rysunek 10. Kaplan-Meier dla przeżycia całkowitego pacjentów stosujących fluorouracyl, kapecytabinę, irynotekan

Tabela 7. Wyniki analizy przeżycia całkowitego - OS - Mediana (95% CI) [mies.]

	Mediana	0.95LCI	0.95UCI
FUC	8,77	8,41	9,20
CAP	13,44	11,83	23,06
ITC	6,57	5,55	7,43

CAP – CAPECITABINUM; **FUC** – FLUOROURACILUM; **ITC** – IRINOTECANI HYDROCHLORIDUM TRIHYDRICUM

Agencja zwraca uwagę, że powyższe oszacowania wskazujące na różnicę między grupami mogą nie wynikać bezpośrednio z wyższej lub niższej skuteczności samej terapii, ale z odmiennej charakterystyki pacjentów pod względem stanu wejściowego i stopnia zaawansowania choroby (wskaźniki rokownicze). W związku z powyższym stwierdzeniem należy z wysoką ostrożnością formułować wnioski odnośnie analizowanych terapii. Niemniej analiza została przeprowadzona zgodnie z zaraportowaną metodyką w sposób jasny i jednoznaczny w oparciu o rzeczywiste dane systemu opieki zdrowotnej.

Oszacowana wartość mediany przeżycia całkowitego w grupie pacjentów stosujących chemioterapię opartą o fluorouracyl wyniosła 8,77 (95% CI: 8,41; 9,20) mies. Najwyższy wynik estymatora osiągnięto w grupie pacjentów stosujących kapecytabinę mediana 13,44 (11,83; 23,06) mies., z kolei najniższy wynik został osiągnięty przez pacjentów stosujących irynotekan – mediana 6,57 (5,55; 7,43) mies.

7. Wpływ na obciążenie budżetu płatnika publicznego

Zlecenie dotyczy oceny rozszerzenia wskazania refundacyjnego na zasadzie dodania wskazania pozarejestacyjnego, wynikających z tego zmian w wielkości populacji oraz wpływu na budżet płatnika publicznego (NFZ). Ocena merytoryczna proponowanych zmian wykazała, że:

- oksaliplatinum jest składową schematów terapeutycznych opartych o fluoropirymidynę (FLOT, FOLFOX, CAPOX) w związku z czym wydanie decyzji administracyjnej o refundacji oksaliplatinum we wskazaniach C15 będzie dotyczyło populacji kwalifikującej się do fluoropirymidyn,
- weryfikacja rzeczywistej refundacji wykazała, że aktualnie oksaliplatinum jest stosowana u pacjentów z rozpoznaniem C15 zarówno jako rozpoznaniem głównym jak i współistniejącym do innych stanów klinicznych, w związku z czym realny przyrost populacji i kosztów może być ograniczony.

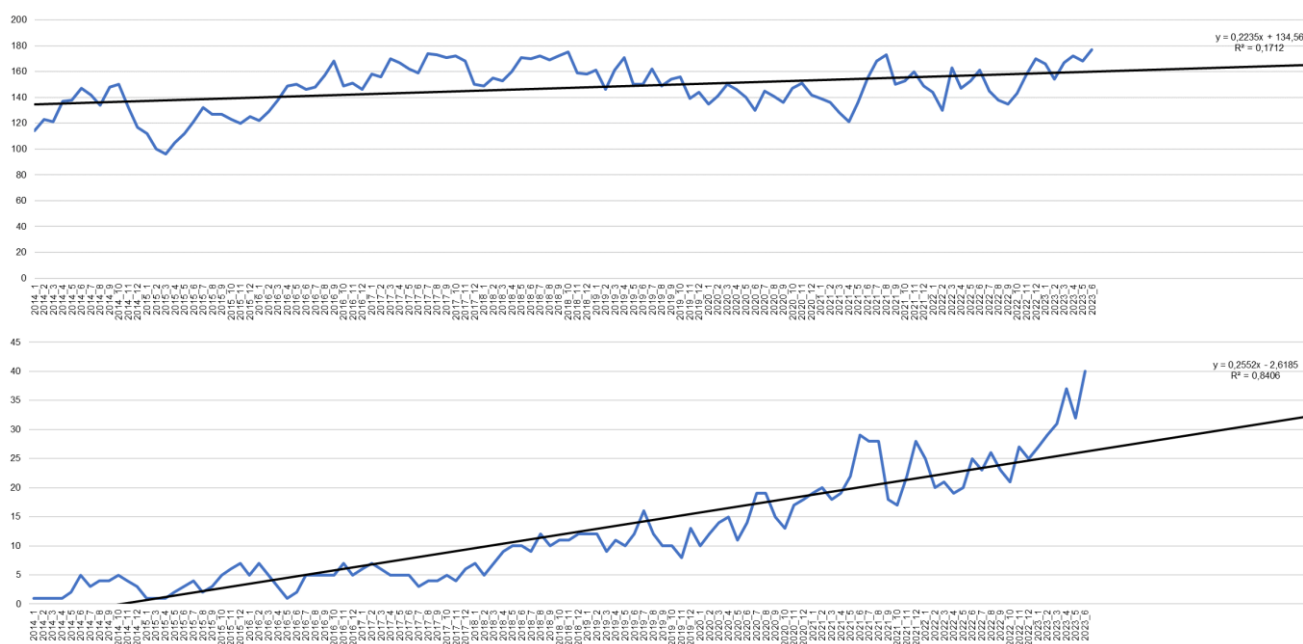
Mając na względzie wnioski z oceny merytorycznej proponowanej treści wskazania, zaproponowano scenariusz istniejący, w którym udziały oksaliplatinum w populacji kwalifikowanej do podania fluoropirymidyn pozostanie na poziomie wynikającym z prognozy danych. Scenariusz nowy będzie zakładał wzrost populacji korzystającej z oksaliplatinum o około 20% w każdym z kolejnych lat analizy wpływu na budżet.

7.1. Założenia

7.1.1. Populacja

Poglądowo przeanalizowano jaką pozycję aktualnie miała oksaliplatinum w leczeniu pacjentów z rakiem przełyku wobec generalnej liczby pacjentów stosujących fluoropirymidynę. Patrząc na dane z pozycji lat sprawozdawczych przedstawionych w tabeli 4 zobrazowano bliską stałego trendu liczbę pacjentów kwalifikowanych do leczenia z wykorzystaniem fluoropirymidyn oraz wzrastającą populację pacjentów leczonych oksaliplatinum.

Na poniższym rysunku przedstawiono porównanie miesięcznych populacji pacjentów leczonych odpowiednio fluoropirymidynami (fluorouracyl, kapecytabina) – górny wykres przebiegu oraz miesięcznych populacji pacjentów stosujących oksaliplatinum – dolny wykres. Do danych miesięcznych wyrysowano linię trendu w oparciu o równanie liniowe zamieszczone w prawych częściach wykresów. Dołączono wynik współczynnika zbieżności R^2 . Dla danych dotyczących fluoropirymidyn odnotowano znacząco niższy wynik dopasowania danych do modelu w porównaniu z danymi dla oksaliplatinum (0,17 vs 0,84).



Rysunek 11. Miesięczne populacje pacjentów leczonych fluoropirymidynami oraz miesięcznych oksaliplatinum

W kolumnach oznaczonych dopiskiem ETS przedstawiono wyniki kalkulacji z wykorzystaniem funkcji REGLINX.ETS, gdzie przyszłą wartość oblicza się na podstawie istniejących (historycznych) wartości przy użyciu wersji AAA algorytmu wykładniczego (ETS). Przewidywana wartość jest kontynuacją wartości historycznych w określonej dacie docelowej, która powinna być kontynuacją osi czasu. W kolumnach oznaczonych dopiskiem XPW przedstawiono wyniki kalkulacji z wykorzystaniem funkcji REGEXPW, gdzie prognoza oparta jest o przewidywany wzrost wykładniczy, używając istniejących danych.

Tabela 8. Dane wejściowe do modelu analizy wpływu na budżet – scenariusz istniejący

POPULACJA	2022	2023 XPW	2024 XPW	2025 XPW	2023 ETS	2024 ETS	2025 ETS
fluoropirymidyny	612	667	669	670	616	618	619
oksaliplatylna	91	134	175	228	101	112	122

Tabela 9. Dane wejściowe do modelu analizy wpływu na budżet – scenariusz nowy I

POPULACJA	2022	2023 XPW	2024 XPW	2025 XPW	2023 ETS	2024 ETS	2025 ETS
fluoropirymidyny	612	667	669	670	616	618	619
oksaliplatylna	91	160	209	273	122	134	147
INKREMENT	-	27	35	46	20	22	24

Zważywszy na brzmienie rekomendacji międzynarodowych (NCCN 2023) wskazujących, że oksaliplatylna jest preferowana w stosunku do cisplatylny ze względu na mniejszą toksyczność zaproponowano również scenariusz alternatywny. Scenariusz ten ma uwzględniać przejście 25% udziału cisplatylny w pierwszym roku analizy wpływu na budżet oraz 50% w roku kolejnym.

Tabela 10. Dane wejściowe do modelu analizy wpływu na budżet – alternatywny scenariusz istniejący

POPULACJA	2022	2023 XPW	2024 XPW	2025 XPW	2023 ETS	2024 ETS	2025 ETS
fluoropirymidyny	612	667	669	670	616	618	619
cisplatylna	465	518	505	493	452	438	425
oksaliplatylna	91	134	175	228	101	112	122

Tabela 11. Dane wejściowe do modelu analizy wpływu na budżet – alternatywny scenariusz nowy II

POPULACJA	2022	2023 XPW	2024 XPW	2025 XPW	2023 ETS	2024 ETS	2025 ETS
fluoropirymidyny	612	667	669	670	616	618	619
cisplatylna	465	440	379	246	384	329	212
DEKREMENT	-	78	126	246	68	110	212
oksaliplatylna	91	211	301	474	169	221	335
INKREMENT	-	78	126	246	68	110	212

7.1.2. Koszty

Koszty przyjęto zgodnie z wynikami rzeczywistej wielkości refundacji w przeliczeniu na pojedynczego pacjenta, zgodnie z wynikami przedstawionymi jako aktualny status finansowania. Pod uwagę brano wyłącznie dane za rok 2022 ze względu na fakt dynamicznie zmieniających się cen.

Tabela 12. Dane wejściowe do modelu analizy wpływu na budżet – koszty

technologia	uśredniony koszt roczny na pacjenta
oksaliplatylna	235,14 zł
cisplatylna	174,36 zł

7.2. Wyniki analizy wpływu na budżet

Tabela 13. Dane wejściowe do modelu analizy wpływu na budżet – liczebność populacji (inkrement/dekrement)

scenariusz	populacja	I rok AWB		II rok AWB	
		min	max	min	max
istniejący	fluoropirymidyny	618	669	619	670
	cisplatyna	438	505	425	493
	oksaliplatyna	112	175	122	228
nowy I	oksaliplatyna	134	209	147	273
nowy II	oksaliplatyna	221	301	335	474
	cisplatyna	329	379	212	246

Tabela 14. Wyniki analizy wpływu na budżet [zł]

wariant	I rok	II rok	I rok oksaliplatyna	II rok oksaliplatyna	zmiana nowy vs istniejący	
scenariusz istniejący						
minimalny	102 705,36 zł	102 790,08 zł	26 335,68 zł	28 687,08 zł	-	
prawdopodobny	115 748,58 zł	121 180,74 zł	33 625,02 zł	41 149,50 zł		
maksymalny	129 201,30 zł	139 571,40 zł	41 149,50 zł	53 611,92 zł		
scenariusz nowy I						
minimalny	107 878,44 zł	108 668,58 zł	31 508,76 zł	34 565,58 zł	5 173,08 zł	5 878,50 zł
prawdopodobny	122 332,50 zł	129 410,64 zł	40 208,94 zł	49 379,40 zł	6 583,92 zł	8 229,90 zł
maksymalny	137 196,06 zł	150 152,70 zł	49 144,26 zł	64 193,22 zł	7 994,76 zł	10 581,30 zł
scenariusz nowy II						
minimalny	109 330,38 zł	115 736,22 zł	51 965,94 zł	78 771,90 zł	6 625,02 zł	12 946,14 zł
prawdopodobny	123 094,98 zł	134 925,00 zł	61 371,54 zł	94 996,56 zł	7 346,40 zł	13 744,26 zł
maksymalny	136 859,58 zł	154 348,92 zł	70 777,14 zł	111 456,36 zł	7 658,28 zł	14 777,52 zł

W zakresie obciążenia budżetu przez oksaliplatynę w leczeniu pacjentów z rakiem przełyku (C15), bazując na danych za lata 2014-2022 oszacowano, że w latach 2024-2025 może dojść do zwiększenia wydatków płatnika publicznego do kwot **5-8 tys. zł w I roku analizy** oraz **6-15 tys. zł w roku kolejnym** w zależności od przyjętego scenariusza. W ostatnim w pełni sprawozdanym 2022 roku wydatki na oksaliplatynę w populacji C15 (pomimo braku formalnej refundacji) wyniosły 21 tys. zł.

8. Ponowienie oceny dla wskazań C22-C24 oraz C81-C88

8.1. Problem decyzyjny dla wskazań C22-C24 oraz C81-C88

Modyfikując treść zlecenia PLR2.4506.1.2024.PT Minister Zdrowia wniósł o zmianę załącznika, będącego przedmiotem prowadzonej oceny na C.46.b. W związku z powyższym skierowano prośbę o ocenę zastosowania oksaliplatinu w ramach katalogu chemioterapii we wskazaniach pozarejestacyjnych wynikających z treści tego załącznika. Oksaliplatina w leczeniu raka dróg żółciowych (C22-C24) oraz chłoniaków (C81-C88) była wielokrotnie przedmiotem prac Agencji w związku z czym jest to ocena cykliczna.

Na czas sporządzenia raportu obowiązującą opinią Rady Przejrzystości nt. substancji czynnych we wskazaniach pozarejestacyjnych dotyczącą oksaliplatinu są:

- Opinia Rady Przejrzystości nr **164/2021** z dnia 8 listopada 2021 roku w sprawie objęcia refundacją leków zawierających substancję czynną oxaliplatinum w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego; data upływu ważności opinii: 08.11.2024 r.
- oraz
- Opinia Rady Przejrzystości nr **10/2022** z dnia 24 stycznia 2022 roku w sprawie objęcia refundacją leków zawierających substancję czynną oxaliplatinum w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego; data upływu ważności opinii: 24.01.2025 r.

Należy jednak zauważyć, że ze względu na treść Opinii 164/2021, w której wskazano, że Rada nie była w stanie zaopiniować z uwagi na szczupłość materiału analitycznego zasadności finansowania oksaliplatinu we wskazaniach C82 wraz z podkodami, **merytorycznie obowiązującą w pełnym zakresie wskazań jest Opinia 10/2022**. W opinii tej odnosząc się do wyników analiz AOTMiT, w których odnaleziono inne wskazania do zastosowania oxaliplatinu niż wymienione w zleceniu Ministra Zdrowia Rada zarekomendowała poszerzenie wskazań o C83.3, C88.0 i C88.4.

Na podstawie Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 11 grudnia 2023 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 stycznia 2024 r. decyzja refundacyjna dla oksaliplatinu refundowanej w zakresie wskazań ujętych w załączniku C.46.b (rozpoznania C22-C24 oraz C81-C88) obowiązuje **do 1 maja 2024 roku**.

8.2. Wcześniejsze oceny AOTMiT

Oksaliplatina była wielokrotnie przedmiotem oceny zasadności finansowania w leczeniu raka dróg żółciowych (C22-C24) oraz chłoniaków (C81-C88).

Tabela 15. Rekomendacje Agencji dotyczące wnioskowanej technologii

Nr i data wydania	Stanowiska RP oraz Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
Opinia Rady Przejrzystości nr 10/2022 z dnia 24 stycznia 2022 roku	Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją leków zawierających substancję czynną oxaliplatinum, w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego tj.: C81 Ziarnica złośliwa [choroba Hodgkina] , - C82 Chłoniak nieziarniczy guzkowy [grudkowy] , C83 Chłoniak nieziarniczy rozlany , C84 Obwodowy i skórny chłoniak z komórek T , C85 Inne i nieokreślone postacie chłoniaka nieziarniczego , C22 Nowotwór złośliwy wątroby i przewodów żółciowych wewnątrzwątrobowych , C23 Nowotwór złośliwy pęcherzyka żółciowego , C24 Nowotwór złośliwy innych i nieokreślonych części dróg żółciowych , wraz ze wszystkimi podkodami wymienionymi w zleceniu Ministra Zdrowia z dnia 02.12.2021 r. znak PLR.4504.1009.2021.PA. Ponadto, odnosząc się do wyników analiz AOTMiT, w których odnaleziono inne wskazania do zastosowania oxaliplatinu niż wymienione w zleceniu Ministra Zdrowia z dnia 02.12.2021 r. znak PLR.4504.1009.2021.PA, tj: C88.0 Makroglobulinemia Waldenstroma , C88.4 Chłoniak typu MALT , C83.3 Rozlany chłoniak z dużych komórek B , Rada uznaje za zasadne objęcie refundacją leków zawierających substancję czynną oxaliplatinum w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego również w tych wskazaniach. C83 Chłoniak nieziarniczy rozlany Nie odnaleziono wytycznych dotyczących stosowania oxaliplatinu w tym wskazaniu. Analitycy AOTMiT odnaleźli jednak kilka publikacji (Tessoulin 2021, Ionescu-Iltu 2019, Lacout 2020, Tixier 2017) dokumentujących aktywność kliniczną oksaliplatinu w omawianym wskazaniu. W przypadku większości

Nr i data wydania	Stanowiska RP oraz Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
	<p>badan schematy zawierające oxaliplatinę stosowano w co najmniej drugiej linii leczenia u pacjentów w zaawansowanym stadium choroby.</p> <p>C85 Inne i nieokreślone postacie chłoniaka nieziarniczego</p> <p>Nie odnaleziono wytycznych dotyczących stosowania oxaliplatiny w tym wskazaniu z wyjątkiem zaleceń NCCN z 2021 roku gdzie w chłoniaku z komórek B, nieokreślonym (C85.1) zalecane są schematy niezawierające oxaliplatinę. Odnaleziono przez analityków AOTMiT badania Collignon 2019 i Culter 2010 dokumentują jednak aktywność zawierającego oxaliplatinę schematu GemOx-R w omawianym wskazaniu.</p> <p>Wyniki badań jednoramiennych, omówionych w analizie AOTMiT, dokumentują aktywność kliniczną oxaliplatinę również w tych wskazaniach. Z tego powodu Rada wyraziła pozytywną opinię dotyczącą zasadności finansowania omawianego leku dla kodów ICD-10 C88.0, C88.4, C83.3.</p>
<p>Opinia Rady Przejrzystości nr 164/2021 z dnia 8 listopada 2021 roku</p>	<p>Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją leków zawierających substancję czynną oxaliplatinę we wskazaniach inne niż określone w ChPL:</p> <p>1) nowotwory dróg żółciowych i pęcherzyka żółciowego (ICD-10: C22-24);</p> <p>2) chłoniak rozlany z dużych komórek B – DLBCL (ICD-10 C83, C85.7), przewlekła białaczka limfocytowa/chłoniak z małych limfocytów B –Zespół Richtera (ICD-10 C85.7, C83), pozawęzłowy chłoniak z komórek T/NK typu nosowego i inne z komórek T (ICD-10 C84), chłoniak Hodgkina (ICD-10 C81).</p> <p>W odniesieniu do pozostałych rozpoznań (C82 Chłoniak nieziarniczy guzkowy [grudkowy]; C82.0 z małych komórek z wpuklonym jądrem, guzkowy; C82.1 Mieszany z małych komórek z wpuklonym jądrem i z dużych komórek, guzkowy; C82.2 z dużych komórek, guzkowy; C82.7 Inne postacie chłoniaka nieziarniczego guzkowego; C82.9 Chłoniak nieziarniczy guzkowy, nieokreślony) Rada Przejrzystości nie jest w stanie zaopiniować z uwagi na szczupłość materiału analitycznego, który z uwagi na krótki czas realizacji objął jedynie przegląd wytycznych klinicznych. W związku z powyższym, technologie obejmujące zastosowanie oxaliplatinę w powyższych wskazaniach powinien być oceniony przez Radę powtórnie, po przygotowaniu raportu AOTMiT obejmującego pełny przegląd systematyczny</p>
<p>Opinia Rady Przejrzystości nr 28/2020 z dnia 10 lutego 2020 roku</p>	<p>Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją leków zawierających substancję czynną oxaliplatinę, w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego tj. nowotwory dróg żółciowych i pęcherzyka żółciowego (ICD-10: C22-24).</p> <p>Uzasadnienie opinii:</p> <p>Odnaleziono 3 rekomendacje kliniczne dotyczące postępowania w nowotworach dróg żółciowych i pęcherzyka żółciowego: polskie PTOK z 2015 r., amerykańskie NCCN z 2019 r. oraz europejskie ESMO z 2016 r. Zgodnie z nimi, standardem postępowania w ramach terapii systemowej w ocenianych wskazaniach jest skojarzenie gemcytabiny i cisplatinę. Wytyczne PTOK 2015 wskazują, że nie ma dowodów na skuteczność oxaliplatinę w tych wskazaniach. W najnowszych wytycznych – NCCN 2019 podano natomiast, że istnieją dowody pochodzące z badań II fazy wskazujące na korzyści z zastosowania różnych skojarzeń oxaliplatinę. Według wytycznych ESMO 2016 oxaliplatinę może zastąpić cisplatinę w ramach skojarzenia z gemcytabiną w przypadku chorych, u których występuje ryzyko związane z obciążeniem pracy nerek.</p> <p>Odnaleziono jedno badanie porównujące ocenianą interwencję z technologią alternatywną – randomizowane badanie kliniczne III fazy Sharma 2019 dotyczące porównania skuteczności i bezpieczeństwa terapii skojarzonej gemcytabiną i oxaliplatiną (GemOx) z gemcytabiną i cisplatiną (GemCis) u pacjentów z nieoperacyjnym lub przerzutowym nowotworem pęcherzyka żółciowego. W badaniu Sharma 2019 w 10,5-miesięcznym okresie obserwacji w przypadku chorych stosujących GemOx odnotowano nieco dłuższą medianę (9,0 mies. vs 8,3 mies.) i wyższą średnią (11,2 mies. vs 10,4 mies.) przeżycia całkowitego w porównaniu do pacjentów przyjmujących GemCis. Wyniki nie były jednak istotne statystycznie. Mediana PFS w grupie GemOx wyniosła 5,0 mies. i była istotnie statystycznie dłuższa od mediany PFS w grupie GemCis (4,0 mies.).</p> <p>Ponieważ badanie Sharma 2019 obejmowało pacjentów z nowotworami pęcherzyka żółciowego, co stanowi tylko część populacji określonej w zleceniu MZ, do opracowania włączono jedno ramię z badania RCT III fazy Lee 2012 – chorych stosujących GemOx w leczeniu nowotworów dróg żółciowych, którego populacja odpowiada populacji wskazanej w zleceniu MZ. W badaniu Lee 2012 u 2% pacjentów leczonych schematem GemOx odnotowano całkowitą odpowiedź na leczenie, a u 14% – odpowiedź częściową. Stabilizację choroby osiągnęła ponad połowa pacjentów natomiast progresja choroby wystąpiła u 22% z nich. W badaniu tym mediana przeżycia bez progresji choroby wyniosła 4,2 mies., natomiast mediana przeżycia całkowitego – 9,5 mies.</p> <p>W 2014 roku zarówno Rada Przejrzystości jak i Prezes AOTM pozytywnie zaopiniowali usunięcie świadczenia gwarantowanego obejmującego podanie oxaliplatinę w rozpoznaniach określonych kodami ICD-10: C22.1, C23, C24.1, C24.9 w ramach programu chemioterapii niestandardowej. Standardem postępowania w ocenianych wskazaniach jest skojarzenie gemcytabiny i cisplatinę. Produkty lecznicze zawierające gemcytabinę i cisplatinę, znajdujące się na liście refundacyjnej, również nie są zarejestrowane w ocenianych wskazaniach.</p> <p>Aspekty ekonomiczne</p> <p>Liczebność populacji docelowej przyjęto na poziomie 817 chorych. Brak jest podstaw do określenia w jakim stopniu schemat gemcytabina + oxaliplatinę zastąpiłby schemat gemcytabina + cisplatinę. W przypadku założenia o refundacji jedynie schematu gemcytabina + oxaliplatinę, koszt 1 cyklu</p>

Nr i data wydania	Stanowiska RP oraz Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
	leczenia w tej populacji wyniesie 103,6 tys. zł, natomiast koszt 6 cykli terapii (maksymalna liczba cykli w badaniu Sharma 2019) – 621,7 tys. zł. Przyjmując założenie o refundacji jedynie technologii alternatywnej – schematu gemcytabina + cisplatyna koszt 1 cyklu terapii populacji docelowej wyniesie 87,5 tys. zł, natomiast koszt 8 cykli (maksymalna liczba cykli w badaniu Sharma 2019) – 700,0 tys. zł.
<p>Opinia Rady Przejrzystości nr 2/2018 z dnia 8 stycznia 2018 roku</p>	<p>Rada Przejrzystości uważa za zasadne objęcie refundacją leków zawierających substancję czynną oksaliplatinę we wskazaniach pozarejestryjnych: chłoniak rozlany z dużych komórek B – DLBCL (ICD-10 C83, C85.7), przewlekła białaczka limfocytowa/chłoniak z małych limfocytów B – Zespół Richtera (ICD-10 C91, C85.7, C83), pozawęzłowy chłoniak z komórek T/NK typu nosowego i inne z komórek T (ICD-10 C84), chłoniak Hodgkina (ICD-10 C81).</p> <p>Jednocześnie Rada Przejrzystości uważa za niezasadne objęcie refundacją leków zawierających substancję czynną oksaliplatinę we wskazaniach pozarejestryjnych: chłoniak grudkowy – transformacja w DLBCL (ICD-10 C82, C83, C85.7), chłoniak z komórek płaszczka (ICD-10 C85.7).</p> <p>Uzasadnienie opinii:</p> <p>Główne argumenty decyzji:</p> <p>Przedstawiono rekomendacje kliniczne 3 organizacji – polskiej (PTOK), europejskiej (ESMO) i brytyjskiej (NICE). Jedynie wytyczne europejskie ESMO 2015 w trzech na sześć analizowanych wskazań – w chłoniaku rozlanym z dużych komórek B (DLBCL), przewlekłej białaczce limfocytowej (PBL)/chłoniaku z małych limfocytów B – Zespole Richtera (RS) oraz pozawęzłowym chłoniaku z komórek T wskazywały na możliwość stosowania schematu leczenia zawierającego oksaliplatinę. W przypadku transformacji chłoniaka grudkowego żadne z wytycznych nie wskazywały na stosowanie oksaliplatinę, podobnie jak w przypadku chłoniaka z komórek płaszczka, przy którym jako opcję leczenia wskazywano przede wszystkim terapię oparte na rytuksymabie. W przypadku chłoniaka Hodgkina również nie wskazano na stosowanie oksaliplatinę, ale w wytycznych polskich jako terapię najczęściej stosowaną w tym wskazaniu wymieniono schematy oparte na cisplatinie, która jest związkiem platyny. Nie odnaleziono rekomendacji refundacyjnych dla substancji czynnej oksaliplatinę w analizowanych wskazaniach.</p>
<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 198/2014 z dnia 30 czerwca 2014 r.</p>	<p>Rada Przejrzystości uważa za zasadne usunięcie świadczenia obejmującego podawanie oksaliplatinę w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodu ICD-10: C22.0 (rak komórek wątroby), realizowanego w ramach „Programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”.</p> <p>Uzasadnienie stanowiska:</p> <p>Ze względu na ograniczoną skuteczność chemioterapia nie jest zalecaną metodą leczenia raka wątrobowokomórkowego (hepatocellular carcinoma HCC). Systemowa chemioterapia chorych na zaawansowanego HCC nie jest metodą użyteczną w praktyce klinicznej ze względu na niską wrażliwość na działanie cytotoksycznych leków w związku z nadekspresją genu wielolekowej oporności nowotworu. Jedynym lekiem, który nieznacznie wydłuża czas przeżycia jest sorafenib, gdy stosowany jest u chorych z zachowaną dobrą wydolnością wątroby. Brak jest dowodów naukowych wysokiej jakości potwierdzających skuteczność kliniczną oksaliplatinę w ocenianym wskazaniu. Większość międzynarodowych rekomendacji nie wymienia oksaliplatinę jako opcji terapeutycznej w leczeniu HCC.</p>
<p>Rekomendacja Prezesa AOTM nr 161/2014 z dnia 30 czerwca 2014 r.</p>	<p>Prezes Agencji rekomenduje usunięcie z wykazu świadczeń gwarantowanych świadczenia opieki zdrowotnej obejmującego podanie oksaliplatinę we wskazaniu określonym kodem ICD-10: C22.0 rak komórek wątroby, realizowanego w ramach chemioterapii niestandardowej.</p> <p>Uzasadnienie rekomendacji:</p> <p>Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości, uważa za zasadne usunięcie świadczenia obejmującego podanie oksaliplatinę w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodu ICD-10: C22.0 (rak komórek wątroby), realizowanego w ramach „Programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”. Brak jest dowodów naukowych wysokiej jakości potwierdzających skuteczność kliniczną oksaliplatinę w ocenianym wskazaniu. Większość międzynarodowych rekomendacji nie wymienia oksaliplatinę jako opcji terapeutycznej w leczeniu raka wątrobowokomórkowego.</p>
<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 32/2014 z dnia 27 stycznia 2014 r.</p>	<p>Rada Przejrzystości uważa za zasadne usunięcie świadczenia obejmującego podawanie: oksaliplatinę w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów ICD10: C22.1, C23, C24.1, C24.9 w ramach „Programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”</p> <p>Uzasadnienie stanowiska:</p> <p>Finansowanie oksaliplatinę stosowanej w ramach chemioterapii w wymienionych rozpoznaniach nie jest uzasadnione, ponieważ jej skuteczność kliniczna nie jest potwierdzona wynikami prospektywnych badań. Standardem leczenia jest schemat chemioterapii z udziałem gemcytabiny i cisplatinę, a w przypadku przeciwwskazań do stawiania cisplatinę można rozważyć leczenie z udziałem gemcytabiny w monoterapii lub w skojarzeniu z fluorouracylem. Lek nie jest również rekomendowany przez PTOK w tych rozpoznaniach.</p>
<p>Rekomendacja Prezesa AOTM nr 25/2014 z dnia 27 stycznia 2014 r.</p>	<p>Prezes Agencji rekomenduje usunięcie z wykazu świadczeń gwarantowanych, realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej świadczenia gwarantowanego obejmującego podanie oksaliplatinę w rozpoznaniach określonych kodami ICD-10: C22.1 – rak przewodów żółciowych wewnątrzwątrobowych, C23 – nowotwór złośliwy pęcherzyka żółciowego, C24.1 – nowotwór złośliwy innych i nieokreślonych części dróg żółciowych - brodawka większa dwunastnicy Vatera, C24.9 – nowotwór złośliwych innych i nieokreślonych części dróg żółciowych – drogi żółciowe, nieokreślone.</p>

Nr i data wydania	Stanowiska RP oraz Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
	<p>Uzasadnienie rekomendacji:</p> <p>Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości uważa, że brak jest dowodów naukowych wysokiej jakości potwierdzających skuteczność kliniczną oksaliplatinę w ocenianych wskazaniach. Zgodnie z opinią ekspertów klinicznych i międzynarodowymi rekomendacjami, standardem leczenia jest schemat chemioterapii z udziałem gemcytabiny i cisplatinę. Polskie Towarzystwo Onkologii klinicznej także nie wymienia oksaliplatinę jako opcji terapeutycznej w tych rozpoznaniach.</p>
<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 29/2014 z dnia 27 stycznia 2014 r.</p>	<p>Rada Przejrzystości uważa za zasadne usunięcie świadczenia obejmującego podawanie oksaliplatinę w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów ICD-10: C83.9, C85.9 realizowanego w ramach „Programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”.</p> <p>Uzasadnienie stanowiska:</p> <p>Rada nie znalazła przekonujących danych potwierdzających skuteczność kliniczną oksaliplatinę w wymienionych rozpoznaniach. Oksaliplatinę nie jest również wymieniana i zalecana w tych rozpoznaniach przez międzynarodowe towarzystwa naukowe. Natomiast jest zalecana w chłoniakach z dużych komórek B. W wymienionych wskazaniach dostępne są inne technologie lekowe o potwierdzonej skuteczności i są one finansowane ze środków publicznych.</p>
<p>Rekomendacja Prezesa AOTM nr 23/2014 z dnia 27 stycznia 2014 r.</p>	<p>Prezes Agencji rekomenduje usunięcie z wykazu świadczeń gwarantowanych świadczenia opieki zdrowotnej obejmującego podanie oksaliplatinę w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodu ICD-10: C83.9 – chłoniak nieziarniczy rozlany nieokreślony, C85.9 – chłoniak nieziarniczy nieokreślony, realizowanego w ramach programu chemioterapii niestandardowej.</p> <p>Uzasadnienie rekomendacji:</p> <p>Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości, uważa za zasadne usunięcie świadczenia obejmującego podawanie oksaliplatinę w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów ICD-10: C83.9, C85.9 realizowanego w ramach „Programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”. Brak jest przekonujących danych potwierdzających skuteczność kliniczną oksaliplatinę we wnioskowanych wskazaniach.</p>

8.3. Rekomendacje kliniczne

Celem aktualizacji oceny dla wskazań związanych z leczeniem raka dróg żółciowych (C22-C24) oraz chłoniaków (C81-C88) przeprowadzono aktualizację/uzupełnienie treści zamieszczonych w raporcie OT.4221.52.2021.

We wspomnianym raporcie przeprowadzono wyszukiwanie w dniach 17-21.12.2021 r., którego celem było m.in. zaktualizowanie wytycznych praktyki klinicznej opisanych w opracowaniu AOTMiT z 2021 roku (OT.4221.50.2021).

W celu odnalezienia aktualnych wytycznych praktyki klinicznej przeszukano następujące źródła:

- polskie: PTOK <http://onkologia.zalecenia.med.pl/>,
- ogólnoeuropejskie: ESMO <https://www.esmo.org/guidelines>,
- amerykańskie: NCCN <https://www.nccn.org/>.

Dodatkowo przeprowadzono niesystematyczne wyszukiwanie przy użyciu wyszukiwarki internetowej.

Podsumowanie raportu OT.4221.52.2021

Odnaleziono łącznie 13 wytycznych klinicznych, odnoszących się do terapii wskazań wymienionych w zleceniu.

- C22-C24

W najnowszych wytycznych NCCN z 2021 r. oksaliplatinę jest wymieniana jako składnik terapii preferowanych w leczeniu neoadjuwantowym i adjuwantowym, a także w przypadku choroby nieresekcyjnej i przerzutowej w leczeniu nowotworów złośliwych wątroby i przewodów żółciowych wewnątrzwątrobowych takich jak: nowotwór złośliwy innych i nieokreślonych części dróg żółciowych, nowotwór brodawki większej dwunastnicy Vatera, zmiana przekraczająca granice jednego umiejscowienia w obrębie dróg żółciowych, nowotwór dróg żółciowych o umiejscowieniu nieokreślonym. Natomiast wytyczne pomijają zastosowanie oksaliplatinę w przypadku: raka przewodów żółciowych wewnątrzwątrobowych (cholangiocarcinoma), nowotworu złośliwego pęcherzyka żółciowego oraz nowotworu dróg żółciowych zewnątrzwątrobowych, zalecając inne leczenie. Starsze wytyczne europejskie ESMO 2016 wskazują, że z uwagi na brak dowodów dotyczących skuteczności klinicznej, leczenie zawierające m.in. oksaliplatinę może być zastosowane po rozważeniu korzyści i ryzyka zaproponować pacjentowi z chorobą miejscową w ramach terapii adjuwantowej leczenie radioterapią, radiochemioterapią lub chemioterapią. Wytyczne ESMO dopuszczają również zastąpienie cisplatinę

oksalipłatyną u chorych z niewydolnością nerek. Polskie wytyczne PTOK 2015 nie uwzględniają zastosowania oksalipłaty w leczeniu nowotworów złośliwych wątroby i przewodów żółciowych poza leczeniem przerzutów do wątroby w przebiegu raka jelita grubego.

- C81

W leczeniu choroby Hodgkina wytyczne polskie PTOK 2020 i europejskie ESMO 2018 wśród zalecanych schematów pomijają zastosowanie oksalipłaty. Natomiast amerykańskie wytyczne NCCN 2021 w przypadku nawrotowego/opornego na leczenie chłoniaka Hodgkina, po wykorzystaniu opcji terapeutycznych zalecanych w drugiej linii, zalecają stosowanie m.in. schematu GEMOX, tj. gemcytabiny z oksalipłatyną,

- C82

W leczeniu chłoniaka nieziarniczego guzkowego polskie wytyczne PTOK 2020 i amerykańskie wytyczne NCCN 2021 pomijają zastosowanie schematów zawierających oksalipłatynę, natomiast europejskie wytyczne ESMO 2020 wskazują na możliwość zastosowania schematów opartych na platynie w fazie indukcyjnej terapii nawrotowego szpiczaka grudkowego.

- C84

W leczeniu obwodowego i skórniego chłoniaka z komórek T zaleca się stosowanie oksalipłaty w wytycznych polskich PTOK 2020, europejskich ESMO 2013 oraz amerykańskich NCCN 2021.

- C85

- Wytyczne NCCN 2021 dla chłoniaka z komórek B, nieokreślony (kod ICD-10 C85.1) wskazują na zasadność zastosowania oksalipłaty.

Nie odnaleziono wytycznych dla wszystkich podtypów chłoniaka nieziarniczego rozlanego C83.

- W leczeniu chłoniaka nieziarniczego rozlanego z małych komórek z wpuklonym jądrem wytyczne amerykańskie NCCN 2021 zalecają schemat zawierający m.in. oksalipłatynę jako preferowany schemat terapeutyczny w leczeniu indukcyjnym (terapia agresywna), natomiast starsze wytyczne europejskie ESMO 2013 nie odnoszą się do zastosowania oksalipłaty.
- Oksaliplatyna nie jest zalecana w leczeniu chłoniaka limfoblastycznego (wytyczne NCCN 2021 wskazują, że leczenie odbywa się według schematu dla ostrej białaczki szpikowej, które wśród postępowania nie wymienia oksalipłaty, a polskie wytyczne PTOK 2020 zalecają schematy niezawierające oksalipłaty). Oksaliplatyna nie jest również zalecana w leczeniu guza Burkitta (w wytycznych NCCN 2021 oksaliplatyna nie jest składnikiem zalecanych schematów).

Mając na względzie podsumowanie opracowania z 2022 roku postanowiono przeprowadzić uzupełniające wyszukiwanie wytycznych we wskazaniach C83 oraz C88.

W zakresie pacjentów z postaciami chłoniaka rozlanego z dużych komórek B nie odnaleziono nowszych wytycznych niż te analizowane w raporcie OT.4221.52.2021, jednak ich opis nie znalazł się w finalnej wersji dokumentu. W wytycznych PTOK 2020 wskazano jedynie, że w przypadku wystąpienia oporności lub nawrotu DLBCL większość protokołów leczenia drugiej linii zawiera związki platyny i/lub ifosfamid. W wytycznych NCCN 2024 wskazano na zasadność zastosowania oksalipłaty w:

- terapii indukcyjnej chłoniaka nieziarniczego rozlanego z małych komórek z wpuklonym jądrem;
schemat LyMA: RDHA (rytuksymab, deksametazon, cytarabina) + platyna (karboplatyna, cisplatyna lub **oksaliplatyna**) x 4 cykle, a następnie RCHOP (rytuksymab, cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna, prednizon) w leczeniu CR innego niż PET
schemat TRIANGLE: naprzemienny RCHOP + kowalencyjny BTKi/RDHA (rytuksymab, deksametazon, cytarabina) + platyna (karboplatyna, cisplatyna lub **oksaliplatyna**)
w drugiej i kolejnych liniach leczenia jako schematy użyteczne w szczególnych sytuacjach:
DHA (deksametazon, cytarabina) + platyna (karboplatyna, cisplatyna lub **oksaliplatyna**) + rytuksymab (jeśli nie podano wcześniej)
GemOx (gemcytabina, **oksaliplatyna**) + rytuksymab
- w przypadku choroby nawrotowej
chemioterapia oparta o platyny bez rytuksymabu u pacjentów kwalifikujących się do przeszczepu

W zakresie pacjentów ze złośliwymi chorobami immunoproliferacyjnymi odnaleziono:

- **NCCN 2024**, w których nie wskazuje się zasadności wykorzystania oksaliplatyny lub innych związków platyny w leczeniu złośliwych chorób immunoproliferacyjnych na przykładzie makroglobulinemii.

Zalecenia postępowania terapeutycznego w makroglobulinemii Waldenströma – wersja 2.2024,

Pacjenci uprzednio nieleczeni – I linia leczenia

Preferowane schematy w terapii podstawowej (w kolejności alfabetycznej):

- bendamustyna + rytuksymab
- bortezomib + deksametazon + rytuksymab (należy rozważyć w przypadku pacjentów z objawową nadmierną lepkością lub u których wymagana jest szybka redukcja IgM)
- ibrutynib ± rytuksymab (kategoria 1)
- zanubrutynib (kategoria 1)

Inne rekomendowane schematy terapii podstawowej (w kolejności alfabetycznej):

- bendamustyna;
- karfilzomib + rytuksymab + deksametazon
- iksazomib + rytuksymab + deksametazon
- rytuksymab
- rytuksymab + cyklofosfamid + deksametazon
- rytuksymab + cyklofosfamid + prednizon

Terapia pacjentów uprzednio leczonych

Preferowane schematy (w kolejności alfabetycznej):

- bendamustyna + rytuksymab
- bortezomib + deksametazon + rytuksymab (należy rozważyć w przypadku pacjentów z objawową nadmierną lepkością lub u których wymagana jest szybka redukcja IgM)
- ibrutynib ± rytuksymab (kategoria 1)
- rytuksymab + cyklofosfamid + deksametazon
- zanubrutynib (kategoria 1)

Inne rekomendowane schematy leczenia (w kolejności alfabetycznej):

- akalabrutynib
- bendamustyna
- iksazomib + rytuksymab + deksametazon
- R-CHOP (rytuksymab + cyklofosfamid + doksorubicyna + winkrystyna + prednizon)
- rytuksymab
- rytuksymab + cyklofosfamid + prednizon
- wenetoklaks

Terapie zalecane w określonych przypadkach:

- kładrybina ± rytuksymab (może być związany z transformacją choroby i (lub) rozwojem MDS/AML u pacjentów z makroglobulinemią Waldenströma)
- ewerolimus
- fludarabina ± rytuksymab (może być związany z transformacją choroby i (lub) rozwojem MDS/AML u pacjentów z makroglobulinemią Waldenströma)
- fludarabina+cyklofosfamid+rytuksymab (może być związany z transformacją choroby i (lub) rozwojem MDS/AML u pacjentów z makroglobulinemią Waldenströma)

ofatumumab (dla pacjentów nietolerujących rytuksymabu; może być stosowany jako pojedynczy środek lub w terapii skojarzonej wszędzie tam, gdzie podawany jest rytuksymab. Chociaż ofatumumab nie jest już dostępny na rynku, można go uzyskać do użytku klinicznego).

- **PGSz 2023**, w których nie wskazuje się zasadności wykorzystania oksaliplatinu lub innych związków platyny w leczeniu złośliwych chorób immunoproliferacyjnych na przykładzie makroglobulinemii.

Zalecenia postępowania terapeutycznego w makroglobulinemii Waldenströma – leczenie pierwszej linii

- Wybór pierwszej linii leczenia zależy od tego, czy chory jest kandydatem do autoHSCT, czy w obrazie klinicznym dominują objawy cytopenii, czy też objawy związane z obecnością białka IgM.
- Nie zaleca się już schematu R-CHOP (rytuksymab, cyklofosfamid, doksorubicyna, wintystyna, prednizon jako leczenia pierwszego wyboru. (...) Należy jednak podkreślić, że bendamustyna w Polsce jest refundowana w leczeniu pierwszej linii tylko u tych chorych na WM, u których są przeciwwskazania do stosowania schematów zawierających antracykliny. Immunochemioterapia RB jest dobrze tolerowana nawet przez starszych chorych, a mielosupresja i infekcje są rzadziej obserwowane niż przy stosowaniu analogów puryn. U chorych starszych oraz pacjentów z niewydolnością nerek należy pamiętać o zmniejszeniu dawki bendamustyny.
- W pierwszej linii leczenia rekomenduje się również schemat R-Bor lub R-BorD (nazywany inaczej BRD czyli bortezomib, rytuksymab, deksametazon), szczególnie u chorych z wysokim stężeniem IgM, z objawowym HVS, krioglobulinemią, chorobą zimnych aglutynin, amyloidozą i niewydolnością nerek lub u chorych młodych, u których wskazane jest unikanie analogów puryn i leków alkilujących. Według rekomendacji IWWM-8 zaleca się stosowanie bortezomibu podskórnie, 1 raz w tygodniu. (...) Leczenie pierwszej linii według schematu RCD jest skuteczne oraz bezpieczne i może być również stosowane u pacjentów starszych z chorobami współistniejącymi, jeśli tylko kwalifikują się do immunochemioterapii. Schemat RCD zaleca się w szczególności u pacjentów z cytopeniami towarzyszącymi MW, chociaż brak jest randomizowanych badań porównujących RCD z innymi schematami immunochemioterapii.
- Rytuksymab w monoterapii, w pierwszej linii leczenia, jest zalecany u pacjentów z tzw. chorobami związanymi z obecnością IgM, w szczególności z neuropatią, a także u pacjentów starszych, z licznymi chorobami współistniejącymi, którzy nie kwalifikują się do immunochemioterapii.
- Chemioterapia oparta na fludarabinie nie jest rekomendowana w leczeniu pierwszej linii u chorych kwalifikujących się do autoHSCT, stanowi natomiast opcję leczenia u chorych w dobrym stanie ogólnym z nawrotem czy opornością choroby. U chorych starszych będących kandydatami do monoterapii lekami doustnymi, IWWM-7 podkreśla przewagę fludarabiny nad leukeranem.
- Leczenie podtrzymujące rytuksymabem nie jest obecnie rekomendowane ani po zakończeniu leczenia pierwszej linii, ani kolejnej.
- Rekomendacje dotyczące leczenia pierwszej linii u objawowych chorych na makroglobulinemię Waldenströma:
 - chorzy kwalifikujący się do autoHSCT: RCD; BR; R-Bor-D; R-Bor;
 - chorzy z cytopeniami związanymi z WM lub organomegalią: RCD; RB; R-Bor;
 - chorzy z objawowym HVS, krioglobulinemią lub zimnymi aglutyninami: R-BorD; RB (alternatywnie FR – fludarabina, rytuksymab lub FCR – fludarabina, cyklofosfamid, rytuksymab);
 - chorzy z neuropatią związaną z IgM: R, RCD (alternatywnie Fr lub RB);
 - chorzy starsi w złym stanie ogólnym: RCD, fludarabina doustnie (alternatywnie rytuksymab lub chlombucyl);
 - chorzy starsi niekwalifikujący się do leczenia dożylnego: fludarabina doustnie (alternatywnie chlorambucyl).

Leczenie kolejnej linii

- W przypadku chorych z nawrotem lub opornością, IWWM-7 i IWWM-8 rekomendują kwalifikację do badań klinicznych z nowymi lekami. Poza badaniami klinicznymi wybór leczenia kolejnej linii zależy od rodzaju terapii zastosowanej w pierwszej linii, odpowiedzi na leczenie oraz czasu jej trwania, stanu ogólnego chorego i chorób towarzyszących, planowanej procedury autoHSCT. Powtórzenie terapii jest uzasadnione, jeśli wcześniejsza odpowiedź trwała co najmniej

12 miesięcy, natomiast jeżeli była krótsza, zaleca się zastosowanie chemioterapii zawierającej inne grupy leków.

- o Wskazania do rozpoczęcia leczenia w nawrocie choroby są takie same jak te stosowane przy włączaniu leczenia pierwszej linii. Schematy, które zaleca się w kolejnych liniach leczenia są takie, jak dla pierwszej linii leczenia, a więc RCD, RB, R-Bor, R-BorD, a także FCR oraz monoterapię ibrutynibem, którego stosowanie w Polsce nie jest refundowane. Ponadto u chorych opornych na rytuksymab można rozważyć stosowanie ofatumumabu.

8.4. Wskazanie nowych dowodów naukowych

W celu odnalezienia dowodów naukowych dotyczących skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania oksaliplatinum w monoterapii lub terapii skojarzonej raka dróg żółciowych (C22-C24) oraz chłoniaków (C81-C88) przeprowadzono aktualizację/uzupełnienie treści zamieszczonych w raporcie OT.4221.52.2021.

Analitycy Agencji przeprowadzili w dniach 06-08.02.2024 r. wyszukiwanie w bazach medycznych: MEDLINE (via Pubmed), EMBASE (via Ovid) oraz Cochrane Library. W przeglądzie zastosowano kryteria selekcji opisane zgodnie ze schematem PICO(s) przedstawionym w tabeli poniżej.

Tabela 16. Schemat PICO(s)

	Kryteria włączenia	Kryteria wyłączenia
Populacja	Chorzy z jednym z rozpoznań ICD-10*: <ul style="list-style-type: none"> • C81-C88 • C22-C24 	Pozostałe ICD**
Interwencja	Oksaliplatinum w monoterapii lub skojarzeniu z innymi lekami (schematami) stosowanymi w leczeniu pacjentów określonych zgodnie z kryterium włączenia	Inne leki schematy niezawierające oksaliplatinum.
Komparatory	Leki oraz schematy stosowane w leczeniu pacjentów określonych zgodnie z kryteriami włączenia (w szczególności pochodne platyny – cisplatyna lub karboplatyna)	Radioterapia
Wynik	Punkty końcowe związane ze skutecznością (m.in. odpowiedź na leczenie [OR/ORR], przeżycie całkowite [OS], przeżycie wolne od progresji [PFS], przeżycie wolne od zdarzeń [EFS]) oraz bezpieczeństwem (zdarzenia niepożądane, działanie niepożądane, śmiertelność, neutropenia etc.)	Farmakokinetyka
Typ badań	<ul style="list-style-type: none"> • Do przeglądu włączano badania zgodnie z hierarchią przedstawioną w Wytycznych AOTMiT (2016): <ul style="list-style-type: none"> o przeglądy systematyczne badań RCT z/bez metaanalizy, o randomizowane badanie kliniczne (RCT) o przeglądy systematyczne badań obserwacyjnych z/bez metaanalizy o prospektywne/retrospektywne badania kohortowe z/bez grupy kontrolnej o retrospektywne badania obserwacyjne. • Publikacje w języku polskim lub angielskim 	<ul style="list-style-type: none"> • badania, w których grupa pacjentów związana z danym kodem ICD-10 stanowiła mniej niż 40 osób. • badania na zwierzętach, • badania in vitro; • opisy przypadków, • publikacje w językach innych niż polski i angielski.

* International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems 10th Revision (ICD-10)-WHO Version for 2019-covid-expanded <https://icd.who.int/browse10/2019/en/#/> [dostęp: 21.12.2021 r.]

** W przypadku wątpliwości do klasyfikacji nowotworu (transformacje) poglądowo uwzględniono również pacjentów z innymi kodami ICD-10 (np. makroglobulinemia Waldenstroma [ICD-10: C88]), syndrom Richtera – transformacja przewlekłej białaczki limfocytowej w chłoniaka [ICD-10: C91.1], białaczka typu Burkitta [ICD-10: C91.8], natomiast wymienione schorzenia nie stanowiły oryginalnego przedmiotu zlecenia

Podsumowanie raportu OT.4221.52.2021

C22

- W ramach dodatkowych informacji przedstawiono wyniki abstraktu konferencyjnego Li 2021 dotyczącego pacjentów z rakiem wątrobowokomórkowym (ICD-10 C22). Badanie miało na celu porównanie przeżycia całkowitego pacjentów leczonych schematem FOLFOX-HAIC ze schematem TACE jako leczenie pierwszej linii. Mediana przeżycia całkowitego wyniosła w grupie FOLFOX-HAIC 23,1 miesiąca (95% CI, 18,5-27,7) vs 16,1 miesiąca (95% CI, 14,3-17,9) w grupie TACE, HR=0,58 (95% CI, 0,45-0,75, p<0,001). Grupa FOLFOX-HAIC wykazała wyższy odsetek odpowiedzi niż grupa TACE (73 [46%] vs 28 [18%], p<0,001) i dłuższą medianę przeżycia wolnego od progresji (9,6 msc. [95% CI, 7,4-11,9] vs 5,4 msc. [95%

CI, 3,8-7,0], $p < 0,001$). Częstość występowania poważnych zdarzeń niepożądanych była wyższa w grupie TACE niż w grupie FOLFOX-HAIC (30% vs 19%, $p=0,03$). Za związane z leczeniem uznano dwa zgony w grupie FOLFOX-HAIC i dwa w grupie TACE.

C22.1-C24

- W wyniku wyszukiwania odnaleziono przegląd systematyczny z metaanalizą sieciową Jiang 2021, w którym na podstawie odnalezionych randomizowanych kontrolowanych badań klinicznych porównano stosowanie różnych schematów chemioterapii I linii stosowanych w leczeniu pacjentów z zaawansowanym rakiem dróg żółciowych. Wyniki pokazały, że zarówno pod względem OS, jak i PFS schematy chemioterapii zawierające oksaliplatinę mają lepszą skuteczność w przedłużaniu OS i PFS pacjentów niż BSC. OS i PFS odpowiednio w schematach: GEMOX vs BSC – HR=2,57, 95%CI: (1,15; 5,65), $p < 0,05$, HR=3,56, 95%CI: (1,63; 7,77), $p < 0,05$; XELOX vs BSC – HR=3,17, 95%CI: (1,18; 8,38), $p < 0,05$, HR=3,93, 95%CI: (1,6; 9,66), $p < 0,05$; Folfox4 vs BSC – HR=2,77, 95%CI: (1,07; 7,35), $p < 0,05$, HR=2,88, 95%CI: (1,05; 7,93), $p < 0,05$; C-GEMOX vs BSC – HR=2,26, 95%CI: (0,9; 5,53), $p > 0,05$, HR=2,82, 95%CI: (1,2; 6,62), $p < 0,05$; GEMOX+erlotinib vs BSC – HR=2,51, 95%CI: (1,01; 5,97), $p < 0,05$, HR=3,21, 95%CI: (1,38; 7,56), $p < 0,05$; GEM+XELOX vs BSC – HR=2,35, 95%CI: (0,79; 7,51), $p > 0,05$, HR=1,41, 95%CI: (0,38; 5,31), $p > 0,05$. Porównując wyniki między schematami chemioterapii z oksaliplatiną a schematami zawierającymi gemcytabinę i cisplatinę, nie ma statystycznej różnicy między dwoma terapiami. OS i PFS odpowiednio w schematach: GEMOX vs GP – HR=1,18, 95%CI: (0,74; 2,14), $p > 0,05$, HR=0,48, 95%CI: (0,14; 1,63), $p > 0,05$; XELOX vs GP – HR=0,96, 95%CI: (0,46; 2,26), $p > 0,05$, HR = 0,43, 95%CI: (0,12; 1,6), $p > 0,05$; Folfox4 vs GP – HR=0,91, 95%CI: (0,42; 1,9), $p > 0,05$, HR = 1,69, 95%CI: (0,88; 3,16); C-GEMOX vs GP – HR=0,74, 95%CI: (0,35; 1,41), $p > 0,05$, HR = 1,65, 95%CI: (0,46; 5,81); GEMOX+erlotinib vs GP – HR=0,83, 95%CI: (0,39; 1,5), $p > 0,05$, HR=1,88, 95%CI: (0,53; 6,64); GEM+XELOX vs GP – HR=0,77, 95%CI: (0,39; 1,51), $p > 0,05$, HR=0,83, 95%CI: (0,47; 1,46), $p > 0,05$. Jedynie w zakresie częstotliwości występowania AEs u pacjentów stosowanie schematu XELOX w porównaniu do GP istotnie zmniejszyło częstotliwość występowania neutropenii ≥ 3 stopnia. Dodatkowo, XELOX i GEMOX działały lepiej w wydłużaniu PFS pacjentów niż inne schematy leczenia. Chemioterapia połączona z terapią celowaną może poprawiać ORR pacjentów w porównaniu z samą chemioterapią.

C81

- Do analizy włączono publikację Tixier 2017, w której przedstawiono porównanie toksyczności stosowanych platyn w schemacie DHAP w skojarzeniu z rytuksymabem (oksalipiatyna vs cisplatiną vs karboplatiną) oraz 6 badań jednoramiennych. W publikacji przedstawiono porównanie toksyczności pochodnych platyny (cisplatiną, karboplatiną i oksaliplatiną) u 276 pacjentów z chłoniakami Hodgkina (22 pts., 8%) i nie-Hodgkina. Najczęstszym rozpoznaniem histopatologicznym był chłoniak grudkowy - 29,3% oraz DLBCL – 23,6%. W badaniu Tixier 2017 stwierdzono istotne statystycznie różnice pomiędzy stosującymi cisplatinę, karboplatinę i oksaliplatinę w przypadku występowania: hematotoksyczności (odpowiednio, 71,4% vs 79,3% vs 51,9%), zaburzeń układu pokarmowego (odpowiednio 44,6% vs 13,8% vs 50,6%) oraz nefrotoksyczności (odpowiednio 50% vs 20,7% vs 6,3%).
- W ramach przeglądu włączono 3 badania jednoramiennie, prospektywne włączające pacjentów z nawrotowym/opornym chłoniakiem Hodgkin'a (HL).
 - W badaniu Ozdemir 2016 stosowano schemat GEMOX (gemcytabina, oksaliplatiną), w Sibon 2011 schemat IVOx (ifosfamid, etopozyd, oksaliplatiną), a w Won 2020 schemat ESHAOx (etopozyd, metyloprednizolon, wysokie dawki cytarabiny, oksaliplatiną).
 - Badanie Corazzelli 2013 to także badanie jednoramiennie, prospektywne, ale oprócz pacjentów z chłoniakiem Hodgkin'a włączani byli także z agresywnym B-komórkowym NHL (m.in. z DLBCL).
- Do analizy włączono także dwa badania jednoramiennie, retrospektywne:
 - Manconi 2018 włączające pacjentów z DLBCL, HL, MCL i innymi chłoniakami oraz Rigacci 2010 z pacjentami z HL i DLBCL. Zastosowane schematy w powyższych badaniach to odpowiednio: DHAOx (deksametazon, cytarabina, oksaliplatiną) +/- rytuksymab oraz oksaliplatiną, cytarabina, deksametazon +/- rytuksymab.
- W badaniach jednoramiennych odpowiedź na leczenie obserwowano u pacjentów w przedziale od 44% do 77% (średnio ok. 67,7%), natomiast całkowitą odpowiedź na leczenie w przedziale 8% do 55% (średnio ok. 40,8%). 5-letni OS wyniósł w przedziale od 58% do 74%, natomiast 5-letni PFS wyniósł 35%. Wszystkie badania jednoramiennie zwracają uwagę na toksyczność hematologiczną schematów

zawierających oksaliplatinę, w tym głównie małopłytkowość, niedokrwistość, neutropenia, leukopenia czy zwiększenie aktywności aminotransferaz.

C82

- W ramach przeglądu włączono dwa badania jednoramienne, retrospektywne. Badanie Shade 2019 przedstawiało pacjentów nawrotowym/opornym B-NHL (chłoniak nie-Hodgkina z komórek B), w tym DLBCL (chłoniak rozlany z dużych komórek B), HGBL (chłoniak o wysokim stopniu złośliwości z komórek B) i inne. Zastosowano schemat GemOx (gemcytabina, oksaliplatinę +/- rytuksymab). Badanie Lignon 2010 przedstawiało także pacjentów z B-NHL, w tym byli pacjenci z DLBCL. Zastosowane leczenie to schemat R-DHAX (rytuksymab, deksametazon, cytarabina, oksaliplatinę). W badaniu Shade 2019 ORR wyniósł 26%, w tym dla DLBCL 22%, CR=15%, przeżycie wolne od progresji 1,4 miesiąca, a mediana OS 7,8 miesiąca. Natomiast wyniki dla ogólnej populacji w badaniu Lignon 2010 wynosiły: ORR 75%, CR 57%, a dla DLBCL CR wyniósł 48%. 2-letni PFS wynosi 43%, a OS 75%. Bezpieczeństwo oceniano w badaniu Lignon 2010, najczęściej występujące zdarzenia niepożądane to neutropenia III/IV stopnia – 40 osób, trombocytopenia III/IV stopnia – 43 osoby, neurotoksyczność 29 osób i anemia III/IV stopnia – 9 osób.

C83

- Odnaleziono publikacje (Tessoulin 2021 oraz Ionescu-Iltu 2019) w których przedstawiono porównanie zastosowania oksaliplatinę odpowiednio w ramach schematu DHAP z innymi platynami (cisplatiną i karboplatiną) oraz w ramach schematu GemOx ze schematem bendamustyna+rytuksymab. W obu publikacjach pacjenci mogli dodatkowo stosować rytuksymab. W ramach publikacji Tessoulin 2021 u pacjentów rozpoznano chłoniaka z komórek płaszczka (ICD-10: C83.1), były to osoby wcześniej nieleczone, względnie młode (mediana 57 lat), w stanie zaawansowanym (stan w skali Ann Arbor III-IV stwierdzono u 94% pacjentów). Po chemioterapii 86% pacjentów miało przeprowadzony przeszczep ASCT. W ramach terapii stosowano schemat DHAP (deksametazon, cytarabina, pochodna platyny [cisplatinę – DHACis, karboplatinę – DHACa oraz oksaliplatinę – DHAOx]) + dodatkowo rytuksymab. W zakresie odpowiedzi na leczenie (ORR) nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy stosowanymi platynami. W porównaniu ze skumulowaną grupą pacjentów stosujących DHACis i DHACa osoby stosujące schemat DHAOx miały istotnie statystycznie niższe ryzyko zgonu (OS, HR=0,37; 95%CI: 0,14-1; p=0,03), a także niższe ryzyko progresji choroby (PFS, HR=0,44; 95%CI: 0,2-0,9; p=0,02). Nie stwierdzono istotnych różnic w zakresie czasu wolnego od zdarzeń (EFS, event-free survival) pomiędzy stosowanymi schematami w perspektywie 4-letniej (HR=0,61; 95%CI: 0,28-1,3; p=0,61). W przypadku oceny bezpieczeństwa terapii stwierdzono istotnie mniejsze ryzyko wystąpienia hematotoksyczności stopnia 3-4 u pacjentów stosujących oksaliplatinę (14%) w porównaniu z pozostałymi pochodnymi platyny (47% i 42%, p=0,002). W ramach publikacji Ionescu-Iltu 2019 u pacjentów rozpoznano rozlanego chłoniaka z dużych komórek B (DLBCL – ICD-10: C83.3), były to osoby leczone co najmniej w 2 linii leczenia, starsze (grupa GemOx - mediana 64 lata), w stanie zaawansowanym. Zgodnie z przedstawionymi wynikami, nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w zakresie przeżycia całkowitego (OS) pomiędzy grupą pacjentów stosujących schemat rytuksymab + GemOx a pacjentami, których leczono z zastosowaniem schematu rytuksymab + bendamustyna (HR=0,68; 95%CI: 0,27-1,73; p=0,42). Odnaleziono również publikacje (Lacout 2020 oraz Tixier 2017), w których przedstawiono porównanie toksyczności stosowanych platyn w schemacie DHAP w skojarzeniu z rytuksymabem (odpowiednio oksaliplatinę vs cisplatinę i oksaliplatinę vs cisplatinę vs karboplatinę). W publikacji Lacout 2020 pacjenci z różnymi typami chłoniaka nie-Hodgkina byli osobami starszymi (mediana 60 lat), w stanie zaawansowanym (stan w skali Ann Arbor III-IV – 92,6% pacjentów), w większości leczeni kolejną linią chemioterapii. Stwierdzono istotne statystycznie różnice w zakresie: a) nefrotoksyczności – 68% vs 7,7% cykli odpowiednio u stosujących cisplatinę i oksaliplatinę; b) długoterminowego poziomu kreatyniny w surowicy (p<0,0001); c) konieczności transfuzji krwi (61,2% DHAOx vs 43,3% DHAP, p=0,03). Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w zakresie skuteczności klinicznej (OS i EFS) u ocenianych pacjentów. W publikacji Tixier 2017 przedstawiono porównanie toksyczności pochodnych platyny (cisplatinę, karboplatinę i oksaliplatinę) u 276 pacjentów z chłoniakami Hodgkina (22 pts., 8%) i nie-Hodgkina. Średni wiek pacjenta wyniósł 56 lat. Najczęstszym rozpoznaniem histopatologicznym był chłoniak grudkowy - 29,3% pts oraz DLBCL – 23,6% pts. Stwierdzono istotne statystycznie różnice pomiędzy stosującymi cisplatinę, karboplatinę i oksaliplatinę w przypadku występowania: hematotoksyczności (odpowiednio, 71,4% vs 79,3% vs 51,9%), zaburzeń układu pokarmowego (odpowiednio 44,6% vs 13,8% vs 50,6%) oraz nefrotoksyczności (odpowiednio 50% vs 20,7% vs 6,3%). Jako istotne czynniki występowania niewydolności nerek u leczonych pacjentów wskazano stosowanie cisplatinę oraz pęć żeńską.

- W ramach analizy uwzględniono również wyniki 18 publikacji (pełnotekstowych i abstraktów) badań jednoramiennych, w których przedstawiono wyniki skuteczności lub bezpieczeństwa stosowania oksaliplatin w różnych schematach (GemOx, DHAOx, GIDOX, GIFOX, OxP), dawkach (od 70 do 130 mg/m².) i liczbie cykli (przeważnie 4-6) w skojarzeniu z lub bez rytuksymabu. W przypadku większości badań schematy zawierające oksaliplatinę stosowano w co najmniej drugiej linii leczenia u pacjentów w stanie zaawansowanym w skali Ann Arbor.
 - Odpowiedź na leczenie obserwowano u pacjentów w przedziale od 26% do 83% (średnio ok. 60%),
 - mediana czasu przeżycia (OS) wynosiła od 7 miesięcy do NO (nie osiągnięto) (średnio ok. 20 mies.) natomiast mediana przeżycia wolnego od progresji (PFS wynosiła od 1,4 mies. Do 28 mies. (średnio ok. 8 mies.).
 - Ww. wyniki w znacznym stopniu skorelowane są ze stanem zdrowia pacjentów, linią leczenia (istotnie wyższe wyniki dla osób stosujących schematy w pierwszej linii vide Obrador-Hevia 2016), a także zależą od dalszego postępowania terapeutycznego (czy np. stosowano terapię konsolidującą ASCT vide Lignon 2010a oraz Witzig 2017).

C84

- W ramach wyszukiwania odnaleziono jedno badanie RCT Wei 2020 dotyczące pacjentów nowozdiagnozowanych z pozawęzłowym chłoniakiem z komórek T/NK typu nosowego (ENKTL). Porównywano schemat SVILE (ifosfamid, pegaspargaza, vindesine, etopozyd, deksametazon) ze schematem P-GEMOX. W badaniu RCT Wei 2020 po 3 cyklach leczenia, wskaźnik ORR wyniósł w grupie eksperymentalnej (SVILE) 86,5%, a w grupie kontrolnej (P-GemOx) 88,2%. Nie zaobserwowano różnicy istotnej statystycznie pomiędzy pacjentami w stadium I/II i III/IV. CR po całym leczeniu w badaniu w populacji ogółem wyniósł w grupie eksperymentalnej i kontrolnej odpowiednio 78,8% vs 84,3%, różnice pomiędzy grupami nie były istotne statystycznie. PFS w populacji ogółem wyniósł w grupie eksperymentalnej i kontrolnej odpowiednio 86,1% vs 86,3% w 1. roku, 84,0% vs 83,9% w 2. roku i 75,4% vs 83,9% w 3. roku, a OS odpowiednio 84,6% vs 88,2% w 1. roku, 82,6% vs 88,2% w 2. roku i 3. roku. Najczęściej występującymi zdarzeniami niepożądanymi w badaniu były: toksyczność hematologiczna, hepatotoksyczność i zaburzenia krzepnięcia. Wszystkie działania niepożądane były odwracalne i możliwe do kontrolowania. W badaniu nie wystąpiły zdarzenia niepożądane 5. stopnia (zgony związane z leczeniem). Istotne statystycznie różnice pomiędzy grupami występowały w przypadku zmniejszenia liczby leukocytów, neutrofilów, płytek krwi i AST. Nowy schemat SVILE ma porównywalne efekty do schematu P-GEMOX i jest dobrze tolerowany u pacjentów z ENTKL.
- Odnaleziono także 3 badania porównawcze retrospektywne dotyczące pacjentów z ENKTL. W badaniu Liang 2014 porównywano schematy GELOX vs EPOCH (etopozyd, winkrystyna, doksorubicyna, cyklofosfamid, prednizon) vs CHOP (winkrystyna, doksorubicyna, cyklofosfamid, prednizon), w badaniu Wang 2015a GELOX vs EPOCH, a w badaniu Wang 2020 P-GEMOX vs EPOCHL (etopozyd, prednizon, winkrystyna, cyklofosfamid, pegaspargaza). ORR w badaniu Liang 2014 wynosił 86,8% vs 68,5% (IS) i CR po chemio-radioterapii 92,6% vs 89,2% vs 80,6% (brak IS), natomiast w badaniu Wang 2015a ORR po całej terapii wyniósł 90% vs 90,6% (brak IS), a CR 80% vs 66,0% (brak IS). W badaniu Liang 2014 przedstawiono 3-letni OS i PFS, wyniosły odpowiednio 87% vs 54% vs 54% (IS) i 72% vs 50% vs 43% (IS). W badaniu Wang 2015a przedstawiono 5-letni OS i PFS, wyniosły odpowiednio 78,9% vs 50,4% (IS) i 79% vs 46,5% (IS). Natomiast badanie Wang 2020 porównywało retrospektywnie schematy P-GEMOX vs EPOCHL wyniki przedstawiały się następująco: CRR =75% vs 59,2%; ORR=100% vs 98,6%; 5-letni OS=86,5% vs 64,3%, p=0,001; 5-letni PFS=77,8% vs 60,9%, p=0,004. Wyniki z badań porównawczych retrospektywnych zwracają uwagę na takie same zdarzenia niepożądane – toksyczność hematologiczną: neutropenia (1-2 i 3-4 stopnia brak IS w badaniu Liang 2014, Wang 2020), leukopenia, niedokrwistość, małopłytkowość (Wang 2015a). Z niehematologicznych toksyczności wymieniano także: nudności, wymioty i biegunkę (Wang 2015a). W badaniu Liang 2014 (GELOX vs EPOCH vs CHOP) odnotowano 94 zgony, z czego 88 pacjentów zmarło ze względu na progresję choroby.
- Dodatkowo włączono 11 badań jednoramiennych dotyczących leczenia pacjentów z pozawęzłowym chłoniakiem z komórek T/NK typu nosowego (ENKTL) schematem P-GEMOX – gemcytabina, oksaliplatin, pegspargaza (Cai 2015/Hui-Qiang 2015; Gao 2013; Jing 2016; Li 2018 (P-GEMOXD z deksametazonem); Wang 2016a; Wang 2016b; Wei 2017; Yan 2018; Zhang 2021) lub GELOX – gemcytabina, oksaliplatin i L-asparaginaza lub pegspargaza (Li 2018 (GELOXD z deksametazonem); Wang 2013; Wang 2015b). Badanie jednoramienne Guo 2014 także dotyczyło pacjentów z ENKTL, ale leczonych schematem GOLD – gemcytabina, oksaliplatin, L-asparaginaza, deksametazon. Pozostałe badania jednoramienne dotyczyły: publikacja Corazzelli 2013 leczenia pacjentów z chłoniakiem

z obwodowych komórek T bliżej nieokreślonego; chłoniakiem z komórek T angioimmunoblastyczny; pozawęzłowym chłoniakiem z komórek NK/T i zespołem Sézary'ego schematem GIFOX (gemcytabina, ifosfamid, oksaliplatyna), a publikacja Shen 2021 obejmowała pacjentów z opornym/nawrotowym chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B (DLBCL) i obwodowym chłoniakiem z komórek T (PTCL) leczonych schematem GemDOx (gemcytabina, oksaliplatyna, deksametazon +/- rytuksymab). Wszystkie badania oprócz dwóch (Corazzelli 2013 i Shen 2021) łączyły schematy chemioterapii, w których skład wchodziła oksaliplatyna z radioterapią (EIFRT/IFRT). W badaniach jednoramiennych odpowiedź na leczenie obserwowano u pacjentów w przedziale od 80% do 96,3% (średnio ok. 90%), natomiast całkowitą odpowiedź na leczenie w przedziale 51,4% do 89,3% (średnio ok. 73%). PFS przedstawiał się następująco: roczny 86,7% (Jing 2016); 2-letni w przedziale od 21% (populacja DLBCL) do 85,2% (Gao 2013, Wei 2017, Shen 2021); 3-letni w przedziale od 38,6% do 74,6% (Li 2018, Wang 2016a i 2016b, Zhang 2021, Guo 2014), 4-letni 89,1% (Cai 2015, Hui-Qiang 2015); 5-letni w przedziale od 48% do 74% (Corazzelli 2013a, Wang 2015b). Natomiast OS wynosił: roczny 86,6% (Jing 2016); 2-letni w przedziale od 44% (populacja DLBCL) do 83,2% (Gao 2013, Wei 2017, Shen 2021); 3-letni w przedziale od 64,7% do 85,2% (Li 2018, Wang 2016a i 2016b, Zhang 2021, Guo 2014), 4-letni 90,7% (Cai 2015, Hui-Qiang 2015); 5-letni 85% (Wang 2015b). W większości dodanie radioterapii do schematu, w którego skład wchodziła oksaliplatyna poprawiało wyniki włączonych do badania pacjentów (np. Cai 2015, Hui-Qiang 2015) wyniki przed radioterapią: ORR=89,3% i CR=62,5%, po zastosowaniu radioterapii (EIFRT) ORR=94,6% i CR=89,3%. Wszystkie badania jednoramienne zwracają uwagę na toksyczność hematologiczną schematów zawierających oksaliplatynę, w tym głównie małopłytkowość, niedokrwistość, neutropenia, leukopenia czy zwiększenie aktywności aminotransferaz. Natomiast najczęściej występujące toksyczności niehematologiczne to zgodnie z publikacjami m.in. Jing 2016, Li 2018, Wang 2013, Wei 2017: nudności, wymioty, anoreksja, biegunka i zmęczenie. W badaniu Jing 2016 i Li 2018 odnotowano po jednym zgonie, w badaniu Shen 2021 zaobserwowano 16 zgonów w grupie DLBCL i 12 w grupie PTCL oraz w badaniu Wang 2013 odnotowano 4 zgony. Autorzy publikacji Wang 2015b zauważyli, iż podczas dłuższego okresu obserwacji nie stwierdzono klinicznie istotnych późnych zdarzeń niepożądanych.

C85

- W ramach wyszukiwania odnaleziono badanie prospektywne Collignon 2019 dotyczące zastosowania schematu GemOx-R (gemcytabina, oksaliplatyna, rytuksymab) u pacjentów z nawrotowym lub opornym pierwotnym chłoniakiem centralnego układu nerwowego (primary central nervous system lymphoma), niekwalifikujący się do ASCT oraz badanie Cultera 2010 dotyczące schematu GemOx-R (gemcytabina, oksaliplatyna, rytuksymab) u pacjentów z chłoniakami nie-Hodgkina (z dużych komórek B, grudkowy, limfoblastyczny (C83.5), Burkitta (C83.7), pierwotny przerzutowy z dużych komórek B, obwodowy z komórek T). ORR w tej populacji pacjentów wynosi w przedziale od 38% do 58%, natomiast mediana PFS i OS odpowiednio w przedziale od 3,2 do 4 miesięcy i w przedziale od 7 do 8,2 miesiąca. W badaniu Collignon 2019 neutropenie 3. i 4. stopnia odnotowano u 38% pacjentów, limfopenie i małopłytkowość 3. i 4. stopnia u 23%.

C83.3, C88

- W ramach wyszukiwania odnaleziono także publikacje, w skład których wchodziły populacje pacjentów nieobjętych niniejszym zleceniem tj. pacjentów z rozlanym chłoniakiem z dużych komórek B (DLBCL - C83.3) oraz z makroglobulinemią Waldenströma czy chłoniakiem typu MALT (C88). Populacje te zostały zaznaczone w opisach poszczególnych publikacji. W ramach wyszukiwania odnaleziono badanie retrospektywne Ionescu-Iltu 2019 z pacjentami z rozlanym chłoniakiem z dużych komórek B (DLBCL – ICD-10: C83.3), u których stosowano schemat rytuksymab + bendamustyna (R-Benda) lub rytuksymab + gemcytabina + oksaliplatyna (R-GemOx) w ramach drugiej linii leczenia. W badaniu nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w zakresie przeżycia całkowitego (OS) pomiędzy grupą pacjentów stosujących schemat rytuksymab + GemOx a pacjentami, których leczono z zastosowaniem schematu rytuksymab + bendamustyna (HR=0,68; 95%CI: 0,27-1,73; p=0,42). Odnaleziono również publikację Tixier 2017, w której przedstawiono porównanie toksyczności stosowanych platyn w schemacie DHAP (oksalipiatyna vs cisplatyna vs karboplatyna) w skojarzeniu z rytuksymabem. Do badania retrospektywnego włączano pacjentów z chłoniakami Hodgkina i nie-Hodgkina, w tym m.in. DLBCL czy makroglobulinemią Waldenströma. W badaniu nie przedstawiono wyników dla poszczególnych subpopulacji. Dla populacji ogólnej stwierdzono istotne statystycznie różnice pomiędzy stosującymi cisplatynę, karboplatynę i oksaliplatynę w przypadku występowania: hematotoksyczności (odpowiednio, 71,4% vs 79,3% vs 51,9%), zaburzeń układu pokarmowego (odpowiednio 44,6% vs 13,8% vs 50,6%) oraz nefrotoksyczności (odpowiednio 50% vs 20,7% vs 6,3%). W ramach wyszukiwania odnaleziono 5 badań jednoramiennych dotyczących wyłącznie pacjentów z chłoniakiem rozlanym z dużych komórek

B (DLBCL): w tym 3 badania prospektywne (Lopez 2007, Mounier 2013, Shen 2018) oraz 2 badania retrospektywne (Cazalles 2021, Manconi 2019). W badaniach jednoramiennych prospektywnych odpowiedź na leczenie obserwowano u pacjentów w przedziale od 43% do 75% (średnio ok. 56%), natomiast całkowitą odpowiedź na leczenie w przedziale 34% do 47% (średnio ok. 40%). W badaniu Lopez 2007 OS po 12 miesiącach wynosił 41%, w badaniu Mounier 2013 OS i PFS po 5 latach wyniosły odpowiednio 14% i 13%, a w badaniu Shen 2018 OS i PFS po 5 latach wyniosły odpowiednio 65% i 49%. Natomiast w badaniach jednoramiennych retrospektywnych odpowiedź na leczenie obserwowano u pacjentów w przedziale od 38% do 60% (średnio ok. 49%), natomiast całkowitą odpowiedź na leczenie w przedziale 33% do 49% (średnio ok. 41%). W badaniu Cazalles 2021 2-letni PFS i OS wyniosły odpowiednio 50% i 66%, a w badaniu Manconi 2019 3-letni PFS i OS 32,6% i 40,5%. Ponadto odnaleziono 11 badań jednoramiennych, gdzie populacja pacjentów z DLBCL była częścią włączonych pacjentów z NHL do badań. Jedynie dla 6 badań (Manconi 2018, Shade 2019, Lignon 2010, Coviello 2016, Lopez-Hernandez 2013, Shen 2021) przedstawiono wyniki dla subpopulacji z DLBCL. Odpowiedź na leczenie obserwowano u pacjentów w przedziale od 22% do 71% (średnio ok. 51%). W badaniu Manconi 2018 w subpopulacji DLBCL nie osiągnięto mediany PFS, natomiast 36-mies. OS wyniósł 45,5%, a w badaniu Coviello 2016 45,5%. W badaniu Shen 2021 dla populacji DLBCL 2-letni PFS i OS wyniosły odpowiednio 21% i 44%. Natomiast w badaniu Shade 2019 mediana OS wyniosła 7,5 miesiąca. Wyniki łączne dla pozostałych publikacji (Corazzelli 2013, Rigacci 2010, Cultera 2010, Park 2011, Witzig 2017) opisane są w poszczególnych podsumowaniach dla kodów ICD-10 C81 i C83. Większość badań jednoramiennych zwraca uwagę na toksyczność hematologiczną schematów zawierających oksaliplatinę, w tym głównie małopłytkowość, anemia, neutropenia czy trombocytopenia oraz toksyczność niehematologiczną jak infekcje czy zapalenie błony śluzowej. W badaniu Shen 2021 w subpopulacji DLBCL odnotowano 16 zgonów. W odnalezionych badaniach Lignon 2010 i Oh 2016 włączano także pacjentów z chłoniakiem typu MALT (mucosa-associated lymphoid tissue) – ICD-10 C88.4 oraz makroglobulinemią Waldenströma – ICD-10 C88. W badaniu Lignon 2010 pacjentów z MZL/MALT było jedynie 4%, a w wyniki zostały przedstawione łącznie, ORR wyniósł 75%, CR 52%, a 2-letni PFS i OS odpowiednio 43% i 75%. W badaniu Oh 2016 także przedstawiono wyniki łączne dla całej populacji, natomiast w tym badaniu pacjentów z MALT było 79,4%. ORR w ogólnej populacji wyniósł 64,7%, a CR 20,6%. Mediana PFS wyniosła 14,2 miesiące, natomiast OS po 5 latach odnotowano u 72,7% pacjentów. Najczęściej obserwowane zdarzenia niepożądane to: neutropenia, małopłytkowość, nudności i wymioty.

Aktualizacja przeglądu

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania nie odnaleziono nowych dowodów naukowych spełniających kryteria włączenia dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa oksaliplatinę w leczeniu raka dróg żółciowych (C22-C24) oraz chłoniaków (C81-C88).

8.5. Aktualny stan finansowania

Przeprowadzono analizę danych sprawozdawczych NFZ w celu weryfikacji istotności problemu zdrowotnego w danych obszarach terapeutycznych, rozumianej jako liczba pacjentów z danym rozpoznaniem zdrowotnym. Realizując powyższe przyjęto następującą metodykę:

- punktem wyjścia była baza SWIAD⁸, w której NFZ gromadzi dane dotyczące wszystkich zrealizowanych świadczeń, wraz z informacją o rozpoznaniu zgodnym z klasyfikacją ICD-10.
 - C22, C23, C24, C81, C82, C83, C84, C85, C88;
uwzględniono zarówno rozpoznanie sprawozdane w postaci trójznakowej jak i wszystkie możliwe podkody wynikające z klasyfikacji ICD-10.

Określono jakie było wykorzystanie oksaliplatinę w powyższych populacjach.

⁸ Baza danych prowadzona na podstawie art. 102 ust. 5 pkt 21 i 25 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2021 r., poz. 1285 z późn. zm.) baza danych w formacie szczegółowego komunikatu sprawozdawczego XML dotyczącego świadczeń ambulatoryjnych i szpitalnych, aktualna wersja stanowi załącznik do zarządzenia 128/2021/DI Prezesa NFZ, z dnia 7 lipca 2021 r.

<https://www.nfz.gov.pl/dla-swiaadczeniodawcy/sprawozdawczosc-elektroniczna/lista-typow-komunikatow-xml/komunikat-swiaad/>

Tabela 17. Liczebność populacji z rakiem dróg żółciowych (C22-C24) i chłoniakami (C81-C88), liczba pacjentów ogółem, liczba pacjentów korzystających z oksaliplatyny, koszty płatnika

	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022	2023*
C22	7 815	8 185	8 092	8 235	7 895	7 970	7 124	7 471	7 773	5 523
	13	12	23	14	18	15	34	37	103	85
	2 785,89 zł	1 949,97 zł	5 946,15 zł	2 721,67 zł	3 566,26 zł	3 283,15 zł	10 126,70 zł	10 141,90 zł	21 620,92 zł	16 759,80 zł
C23	3 636	3 733	3 539	3 401	3 156	3 152	2 663	2 642	2 656	1 892
	5	5	12	16	13	14	21	21	64	49
	602,36 zł	377,76 zł	3 079,88 zł	2 720,26 zł	2 736,76 zł	2 952,94 zł	6 157,82 zł	3 828,28 zł	14 528,75 zł	10 083,82 zł
C24	3 075	3 208	3 318	3 490	3 528	3 724	3 616	3 777	3 957	2 876
	5	11	9	13	27	34	56	52	145	133
	596,85 zł	1 195,16 zł	1 170,10 zł	2 914,82 zł	7 656,41 zł	7 876,06 zł	13 203,39 zł	15 698,90 zł	37 067,44 zł	24 521,25 zł
C81	9 781	9 771	9 754	9 693	9 465	9 543	8 920	9 141	9 406	7 464
	1	2	2	1	2	5	1	2	2	3
	211,94 zł	168,39 zł	76,34 zł	127,01 zł	123,58 zł	1 530,53 zł	315,10 zł	1 160,98 zł	248,99 zł	406,58 zł
C82	6 249	6 429	6 262	6 270	6 224	6 450	6 119	6 290	6 496	5 311
	2	1	1	-	1	1	-	1	9	4
	463,82 zł	249,94 zł	318,07 zł	-	66,90 zł	324,73 zł	-	629,05 zł	1 702,17 zł	462,00 zł
C83	11 277	11 444	11 235	11 248	10 999	10 933	10 280	10 353	10 580	8 474
	1	-	3	-	1	2	2	7	17	13
	35,60 zł	-	968,55 zł	-	158,92 zł	402,85 zł	264,95 zł	2 115,46 zł	3 051,75 zł	1 880,01 zł
C84	2 446	2 478	2 457	2 545	2 450	2 482	2 284	2 395	2 501	2 042
	-	1	-	-	1	-	-	-	9	3
	-	59,27 zł	-	-	64,58 zł	-	-	-	951,91 zł	268,90 zł
C85	9 006	9 825	10 629	11 401	12 284	13 572	13 770	14 353	14 656	11 873
	-	1	2	-	-	2	5	10	27	16
	-	58,57 zł	207,24 zł	-	-	294,12 zł	19 184,70 zł	3 539,58 zł	4 096,85 zł	2 517,04 zł
C88	1 484	1 480	1 551	1 549	1 528	1 533	1 388	1 449	1 520	1 276
	-	-	-	-	-	-	-	-	1	-
	-	-	-	-	-	-	-	-	56,06 zł	-

*rok 2023 na dzień sporządzenia niniejszej analizy był w pełni sprawozdany, rozliczony i zweryfikowany do pierwszej połowy,

Analiza wykazała, że finansowanie oksaliplatyny w analizowanych wskazaniach off-label wiązało się z nieznacznymi wydatkami płatnika publicznego w kwotach od 4,1 do 83,3 tys. zł rocznie. Wiodącą populacją korzystającą z oksaliplatyny finansowanej we wskazaniach pozarejestacyjnych była populacja pacjentów z rakiem dróg żółciowych C22-C24.

9. Źródła

Badania pierwotne i wtórne

- CheckMate 649**
 Janjigian YY, Shitara K, Moehler M, Garrido M, Salman P, Shen L, Wyrwicz L, Yamaguchi K, Skoczylas T, Campos Bragagnoli A, Liu T, Schenker M, Yanez P, Tehfe M, Kowalyszyn R, Karamouzis MV, Bruges R, Zander T, Pazo-Cid R, Hitre E, Feeney K, Cleary JM, Poulart V, Cullen D, Lei M, Xiao H, Kondo K, Li M, Ajani JA. First-line nivolumab plus chemotherapy versus chemotherapy alone for advanced gastric, gastro-oesophageal junction, and oesophageal adenocarcinoma (CheckMate 649): a 57 randomized, open-label, phase 3 trial. *Lancet*. 2021 Jul 3;398(10294):27-40. Doi: 10.1016/S0140-6736(21)00797-2. Epub 2021 Jun 5. PMID: 34102137; PMCID: PMC8436782.
[https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0140-6736\(21\)00797-2](https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0140-6736(21)00797-2)
- Fakhrian 2014**
 Fakhrian K, Ordu AD, Haller B, Theisen J, Lordick F, Bişof V, Molls M, Geinitz H. Cisplatin- vs. oxaliplatin-based radiosensitizing chemotherapy for squamous cell carcinoma of the esophagus: a comparison of two preoperative radiochemotherapy regimens. *Strahlenther Onkol*. 2014 Oct;190(11):987-92.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24737541/>
 [dostęp: 31.01.2024 r.]
- O'Connor 2007**
 O'Connor BM, Chadha MK, Pande A, Lombardo JC, Nwogu CE, Nava HR, Yang G, Javle MM. Concurrent oxaliplatin, 5-fluorouracil, and radiotherapy in the treatment of locally advanced esophageal carcinoma. *Cancer J*. 2007 Mar-Apr;13(2):119-24.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17476140/>
 [dostęp: 31.01.2024 r.]
- Qin 2009**
 Qin TJ, An GL, Zhao XH, Tian F, Li XH, Lian JW, Pan BR, Gu SZ. Combined treatment of oxaliplatin and capecitabine in patients with metastatic esophageal squamous cell cancer. *World J Gastroenterol*. 2009 Feb 21;15(7):871-6.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2653389/>
 [dostęp: 31.01.2024 r.]
- PRODIGE 5/ACCORD 17**
 Conroy T, Galais MP, Raoul JL, Bouché O, Gourgou-Bourgade S, Douillard JY, Etienne PL, Boige V, Martel-Lafay I, Michel P, Llacer-Moscardo C, François E, Créhange G, Abdelghani MB, Juzyna B, Bedenne L, Adenis A; Fédération Francophone de Cancérologie Digestive and UNICANCER-GI Group. Definitive chemoradiotherapy with FOLFOX versus fluorouracil and cisplatin in patients with oesophageal cancer (PRODIGE5/ACCORD17): final results of a randomised, phase 2/3 trial. *Lancet Oncol*. 2014 Mar ;15(3) :305-14.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24556041/>
 [dostęp : 31.01.2024 r.]
- RATIONALE-306**
 Bascoul-Mollevi C, Gourgou S, Galais MP, Raoul JL, Bouché O, Douillard JY, Adenis A, Etienne PL, Juzyna B, Bedenne L, Conroy T. Health-related quality of life results from the PRODIGE 5/ACCORD 17 randomised trial of FOLFOX versus fluorouracil-cisplatin regimen in oesophageal cancer. *Eur J Cancer*. 2017 Oct;84:239-249.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28829992/>
 [dostęp: 31.01.2024 r.]
- REAL3**
 Xu J, Kato K, Raymond E, Hubner RA, Shu Y, Pan Y, Park SR, Ping L, Jiang Y, Zhang J, Wu X, Yao Y, Shen L, Kojima T, Gotovkin E, Ishihara R, Wyrwicz L, Van Cutsem E, Jimenez-Fonseca P, Lin CY, Wang L, Shi J, Li L, Yoon HH. Tislelizumab plus chemotherapy versus placebo plus chemotherapy as first-line treatment for advanced or metastatic oesophageal squamous cell carcinoma (RATIONALE-306): a global, randomised, placebo-controlled, phase 3 study. *Lancet Oncol*. 2023 May;24(5):483-495.
<https://christie.openrepository.com/handle/10541/626242>
 [dostęp: 31.01. 2024 r.]
- Yoon 2015**
 Waddell T, Chau I, Cunningham D, Gonzalez D, Okines AF, Okines C, Wotherspoon A, Saffery C, Middleton G, Wadsley J, Ferry D, Mansoor W, Crosby T, Coxon F, Smith D, Waters J, Iveson T, Falk S, Slater S, Peckitt C, Barbachano Y. Epirubicin, oxaliplatin, and capecitabine with or without panitumumab for patients with previously untreated advanced oesophagogastric cancer (REAL3): a 57 randomized, open-label phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2013 May;14(6):481-9. doi: 10.1016/S1470-2045(13)70096-2. Epub 2013 Apr 15. Erratum in: *Lancet Oncol*. 2013 Jun;14(7):e254. Frances, Alicia [corrected to Okines, Alicia Frances Clare]. PMID: 23594787; PMCID: PMC3669518.
[https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1470-2045\(13\)70096-2](https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1470-2045(13)70096-2)
- Yoon 2015**
 Yoon DH, Jang G, Kim JH, Kim YH, Kim JY, Kim HR, Jung HY, Lee GH, Song HY, Cho KJ, Ryu JS, Kim SB. Randomized phase 2 trial of S1 and oxaliplatin-based chemoradiotherapy with or without induction chemotherapy for esophageal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2015 Mar 1;91(3):489-96.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25680595/>
 [dostęp: 31.01.2024 r.]

Wytyczne praktyki klinicznej

PTOK 2020	K Warzocha, 2.13. Chłoniaki rozlane z dużych komórek B http://onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/zalecenia_PTOK_tom2_2.13.Chloniaki_rozlane_z_duzych_komerek_B_200520.pdf
NCCN 2024 C83	NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) B-Cell Lymphomas Version 1.2024 — January 18, 2024 https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/b-cell.pdf
NCCN 2024 C88	NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) Waldenström Macroglobulinemia/ Lymphoplasmacytic Lymphoma; Version 2.2024 — December 5, 2023 https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/waldenstroms.pdf
PGSz 2023	Zalecenia Polskiej Grupy Szpiczakowej dotyczące rozpoznawania i leczenia szpiczaka plazmocytoowego oraz innych dyskrazji plazmocytoowych na rok 2022/23 - dostępne on-line, https://hematoonkologia.pl/polska-grupa-szpiczakowa/zalecenia/id/5749-zalecenia-polskiej-grupy-szpiczakowej-dotyczace-rozpoznawania-i-leczenia-szpiczaka-plazmocytoowego-oraz-innych-dyskrazji-plazmocytoowych-na-rok-2022-23 -

Spis tabel

Tabela 1. Przegląd interwencji rekomendowanych w wytycznych klinicznych dot. raka przełyku	10
Tabela 2. Liczebność populacji z rozpoznaniem C15, na przestrzeni lat 2014-2023	33
Tabela 3. Charakterystyka pacjentów – wiek, w zależności od roku sprawozdawczego.....	35
Tabela 4. Populacja pacjentów wraz z kosztem płatnika na substancje czynne wskazane i refundowane w leczeniu raka przełyku w podziale na lata sprawozdawcze i produkty jednostkowe.....	36
Tabela 5. Czas leczenia pacjentów na podstawie wybranych wiodących substancji czynnych w rekomendowanych i wykorzystywanych schematach chemioterapii	37
Tabela 6. Charakterystyka pacjentów włączonych do analizy przeżycia	38
Tabela 7. Wyniki analizy przeżycia całkowitego - OS - Mediana (95% CI) [mies.].....	39
Tabela 8. Dane wejściowe do modelu analizy wpływu na budżet – scenariusz istniejący.....	41
Tabela 9. Dane wejściowe do modelu analizy wpływu na budżet – scenariusz nowy I.....	41
Tabela 10. Dane wejściowe do modelu analizy wpływu na budżet – alternatywny scenariusz istniejący.....	41
Tabela 11. Dane wejściowe do modelu analizy wpływu na budżet – alternatywny scenariusz nowy II	41
Tabela 12. Dane wejściowe do modelu analizy wpływu na budżet – koszty	41
Tabela 13. Dane wejściowe do modelu analizy wpływu na budżet – liczebność populacji (inkrement/dekrement)	42
Tabela 14. Wyniki analizy wpływu na budżet [zł].....	42
Tabela 15. Rekomendacje Agencji dotyczące wnioskowanej technologii	43
Tabela 16. Schemat PICO(s).....	50
Tabela 17. Liczebność populacji z rakiem dróg żółciowych (C22-C24) i chłoniakami (C81-C88), liczba pacjentów ogółem, liczba pacjentów korzystających z oksaliplatyny, koszty płatnika	56
Tabela 18. Produkty lecznicze zawierające ocenianą substancję czynną	61
Tabela 19. Strategia wyszukiwania w bazie Medline via PubMed (data ostatniego wyszukiwania: 05.02.2024 r.).....	62
Tabela 20. Strategia wyszukiwania w bazie Embase via Ovid (data ostatniego wyszukiwania: 05.02.2024 r.)	62
Tabela 21. Strategia wyszukiwania w bazie The Cochrane Library (data ostatniego wyszukiwania: 05.02.2024 r.).....	62
Tabela 22. Strategia wyszukiwania w bazie Medline via PubMed (data ostatniego wyszukiwania: 08.02.2024 r.).....	62
Tabela 23. Strategia wyszukiwania w bazie Embase via Ovid (data ostatniego wyszukiwania: 08.02.2024 r.)	63
Tabela 24. Strategia wyszukiwania w bazie The Cochrane Library (data ostatniego wyszukiwania: 08.02.2024 r.).....	63
Tabela 25. Strategia wyszukiwania w bazie Medline via PubMed (data ostatniego wyszukiwania: 08.02.2024 r.).....	63
Tabela 26. Strategia wyszukiwania w bazie Embase via Ovid (data ostatniego wyszukiwania: 08.02.2024 r.)	65
Tabela 27. Strategia wyszukiwania w bazie The Cochrane Library (data ostatniego wyszukiwania: 08.02.2024 r.).....	66
Tabela 28. Szczegółowe wyniki analizy wpływu na budżet – liczebność populacji	67
Tabela 29. Szczegółowe wyniki analizy wpływu na budżet – koszty płatnika	67

Spis ilustracji

Rysunek 1. Wynik dla pierwszorzędnego punktu końcowego (OS – przeżycie całkowite) w podgrupach ze względu na lokalizację pierwotną guza [CheckMate 649]	18
Rysunek 2. Całkowite przeżycie w populacji ITT według grup leczenia [REAL3].....	19
Rysunek 3. Forest plot dla HR przeżycia całkowitego w podziale na charakterystykę pacjentów [REAL3].....	20
Rysunek 4. Krzywe Kaplana-Meiera dla (A) przeżycia wolnego od progresji i (B) przeżycia całkowitego [PRODIGE 5/ACCORD 17].....	22
Rysunek 5. Wykres Kaplana-Meiera dla OS w populacji ITT [RATIONALE-306].....	24
Rysunek 6. Wykres Kaplana-Meiera dla PFS według oceny badacza [RATIONALE-306].....	25
Rysunek 7. Krzywe Kaplana-Meiera dla przeżycia wolnego od progresji i przeżycia całkowitego [Yoon 2015]	27
Rysunek 8. Krzywe Kaplana-Meiera szacowanego przeżycia całkowitego u pacjentów z rakiem płaskonabłonkowym przełyku, którzy przeszli albo radiochemioterapię neoadjuwantową z użyciem cisplatyny (N-RCT), a następnie operację (n=40), albo N-RCT z użyciem oksaliplatiną, a następnie operację (n=37) [Fakhrian 2014].....	29
Rysunek 9. Wiek pacjentów rozpoznawanych z rakiem przełyku – histogram.....	34
Rysunek 10. Kaplan-Meier dla przeżycia całkowitego pacjentów stosujących fluorouracyl, kapecytabinę, irynotekan.....	38
Rysunek 11. Miesięczne populacje pacjentów leczonych fluoropirymidynami oraz miesięcznych oksaliplatiną.....	40

10. Załączniki

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

Tabela 18. Produkty lecznicze zawierające ocenianą substancję czynną

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	GTIN	UCZ [zł]	CHB [zł]	WLF [zł]	PO	WDS [zł]
1031.0, Oxaliplatinum							
Oxaliplatin Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 5 mg/ml	1 fiol. á 10 ml	05909990798247	30,78	32,63	32,63	bezpłatny	0
Oxaliplatin Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 5 mg/ml	1 fiol. á 20 ml	05909990798254	61,56	65,25	65,25	bezpłatny	0
Oxaliplatin Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 5 mg/ml	1 fiol. á 40 ml	05909990827381	123,12	130,51	130,51	bezpłatny	0
Oxaliplatinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 5 mg/ml	1 fiol. á 10 ml	05909990796151	31,86	33,77	32,63	bezpłatny	0
Oxaliplatinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 5 mg/ml	1 fiol. á 20 ml	05909990796168	63,72	67,54	65,25	bezpłatny	0
Oxaliplatinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 5 mg/ml	1 fiol. á 40 ml	05909990827206	127,44	135,09	130,51	bezpłatny	0

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

10.2. Strategia wyszukiwania publikacji

10.2.1. Rak przełyku

Tabela 19. Strategia wyszukiwania w bazie Medline via PubMed (data ostatniego wyszukiwania: 05.02.2024 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
1	"oxaliplatin"[MeSH Terms] OR "oxaliplatin"[All Fields] OR "oxaliplatinum"[All Fields]	15 797
2	"oesophageal cancer"[All Fields] OR "esophageal neoplasms"[MeSH Terms] OR ("esophageal"[All Fields] AND "neoplasms"[All Fields]) OR "esophageal neoplasms"[All Fields] OR ("esophageal"[All Fields] AND "cancer"[All Fields]) OR "esophageal cancer"[All Fields]	81 949
3	("oxaliplatin"[MeSH Terms] OR "oxaliplatin"[All Fields] OR "oxaliplatinum"[All Fields]) AND ("oesophageal cancer"[All Fields] OR "esophageal neoplasms"[MeSH Terms] OR ("esophageal"[All Fields] AND "neoplasms"[All Fields]) OR "esophageal neoplasms"[All Fields] OR ("esophageal"[All Fields] AND "cancer"[All Fields]) OR "esophageal cancer"[All Fields])	428

Tabela 20. Strategia wyszukiwania w bazie Embase via Ovid (data ostatniego wyszukiwania: 05.02.2024 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
1	oxaliplatin.ab,kw,ti.	46 245
2	exp esophagus cancer/	152 679
3	1 and 2	966

Tabela 21. Strategia wyszukiwania w bazie The Cochrane Library (data ostatniego wyszukiwania: 05.02.2024 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	(oxaliplatin):ti,ab,kw	5 568
#2	MeSH descriptor: [Esophageal Neoplasms] explode all trees	2 559
#3	#1 and #2	145

10.2.2. Rak dróg żółciowych C22-C24

Tabela 22. Strategia wyszukiwania w bazie Medline via PubMed (data ostatniego wyszukiwania: 08.02.2024 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
1	"oxaliplatin"[MeSH Terms] OR "oxaliplatin"[All Fields] OR "oxaliplatine"[All Fields] OR "oxaliplatin s"[All Fields]	15 818
2	"gallbladder neoplasms"[MeSH Terms] OR ("gallbladder"[All Fields] AND "neoplasms"[All Fields]) OR "gallbladder neoplasms"[All Fields] OR ("gallbladder"[All Fields] AND "cancer"[All Fields]) OR "gallbladder cancer"[All Fields] OR ("biliary tract neoplasms"[MeSH Terms] OR ("biliary"[All Fields] AND "tract"[All Fields] AND "neoplasms"[All Fields]) OR "biliary tract neoplasms"[All Fields])	42 225
3	2021/12/31:3000/12/31[Date - Publication]	1 830 458
4	("oxaliplatin"[MeSH Terms] OR "oxaliplatin"[All Fields] OR "oxaliplatine"[All Fields] OR "oxaliplatin s"[All Fields]) AND ("gallbladder neoplasms"[MeSH Terms] OR ("gallbladder"[All Fields] AND "neoplasms"[All Fields]) OR "gallbladder neoplasms"[All Fields] OR ("gallbladder"[All Fields] AND "cancer"[All Fields]) OR "gallbladder cancer"[All Fields] OR ("biliary tract neoplasms"[MeSH Terms] OR ("biliary"[All Fields] AND "tract"[All Fields] AND "neoplasms"[All Fields]) OR "biliary tract neoplasms"[All Fields]))	266

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
5	("oxaliplatin"[MeSH Terms] OR "oxaliplatin"[All Fields] OR "oxaliplatine"[All Fields] OR "oxaliplatin s"[All Fields]) AND ("gallbladder neoplasms"[MeSH Terms] OR ("gallbladder"[All Fields] AND "neoplasms"[All Fields]) OR "gallbladder neoplasms"[All Fields] OR ("gallbladder"[All Fields] AND "cancer"[All Fields]) OR "gallbladder cancer"[All Fields] OR ("biliary tract neoplasms"[MeSH Terms] OR ("biliary"[All Fields] AND "tract"[All Fields] AND "neoplasms"[All Fields]) OR "biliary tract neoplasms"[All Fields])) AND 2021/12/31:3000/12/31[Date - Publication]	25

Tabela 23. Strategia wyszukiwania w bazie Embase via Ovid (data ostatniego wyszukiwania: 08.02.2024 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
1	oxaliplatin.ab,kw,ti.	46 273
2	exp gallbladder tumor/	18 363
3	exp biliary tract tumor/	67 481
4	2 or 3	67 481
5	"2022".dp.	845 147
	"2023".dp.	837 956
6	"2024".dp.	163 525
7	5 or 6	1 846 628
8	1 and 4	618
	8 and 7	12

Tabela 24. Strategia wyszukiwania w bazie The Cochrane Library (data ostatniego wyszukiwania: 08.02.2024 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	(oxaliplatin):ti,ab,kw	5 568
#2	MeSH descriptor: [Biliary Tract Neoplasms] explode all trees	751
#3	#1 and #2	62

10.2.3. Chłoniaki

Tabela 25. Strategia wyszukiwania w bazie Medline via PubMed (data ostatniego wyszukiwania: 08.02.2024 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
1	"oxaliplatin"[MeSH Terms] OR "oxaliplatin"[All Fields] OR "oxaliplatine"[All Fields] OR "oxaliplatin s"[All Fields]	15 818
2	"hodgkin disease"[MeSH Terms] OR ("hodgkin"[All Fields] AND "disease"[All Fields]) OR "hodgkin disease"[All Fields] OR ("hodgkin"[All Fields] AND "lymphoma"[All Fields]) OR "hodgkin lymphoma"[All Fields] OR ("lymphoma, follicular"[MeSH Terms] OR ("lymphoma"[All Fields] AND "follicular"[All Fields]) OR "follicular lymphoma"[All Fields] OR ("follicular"[All Fields] AND "lymphoma"[All Fields])) OR ("lymphoma, b cell"[MeSH Terms] OR ("lymphoma"[All Fields] AND "b cell"[All Fields]) OR "b-cell lymphoma"[All Fields] OR "lymphoma b cell"[All Fields] OR ("lymphoma, t cell"[MeSH Terms] OR ("lymphoma"[All Fields] AND "t cell"[All Fields]) OR "t-cell lymphoma"[All Fields] OR "lymphoma t cell"[All Fields]) OR ("waldenstrom macroglobulinemia"[MeSH Terms] OR ("waldenstrom"[All Fields] AND "macroglobulinemia"[All Fields]) OR "waldenstrom macroglobulinemia"[All Fields] OR ("lymphoplasmacytic"[All Fields] AND "lymphoma"[All Fields]) OR "lymphoplasmacytic lymphoma"[All Fields]) OR ("lymphoma, b cell, marginal zone"[MeSH Terms] OR ("lymphoma"[All Fields] AND "b cell"[All Fields] AND "marginal"[All Fields] AND "zone"[All Fields]) OR "marginal zone b-cell lymphoma"[All Fields] OR "lymphoma b cell marginal zone"[All Fields]) OR ("lymphoma, large b cell, diffuse"[MeSH Terms] OR ("lymphoma"[All Fields] AND "large"[All Fields] AND "b cell"[All Fields] AND "diffuse"[All Fields]) OR "diffuse large b-cell lymphoma"[All Fields] OR "lymphoma large b cell diffuse"[All Fields]) OR ("burkitt lymphoma"[MeSH Terms] OR ("burkitt"[All Fields] AND "lymphoma"[All Fields]) OR "burkitt lymphoma"[All Fields]) OR ("lymphoma, primary effusion"[MeSH Terms] OR ("lymphoma"[All Fields] AND "primary"[All Fields] AND "effusion"[All Fields]) OR "primary effusion lymphoma"[All Fields] OR "lymphoma primary effusion"[All Fields]) OR ("lymphomatoid granulomatosis"[MeSH Terms] OR ("lymphomatoid"[All Fields] AND "granulomatosis"[All Fields]) OR "lymphomatoid granulomatosis"[All Fields]) OR ("mycosis fungoides"[MeSH Terms] OR ("mycosis"[All Fields] AND "fungoides"[All Fields]) OR	368 992

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
	<p>"mycosis fungoides"[All Fields] OR ("sezary syndrome"[MeSH Terms] OR ("sezary"[All Fields] AND "syndrome"[All Fields]) OR "sezary syndrome"[All Fields]) OR ("lymphoma, t cell, peripheral"[MeSH Terms] OR ("lymphoma"[All Fields] AND "t cell"[All Fields] AND "peripheral"[All Fields]) OR "peripheral t-cell lymphoma"[All Fields] OR "peripheral t cell lymphoma"[All Fields]) OR ("lymphoma, t cell, cutaneous"[MeSH Terms] OR ("lymphoma"[All Fields] AND "t cell"[All Fields] AND "cutaneous"[All Fields]) OR "cutaneous t-cell lymphoma"[All Fields] OR "cutaneous t cell lymphoma"[All Fields]) OR ("pagetoid reticulosis"[MeSH Terms] OR ("pagetoid"[All Fields] AND "reticulosis"[All Fields]) OR "pagetoid reticulosis"[All Fields]) OR (("malign"[All Fields] OR "malignance"[All Fields] OR "malignances"[All Fields] OR "malignant"[All Fields] OR "malignants"[All Fields] OR "malignities"[All Fields] OR "malignity"[All Fields] OR "malignization"[All Fields] OR "malignized"[All Fields] OR "maligns"[All Fields] OR "neoplasms"[MeSH Terms] OR "neoplasms"[All Fields] OR "malignancies"[All Fields] OR "malignancy"[All Fields]) AND ("immunoproliferative disorders"[MeSH Terms] OR ("immunoproliferative"[All Fields] AND "disorders"[All Fields]) OR "immunoproliferative disorders"[All Fields] OR ("immunoproliferative"[All Fields] AND "diseases"[All Fields]) OR "immunoproliferative diseases"[All Fields]))</p>	
3	2021/12/31:3000/12/31[Date - Publication]	1 830 458
4	<p>("hodgkin disease"[MeSH Terms] OR ("hodgkin"[All Fields] AND "disease"[All Fields]) OR "hodgkin disease"[All Fields] OR ("hodgkin"[All Fields] AND "lymphoma"[All Fields]) OR "hodgkin lymphoma"[All Fields] OR ("lymphoma, follicular"[MeSH Terms] OR ("lymphoma"[All Fields] AND "follicular"[All Fields]) OR "follicular lymphoma"[All Fields] OR ("follicular"[All Fields] AND "lymphoma"[All Fields])) OR ("lymphoma, b cell"[MeSH Terms] OR ("lymphoma"[All Fields] AND "b cell"[All Fields]) OR "b-cell lymphoma"[All Fields] OR "lymphoma b cell"[All Fields]) OR ("lymphoma, t cell"[MeSH Terms] OR ("lymphoma"[All Fields] AND "t cell"[All Fields]) OR "t-cell lymphoma"[All Fields] OR "lymphoma t cell"[All Fields]) OR ("waldenstrom macroglobulinemia"[MeSH Terms] OR ("waldenstrom"[All Fields] AND "macroglobulinemia"[All Fields]) OR "waldenstrom macroglobulinemia"[All Fields] OR ("lymphoplasmacytic"[All Fields] AND "lymphoma"[All Fields]) OR "lymphoplasmacytic lymphoma"[All Fields] OR ("lymphoma, b cell, marginal zone"[MeSH Terms] OR ("lymphoma"[All Fields] AND "b cell"[All Fields] AND "marginal"[All Fields] AND "zone"[All Fields]) OR "marginal zone b-cell lymphoma"[All Fields] OR "lymphoma b cell marginal zone"[All Fields]) OR ("lymphoma, large b cell, diffuse"[MeSH Terms] OR ("lymphoma"[All Fields] AND "large"[All Fields] AND "b cell"[All Fields] AND "diffuse"[All Fields]) OR "diffuse large b-cell lymphoma"[All Fields] OR "lymphoma large b cell diffuse"[All Fields]) OR ("burkitt lymphoma"[MeSH Terms] OR ("burkitt"[All Fields] AND "lymphoma"[All Fields]) OR "burkitt lymphoma"[All Fields]) OR ("lymphoma, primary effusion"[MeSH Terms] OR ("lymphoma"[All Fields] AND "primary"[All Fields] AND "effusion"[All Fields]) OR "primary effusion lymphoma"[All Fields] OR "lymphoma primary effusion"[All Fields]) OR ("lymphomatoid granulomatosis"[MeSH Terms] OR ("lymphomatoid"[All Fields] AND "granulomatosis"[All Fields]) OR "lymphomatoid granulomatosis"[All Fields]) OR ("mycosis fungoides"[MeSH Terms] OR ("mycosis"[All Fields] AND "fungoides"[All Fields]) OR "mycosis fungoides"[All Fields]) OR ("sezary syndrome"[MeSH Terms] OR ("sezary"[All Fields] AND "syndrome"[All Fields]) OR "sezary syndrome"[All Fields]) OR ("lymphoma, t cell, peripheral"[MeSH Terms] OR ("lymphoma"[All Fields] AND "t cell"[All Fields] AND "peripheral"[All Fields]) OR "peripheral t-cell lymphoma"[All Fields] OR "peripheral t cell lymphoma"[All Fields]) OR ("lymphoma, t cell, cutaneous"[MeSH Terms] OR ("lymphoma"[All Fields] AND "t cell"[All Fields] AND "cutaneous"[All Fields]) OR "cutaneous t-cell lymphoma"[All Fields] OR "cutaneous t cell lymphoma"[All Fields]) OR ("pagetoid reticulosis"[MeSH Terms] OR ("pagetoid"[All Fields] AND "reticulosis"[All Fields]) OR "pagetoid reticulosis"[All Fields]) OR (("malign"[All Fields] OR "malignance"[All Fields] OR "malignances"[All Fields] OR "malignant"[All Fields] OR "malignants"[All Fields] OR "malignities"[All Fields] OR "malignity"[All Fields] OR "malignization"[All Fields] OR "malignized"[All Fields] OR "maligns"[All Fields] OR "neoplasms"[MeSH Terms] OR "neoplasms"[All Fields] OR "malignancies"[All Fields] OR "malignancy"[All Fields]) AND ("immunoproliferative disorders"[MeSH Terms] OR ("immunoproliferative"[All Fields] AND "disorders"[All Fields]) OR "immunoproliferative disorders"[All Fields] OR ("immunoproliferative"[All Fields] AND "diseases"[All Fields]) OR "immunoproliferative diseases"[All Fields])) AND ("oxaliplatin"[MeSH Terms] OR "oxaliplatin"[All Fields] OR "oxaliplatine"[All Fields] OR "oxaliplatin s"[All Fields])</p>	206
5	<p>("hodgkin disease"[MeSH Terms] OR ("hodgkin"[All Fields] AND "disease"[All Fields]) OR "hodgkin disease"[All Fields] OR ("hodgkin"[All Fields] AND "lymphoma"[All Fields]) OR "hodgkin lymphoma"[All Fields] OR ("lymphoma, follicular"[MeSH Terms] OR ("lymphoma"[All Fields] AND "follicular"[All Fields]) OR "follicular lymphoma"[All Fields] OR ("follicular"[All Fields] AND "lymphoma"[All Fields])) OR ("lymphoma, b cell"[MeSH Terms] OR ("lymphoma"[All Fields] AND "b cell"[All Fields]) OR "b-cell lymphoma"[All Fields] OR "lymphoma b cell"[All Fields]) OR ("lymphoma, t cell"[MeSH Terms] OR ("lymphoma"[All Fields] AND "t cell"[All Fields]) OR "t-cell lymphoma"[All Fields] OR "lymphoma t cell"[All Fields]) OR ("waldenstrom macroglobulinemia"[MeSH Terms] OR ("waldenstrom"[All Fields] AND "macroglobulinemia"[All Fields]) OR "waldenstrom macroglobulinemia"[All Fields] OR ("lymphoplasmacytic"[All Fields] AND "lymphoma"[All Fields]) OR "lymphoplasmacytic lymphoma"[All Fields] OR ("lymphoma, b cell, marginal zone"[MeSH Terms] OR</p>	13

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
	("lymphoma"[All Fields] AND "b cell"[All Fields] AND "marginal"[All Fields] AND "zone"[All Fields]) OR "marginal zone b-cell lymphoma"[All Fields] OR "lymphoma b cell marginal zone"[All Fields]) OR ("lymphoma, large b cell, diffuse"[MeSH Terms] OR ("lymphoma"[All Fields] AND "large"[All Fields] AND "b cell"[All Fields] AND "diffuse"[All Fields]) OR "diffuse large b-cell lymphoma"[All Fields] OR "lymphoma large b cell diffuse"[All Fields]) OR ("burkitt lymphoma"[MeSH Terms] OR ("burkitt"[All Fields] AND "lymphoma"[All Fields]) OR "burkitt lymphoma"[All Fields]) OR ("lymphoma, primary effusion"[MeSH Terms] OR ("lymphoma"[All Fields] AND "primary"[All Fields] AND "effusion"[All Fields]) OR "primary effusion lymphoma"[All Fields] OR "lymphoma primary effusion"[All Fields]) OR ("lymphomatoid granulomatosis"[MeSH Terms] OR ("lymphomatoid"[All Fields] AND "granulomatosis"[All Fields]) OR "lymphomatoid granulomatosis"[All Fields]) OR ("mycosis fungoides"[MeSH Terms] OR ("mycosis"[All Fields] AND "fungoides"[All Fields]) OR "mycosis fungoides"[All Fields]) OR ("sezary syndrome"[MeSH Terms] OR ("sezary"[All Fields] AND "syndrome"[All Fields]) OR "sezary syndrome"[All Fields]) OR ("lymphoma, t cell, peripheral"[MeSH Terms] OR ("lymphoma"[All Fields] AND "t cell"[All Fields] AND "peripheral"[All Fields]) OR "peripheral t-cell lymphoma"[All Fields] OR "peripheral t cell lymphoma"[All Fields]) OR ("lymphoma, t cell, cutaneous"[MeSH Terms] OR ("lymphoma"[All Fields] AND "t cell"[All Fields] AND "cutaneous"[All Fields]) OR "cutaneous t-cell lymphoma"[All Fields] OR "cutaneous t cell lymphoma"[All Fields]) OR ("pagetoid reticulosis"[MeSH Terms] OR ("pagetoid"[All Fields] AND "reticulosis"[All Fields]) OR "pagetoid reticulosis"[All Fields]) OR (("malign"[All Fields] OR "malignance"[All Fields] OR "malignances"[All Fields] OR "malignant"[All Fields] OR "malignants"[All Fields] OR "malignities"[All Fields] OR "malignity"[All Fields] OR "malignization"[All Fields] OR "malignized"[All Fields] OR "maligns"[All Fields] OR "neoplasms"[MeSH Terms] OR "neoplasms"[All Fields] OR "malignancies"[All Fields] OR "malignancy"[All Fields]) AND ("immunoproliferative disorders"[MeSH Terms] OR ("immunoproliferative"[All Fields] AND "disorders"[All Fields]) OR "immunoproliferative disorders"[All Fields] OR ("immunoproliferative"[All Fields] AND "diseases"[All Fields]) OR "immunoproliferative diseases"[All Fields])) AND ("oxaliplatin"[MeSH Terms] OR "oxaliplatin"[All Fields] OR "oxaliplatine"[All Fields] OR "oxaliplatin s"[All Fields]) AND 2022/12/31:3000/12/31[Date - Publication]	

Tabela 26. Strategia wyszukiwania w bazie Embase via Ovid (data ostatniego wyszukiwania: 08.02.2024 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
1	oxaliplatin.ab,kw,ti.	46 273
2	"2022".dp.	845 147
3	"2023".dp.	837 956
4	"2024".dp.	163 525
5	2 or 3 or 4	1 846 628
6	exp Hodgkin disease/	97 322
7	exp follicular lymphoma/	27 982
8	exp B cell lymphoma/	175 687
9	exp T cell lymphoma/	74 582
10	exp Waldenstroem macroglobulinemia/	8 405
11	exp marginal zone lymphoma/	10 916
12	exp diffuse large B cell lymphoma/	52 502
13	exp Burkitt lymphoma/	30 929
14	exp primary effusion lymphoma/	2 167
15	exp lymphomatoid granulomatosis/	2 082
16	exp mycosis fungoides/	16 983
17	exp Sezary syndrome/	5 792
18	exp peripheral T cell lymphoma/	32 082
19	exp cutaneous T cell lymphoma/	34 470
20	exp pagetoid reticulosis/	45
21	6 or 7 or 8 or 9 or 10 or 11 or 12 or 13 or 14 or 15 or 16 or 17 or 18 or 19 or 20	328 194
22	1 and 21	459
23	22 and 5	5

Tabela 27. Strategia wyszukiwania w bazie The Cochrane Library (data ostatniego wyszukiwania: 08.02.2024 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	(oxaliplatin):ti,ab,kw	5 568
#2	MeSH descriptor: [Hodgkin Disease] explode all trees	1 062
#3	MeSH descriptor: [Lymphoma, Non-Hodgkin] explode all trees	2 875
#4	MeSH descriptor: [Neoplasms, Plasma Cell] explode all trees	2 509
#5	#2 or #3 or #4	6 127
#6	#1 and #5	36

10.3. Szczegółowe wyniki analizy wpływu na budżet

10.3.1. Populacja

Tabela 28. Szczegółowe wyniki analizy wpływu na budżet – liczebność populacji

scenariusz		istniejący		nowy I				nowy II			
technologia	wariant	I	II	I		II		I		II	
				liczba	zmiana	liczba	zmiana	liczba	zmiana	liczba	zmiana
oksalipiatyna	minimalny	112	122	134	+22	147	+25	221	+109	335	+213
	prawdopodobny	143	175	171	+28	210	+35	261	+118	404	+229
	maksymalny	175	228	209	+34	273	+45	301	+126	474	+246
cisplatyna	minimalny	438	425	438	0	425	0	329	-109	212	-213
	prawdopodobny	471	459	471	0	459	0	354	-117	229	-230
	maksymalny	505	493	505	0	493	0	379	-126	246	-247

10.3.2. Koszty

Tabela 29. Szczegółowe wyniki analizy wpływu na budżet – koszty płatnika

scenariusz		istniejący		nowy I		nowy II	
technologia	wariant	I	II	I	II	I	II
oksalipiatyna	minimalny	26 335,68 zł	28 687,08 zł	31 508,76 zł	34 565,58 zł	51 965,94 zł	78 771,90 zł
	prawdopodobny	33 625,02 zł	41 149,50 zł	40 208,94 zł	49 379,40 zł	61 371,54 zł	94 996,56 zł
	maksymalny	41 149,50 zł	53 611,92 zł	49 144,26 zł	64 193,22 zł	70 777,14 zł	111 456,36 zł
cisplatyna	minimalny	76 369,68 zł	74 103,00 zł	76 369,68 zł	74 103,00 zł	57 364,44 zł	36 964,32 zł
	prawdopodobny	82 123,56 zł	80 031,24 zł	82 123,56 zł	80 031,24 zł	61 723,44 zł	39 928,44 zł
	maksymalny	88 051,80 zł	85 959,48 zł	88 051,80 zł	85 959,48 zł	66 082,44 zł	42 892,56 zł