



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

Oksaliplatyna
we wskazaniach:
innych niż określone w ChPL

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

Raport nr: OT.4321.9.2017

Data ukończenia: 4 stycznia 2018 r.

Wykaz wybranych skrótów

ACVBP	Schemat chemioterapii: cyklofosfamid, doksorubicyna, windezyna, bleomycyna,
Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryf kacji
AITL	chłoniak z komórek T angioimmunoblastyczny
ASHAP	Schemat chemioterapii: doksorubicyna, metylprednizolon, cytarabina, cisplatyna
ALCL	chłoniaki z dużych komórek anaplastycznych
ALT	Aminotransferaza alaninowa
AST	Aminotransferaza asparaginowa
Auto-HSCT	Autologiczny przeszczep krwiotwórczych komórek macierzystych (ang. <i>autologous hematopoietic stem cell transplantation</i>)
Allo-HSCT	Allogeniczny przeszczep krwiotwórczych komórek macierzystych (ang. <i>allogeneic hematopoietic stem cell transplantation</i>)
AWB	Analiza Wpływu na Budżet
BAC	Schemat chemioterapii: bendamustyna i cytarabina
BEACOPPescalated	Schemat chemioterapii: bleomycyna, etopozyd, adriamycyna, cyklofosfamid, winkrystyna, prokarbazyna, prednizon w zwiększonej dawce
BEAM	Schemat chemioterapii: karmustyna, etopozyd, cytarabina, melfalan
Benda Gem Dx	Schemat chemioterapii: bendamustyna, gemcytabina, deksametazon
BR	Schemat chemioterapii: rytuksymab, bendamustyna
B-PLL	Białaczka prolimfocytowa B-komórkowa (ang. <i>B-cell Prolymphocytic Leukemia</i>)
BV	brentuximab vedotin
CCR	Trwała odpowiedź całkowita
CHB	Cena hurtowa brutto
CHOP	Schemat chemioterapii: cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna, prednizon
CHOEP	Schemat chemioterapii: cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna, etopozyd, prednizon
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	Przedział ufności (ang. <i>confidence interval</i>)
CLL	Przewlekła białaczka limfocytowa (ang. <i>Chronic Lymphocytic Leukemia</i>)
CTCL	Cutaneous T-cell lymphoma
CR	Całkowita odpowiedź (ang. <i>complete response</i>)
CRu	Całkowita odpowiedź niepotwierdzona (ang. <i>unconfirmed CR</i>)
CS	Zaawansowanie kliniczne (ang. <i>clinical stage</i>)
CVP	Schemat chemioterapii: cyklofosfamid, winkrystyna, prednizon
CZN	Cena zbytu netto
CVP	Schemat chemioterapii: cyklofosfamid, winkrystyna, prednizon
Dexa-BEAM	Schemat chemioterapii: deksametazon, karmustyna, etopozyd, cytarabina, melfalan
DHAC	Schemat chemioterapii: deksametazon, cytarabina, karboplatyna
DHAOC	Schemat chemioterapii: deksametazon, cytarabina, cisplatyna, karboplatyna, oksaliplatyna
DHAP	Schemat chemioterapii: deksametazon, cytarabina, cisplatyna
DLBCL lub DLCL	Chłoniaki z dużych komórek B (ang. <i>diffuse large B-cell Lymphoma</i>)
EATL	Chłoniak T-komórkowy jelitowy, postać enteropatyczna
EBVP	Schemat chemioterapii: epirubicyna, bleomycyna, winblastyna, prednizon

ECOG	Wschodnia Grupa Współpracy Onkologicznej (ang. <i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>)
EFS	Przeżycie wolne od zdarzeń
ENKTCL	Pozawęzłowy chłoniak z komórek NK/T typu nosowego (ang. <i>extranodal NK/T-cell lymphoma, nasal type</i>)
ESHAP	Schemat chemioterapii: etopozyd, metylprednizolon, cytarabina, cisplatyna
ESMO	European Society for Medical Oncology
FC	Schemat chemioterapii: fludarabina, kładrybina
FL	Chłoniak grudekowy (ang. <i>Follicular Lymphoma</i>)
FLIPI	Międzynarodowy wskaźnik prognostyczny dla chłoniaka grudekowego (ang. <i>Follicular Lymphoma International Prognostic Index</i>)
FM	Schemat chemioterapii: fludarabina i mitoksantron
GAD-M	Schemat chemioterapii: gemcytabina, pegaspargaza, deksametazon imetotreksat
G-CSF	Czynnik stymulujący tworzenie kolonii granulocytów
GDP	Schemat chemioterapii: gemcytabina, deksametazon, cisplatyna
GELOX	Schemat chemioterapii: gemcytabina, oksaliplatyna, L-asparaginaza
GemOD	Schemat chemioterapii: gemcytabina, oksaliplatyna i deksametazon
GemOx	Schemat chemioterapii: gemcytabina, oksaliplatyna
GIDOX	Schemat chemioterapii: gemcytabina, ifosfamid, deksametazon, oksaliplatyna
GVD	Schemat chemioterapii: gemcytabina, winorelbina, pegylowana doksorubicyna
HAS	Haute Autorité de Santé
HL	Chłoniak Hodgkina (ang. <i>Hodgkin's lymphoma</i>)
HTA	Ocena technologii medycznych (ang. <i>health technology assessment</i>)
Hyper-CVAD i MA	Schemat chemioterapii: cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna, deksametazon i metotreksat, cytarabina
ICD	Międzynarodowa Klasyfikacja Chorób (ang. <i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problem</i>)
ICE	Schemat chemioterapii: etopozyd, karboplatyna, ifosfamid
IF-RT	Redioterapia miejscowa
IGEV	Schemat chemioterapii: ifosfamid, gemcytabina, winorelbina
IVOX	Schemat chemioterapii: ifosfamid, mesna, etopozyd, oksaliplatyna
INHL	Indolentne chłoniaki niezłośliwe (ang. <i>Indolent Non-Hodgkin Lymphoma</i>)
IVAC	etopozyd, ifosfamid, cytarabina
IPI	Międzynarodowy Indeks Prognostyczny (ang. <i>International Prognostic Index</i>)
Komparator	Interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
KRN	Krajowy Rejestr Nowotworów
Lek	Produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz. U. z 2016 r., poz. 2142)
LDH	Dehydrogenaza mleczanowa (ang. <i>lactate dehydrogenase</i>)
MCL	Chłoniak z komórek płaszczki (ang. <i>Mantle Cell Lymphoma</i>)
MIPI	Mantle Cell Lymphoma International Prognostic Index
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NHL	Chłoniaki niezłośliwe (ang. <i>Non-Hodgkin Lymphoma</i>)
NICE	The National Institute for Health and Care Excellence
NK	Naturalne komórki cytotoksyczne
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia

NICE	National Institute for Health and Care Excellence
OFAR	Schemat chemioterapii: oksaliplatyna, fludarabina, cytarabina i rytuksymab
OR	Iloraz szans (ang. <i>Odds Ratio</i>)
ORR	Całkowity odsetek odpowiedzi
OS	Całkowite przeżycie (ang. <i>Overall Survival</i>)
PD	Progresja choroby
PEP-C	Schemat chemioterapii: prednizon, etopozyd, prokarbazyna i cyklofosfamid
PFS	Przeżycie bez progresji choroby
PGEMOX	Schemat chemioterapii: pegaspargaza, gemcytabina, oksaliplatyna
PR	Częściowa odpowiedź
PTCL	Chłoniaki z obwodowych limfocytów
PTCL-NOS	Chłoniaki z obwodowych komórek T(ang. <i>peripheral T-cell lymphoma, not otherwise specified</i>)
PTOK	Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej
R	Rytuksymab
RADOx	Schemat chemioterapii: rytuksymab, cytarabina, oksaliplatyna
RCT	Randomizowane badanie kliniczne
ROAD	Schemat chemioterapii: rytuksymab, deksametazon, oksaliplatyna, cytarabina
RT	Radioterapia
SD	Stabilna choroba
SMiLE	Schemat chemioterapii: deksametazon, metotreksat, ifosfamid, L-asparaginaza, etopozyd
SPTCL	Chłoniak T-komórkowy tkanki podskórnej alfa/beta
Technologia	Technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
UCZ	Urzędowa cena zbytu
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Ustawa o refundacji	Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2017 r., poz. 1844 z późn. zm.)
Ustawa o świadczeniach	Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2017 r., poz. 1938, z późn. zm.)
VADC	Schemat chemioterapii: winkrystyna, doksorubicyna, doustny deksametazon i chlorambucyl
WDŚ	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. <i>World Health Organization</i>)
WLF	Wysokość limitu finansowania
RS	Zespołem Richtera

Spis treści

1. Podstawowe Informacje o zleceniu	8
2. Przedmiot i historia zlecenia	10
3. Problem zdrowotny	11
3.1. Problem zdrowotny.....	11
3.1.1. Chłoniaki rozlane z dużych komórek B.....	11
3.1.2. Chłoniak grudkowy.....	12
3.1.3. Przewlekła białaczka limfocytowa.....	15
3.1.4. Chłoniak z komórek płaszczka	16
3.1.5. Pozawęzłowy chłoniak z komórek T/NK typu nosowego i inne z komórek T	17
3.1.6. Chłoniak Hodgkina.....	19
3.2. Liczebność populacji wnioskowanej.....	21
4. Interwencja oceniania i alternatywne technologie medyczne	23
4.1. Charakterystyka wnioskowanych technologii.....	23
4.2. Dotychczasowe postępowanie administracyjne w Polsce z technologią ocenianą	24
4.3. Alternatywne technologie medyczne.....	25
5. Opinie ekspertów klinicznych	27
6. Rekomendacje i wytyczne kliniczne dot. wnioskowanej technologii	29
6.1. Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych.....	36
7. Wskazanie dowodów naukowych	37
7.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych	37
7.2. Wyniki skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa	38
7.2.1. Chłoniak rozlany z dużych komórek B (DLBCL).....	38
7.2.2. Chłoniak grudkowy – transformacja w DLBCL	41
7.2.3. Przewlekła białaczka limfocytowa (PBL)/ chłoniak z małych limfocytów B – Zespół Richtera (RS).....	41
7.2.4. Chłoniak z komórek płaszczka (MCL)	44
7.2.5. Pozawęzłowy chłoniak z komórek T/NK typu nosowego i inne z komórek T	47
7.2.6. Chłoniak Hodgkina.....	52
7.2.7. Populacja z różnymi chłoniakami stanowiącymi przedmiot analizy.....	55
7.2.8. Ograniczenia analizy klinicznej.....	59
7.2.9. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa.....	59
8. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców.....	61
8.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce	61
8.2. Analiza wpływu na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy	61
9. Kluczowe informacje i wnioski	63
10. Źródła.....	66
11. Załączniki.....	68

11.1. Strategie wyszukiwania publikacji	68
Diagram metodologii dotyczącej włączenia badań dot . DLBCL.....	70
Diagram metodologii dotyczącej włączenia badań dot . przewlekłej białaczki limfocytowej – Zespołu Richtera	73
Diagram metodologii dotyczącej włączenia badań dot. chłoniaka z komórek płaszczu	75
Diagram metodologii dotyczącej włączenia badań dot. pozawęzłowego chłoniaka z komórek NK/T typu nosowego i inne z komórek T	77
Diagram metodologii dotyczącej włączenia badań dot. chłoniaka Hodgkina	80
Diagram metodologii dotyczącej włączenia badań dot. chłoniaka grudkowego – transformacja DLBCL.....	82
Siła zaleceń wytycznych klinicznych	83

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 2014, poz. 782 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2003 r., Nr 153, poz. 1503 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: nie dotyczy.

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

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

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

Dane zakreślone **kolorem czarnym** 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. 1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2014, poz. 782 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2003 r., Nr 153, poz. 1503 z późn. zm.).

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

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

1. Podstawowe Informacje o zleceniu

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

2017-12-05 i 2017-12-07
PLA.4604.957.2017.PP.1
i PLA.4604.957.2017.PP.2

Pełna nazwa świadczenia opieki zdrowotnej (z pisma zlecającego):

- oksaliplatyna;

we wskazaniach innych niż ujęte w Charakterystyce Produktu Leczniczego.

Typ zlecenia: art. 31 n pkt 5 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej (Dz. U. z 2017 r., poz. 1938, 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:

- oksaliplatyna

Produkty lecznicze zawierające substancję czynną oksaliplatyna (oxaliplatinum), dla których wydano decyzje o objęciu refundacją zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 25 października 2017 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (DZ. URZ. Min. Zdr. 2017.129) we wskazaniach zgodnych z ChPL zestawiono w tabeli poniżej:

Tabela 1. Zestawienie refundowanych produktów leczniczych zawierających oksaliplatynę

Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Producent/podmiot odpowiedzialny dla ocenianej technologii
Oxaliplatin Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 5 mg/ml	1 fiol. po 10 ml	5909990798247	Fresenius Kabi Oncology Plc. Lion Court, Farnham Road Bordon, Hampshire, GU35 0NF Wie ka Brytania
	1 fiol. po 20 ml	5909990798254	
	1 fiol. po 40 ml	5909990827381	
Oxaliplatin Teva, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 5 mg/ml	1 fiol. po 10 ml	5909990084852	Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o. ul. Emilii Plater 53 00-113 Warszawa Polska
	1 fiol. po 20 ml	5909990084869	
	1 fiol. po 40 ml	5909990683291	
Oxaliplatinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 5 mg/ml	1 fiol. a 10 ml	5909990796151	Accord Healthcare Limited Sage House 319, Pinner Road North Harrow Middlesex, HA1 4HF Wie ka Brytania
	1 fiol. a 20 ml	5909990796168	
	1 fiol. a 40 ml	5909990827206	

Do finansowania we wskazaniu (choroba lub stan kliniczny wymienione w zleceniu):

- chłoniak rozlany z dużych komórek B – DLBCL (ICD-10 C83, C85.7),
- chłoniak grudkowy – transformacja w DLBCL (ICD-10 C82, C83, C85.7),

-
- przewlekła białaczka limfocytowa/ chłoniak z małych limfocytów B – Zespół Richtera (ICD-10 C91, C85.7, C83),
 - chłoniak z komórek płaszczka (ICD-10 C85.7),
 - pozawęzłowy chłoniak z komórek T/NK typu nosowego i inne z komórek T (ICD-10 C84),
 - chłoniak Hodgkina (ICD-10 C81).
-

2. Przedmiot i historia zlecenia

Na podstawie 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 2017 r., poz. 1844 z późn. zm.), w związku z art. 31n pkt 5 oraz art. 31s ust. 6 pkt 5 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r., o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2017 r., poz. 1938, z późn. zm.), pismem z dnia 29 listopada 2017 r. znak PLA.4604.957.2017.PP.1 (data wpływu do AOTMiT 5.12.2017) oraz pismem z dnia 7 grudnia 2017 r. znak: PLA.4604.957.2017.PP.2 (data wpływu do AOTMiT 7.12.2017 r.) Minister Zdrowia przekazał Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) zlecenie dotyczące oceny zasadności objęcia refundacją ze środków publicznych leków zawierających substancję czynną:

- oksaliplatyna (oxaliplatinum)

w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego, tj. we wskazaniach:

- chłoniak rozlany z dużych komórek B – DLBCL (ICD-10 C83, C85.7),
- chłoniak grudkowy – transformacja w DLBCL (ICD-10 C82, C83, C85.7),
- przewlekła białaczka limfocytowa/ chłoniak z małych limfocytów B – Zespół Richtera (ICD-10 C91, C85.7, C83),
- chłoniak z komórek płaszczka (ICD-10 C85.7),
- pozawęzłowy chłoniak z komórek T/NK typu nosowego i inne z komórek T (ICD-10 C84),
- chłoniak Hodgkina (ICD-10 C81).

Należy wskazać, iż zaproponowane kody ICD-10 nie w każdym przypadku odpowiadają analizowanemu wskazaniu. Chłoniak grudkowy posiada kod C82 wraz z podkodami, natomiast przewlekła białaczka limfocytowa posiada kod C91.1. Rozszerzenie wskazań w tym przypadku oznacza, iż analizowane wskazania dotyczą bardziej zaawansowanych stadiów choroby, w których dochodzi do transformacji w DLBCL.

W załączeniu do zlecenia Ministerstwo Zdrowia przekazało Agencji wniosek Konsultanta Krajowego w dziedzinie onkologii klinicznej, prof. Macieja Krzakowskiego, w którym zaznaczono, iż oksaliplatyna należy do składu standardowych schematów chemioterapii stosowanych w leczeniu chorych na nawrotowe chłoniaki agresywne.

Produkty lecznicze zawierające w składzie oksaliplatynę nie były przedmiotem oceny w Agencji w ww. wskazaniach.

Ze względu na dużą ilość zleceń nie było możliwe przygotowanie pełnego raportu HTA zgodnie z obowiązującymi wytycznymi HTA. W ramach niniejszego opracowania dokonano następujących czynności:

- Przeprowadzono weryfikację informacji dotyczących ocenianych technologii medycznych względem aktualnych charakterystyk produktów leczniczych pod kątem zarejestrowanych wskazań oraz działań niepożądanych;
- Opisano problem zdrowotny na podstawie odnalezionej literatury przedmiotu;
- Przeprowadzono wyszukiwanie wytycznych praktyki klinicznej, mające na celu identyfikację najbardziej aktualnych zaleceń oraz weryfikację istnienia alternatywnej technologii medycznej, w rozumieniu ustawy o świadczeniach;
- Przeprowadzono wyszukiwanie mające na celu identyfikację dowodów naukowych na potrzeby oceny skuteczności i bezpieczeństwa danej technologii medycznej;
- Przeprowadzono oszacowanie wpływu na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców na podstawie dostępnych danych.

3. Problem zdrowotny

3.1. Problem zdrowotny

3.1.1. Chłoniaki rozlane z dużych komórek B

Definicja

ICD-10: C83, Chłoniaki nieziarnicze rozlane; C85 Inne i nieokreślone postacie chłoniaków nieziarniczych, w tym, C85.7 Inne określone postacie chłoniaka nieziarniczego.

Chłoniaki nieziarnicze (NHL, ang. non-Hodking lymphoma) to nowotwory tkanki limfatycznej, krwiotwórczej i tkanek pokrewnych. Cechą charakterystyczną NHL jest rozrost klonalny komórek limfoidalnych odpowiadających różnym stadiom zróżnicowania prawidłowych limfocytów B, T lub naturalnych komórek cytotoksycznych (NK). Pierwotnym umiejscowieniem chłoniaków nieziarniczych są najczęściej węzły chłonne. Choroba może również rozwijać się od początku w innych narządach m.in. takich jak skóra bądź żołądek. Chłoniaki rozlane z dużych komórek B (DLBCL, diffuse large B-cell lymphoma) to grupa nowotworów układu chłonnego wywodząca się z dojrzałych obwodowych limfocytów B, pochodzących z ośrodków rozmnażania.

Epidemiologia

Chłoniaki rozlane z dużych komórek B są najczęściej występującą grupą chłoniaków spośród wszystkich nowotworów układu chłonnego (ok. 35%), w tym chłoniaków agresywnych (ok. 80%). W Europie częstość występowania DLBCL szacuje się na kilkanaście przypadków na 100 000 ogólnej populacji na rok i wzrasta ona z wiekiem – od 2/100 000 w wieku 20–24 lat, przez 45/100 000 w wieku 60–64 lat, do 112/100 000 w wieku 80–84 lat. Ponad 50% chorych na DLBCL ma ponad 65 lat. Wiek ten uznaje się za podeszły dla tej grupy nowotworów, gdyż po jego osiągnięciu chorzy zwykle nie mogą być kandydatami do autologicznego przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych (auto-HSCT, autologous hematopoietic stem cell transplantation).

Według danych KRN w 2015 r. na chłoniaki nieziarnicze rozlane zachorowało 1608 osób, natomiast rozpoznanie Inne i nieokreślone postacie chłoniaków nieziarniczych postawiono 847 osobom.

Etiologia

Etiologia większości DLBCL pozostaje niewyjaśniona. Istnieje wiele czynników o udowodnionym związku przyczynowym z zachorowaniem, w tym środowiskowe, infekcyjne, immunologiczne i jatrogenne. Większą zachorowalność na DLBCL obserwuje się u pracowników przemysłu chemicznego (gumowego oraz petrochemicznego), rolników (kontakt z herbicydami i pestycydami), a także wśród osób narażonych na kontakt z benzenem, azbestem oraz promieniowaniem jonizującym. Istnieje również związek między zakażeniami wirusowymi a występowaniem określonych podtypów chłoniaków nie-Hodgkina (NHL, non-Hodgkin lymphoma). Chłoniaki rozlane z dużych komórek B stanowią częste powikłanie zakażenia HIV, głównie w okresie schyłkowym choroby. Do grupy zwiększonego ryzyka zachorowania na DLBCL należą także osoby, które z powodu innej choroby nowotworowej otrzymały wcześniej chemioterapię, zwłaszcza w skojarzeniu z radioterapią. Szczególną grupę stanowią pacjenci z przewlekłą białaczką limfocytową (CLL) i chłoniakiem Hodgkina (HL), u których dodatkowym czynnikiem sprzyjającym wystąpieniu wtórnych nowotworów są zaburzenia immunologiczne towarzyszące chorobie podstawowej.

Rozpoznanie

Rozpoznanie DLBCL opiera się na badaniu histopatologicznym, do którego należy pobrać cały węzeł chłonny lub fragment zajętego narządu. Ocenę histopatologiczną należy rozszerzyć o badania immunofenotypowe z wykorzystaniem przeciwciał monoklonalnych, nakładanych na skrawki materiału histopatologicznego metodą immunohistochemiczną i/lub do zawiesiny komórek uzyskanych z materiału bioptycznego w cytometrii przepływowej. Rozpoznanie histopatologiczne DLBCL musi być w każdym przypadku uzupełnione oceną stopnia zaawansowania klinicznego choroby według skali Ann Arbor i czynników rokowniczych wchodzących w zakres Międzynarodowego Indeksu Progностycznego (IPI, International Prognostic Index). Informacje te są bardzo ważne dla wyboru optymalnych metod leczenia, a ich powtórna ocena po zakończeniu leczenia pozwala także określić jego skuteczność.

Tabela 2. Stopień zaawansowania klinicznego chłoniaków wg skali Ann Arbor

Stopień	Charakterystyka
I/IE	Zajęcie jednej grupy węzłów chłonnych lub narządu limfatycznego (I) lub jednego narządu pozalimfatycznego (IE)
II/IIIE	Zajęcie dwóch lub więcej grup węzłów chłonnych lub narządów limfatycznych po jednej stronie przepony (II), ewentualnie z dodatkowym zajęciem jednego narządu pozalimfatycznego po tej samej stronie przepony (IIIE)
III/IIIE	Zajęcie dwóch lub więcej grup węzłów chłonnych lub narządów limfatycznych po obu stronach przepony (III), któremu może towarzyszyć zajęcie jednego narządu pozalimfatycznego (IIIE)
IV	Rozsiane zajęcie narządów pozalimfatycznych, z lub bez zajęcia węzłów chłonnych i narządów limfatycznych
Brak lub obecność objawów ogólnych choroby (tj. gorączki >38°C trwającej bez uchwytnej przyczyny dłużej niż 2 tygodnie i/lub potów nocnych i/lub chudnięcia, tj. utraty $\geq 10\%$ masy ciała w czasie nie dłuższym niż 6 miesięcy oznacza się odpowiednio literą A lub B.	

Tabela 3. Międzynarodowy Indeks Prognostyczny* (IPI – International Prognostic Index)

Czynnik rokowniczy	Czynniki ryzyka
Wiek chorego	> 60 lat
Stan ogólny chorego wg kryteriów ECOG	≥ 2
Zaawansowanie kliniczne chłoniaka wg skali Ann Arbor	III/IV
Liczba pozawęzłowych lokalizacji chłoniaka	> 1
Aktywność LDH [^] w surowicy	> normy
Grupy ryzyka	Liczba obciążających czynników
Małego	≤ 1
Pośrednio małego	2
Pośrednio dużego	3
Dużego	≥ 4

* IPI dla chorych z chłoniakami wielkokomórkowymi rozlanymi (DLCL)

[^] dehydrogenaza mleczanowa

Rokowanie

Rokowanie u chorych na DLBCL zależy przede wszystkim od stopnia zaawansowania choroby i czynników rokowniczych. Odsetek wystąpienia odpowiedzi całkowitej u chorych w stopniu zaawansowania I–II według Ann Arbor wynosi prawie 100%, a przeżyć 5-letnich ponad 85%. W stopniu zaawansowania III–IV według Ann Arbor odsetek CR wynosi około 75%, a przeżyć 5-letnich 50–60%. Większość nawrotów pojawia się w pierwszych 3 latach trwania choroby, tylko 10% występuje później niż 5 lat od zakończenia leczenia. Intensywna terapia ratunkowa wspomagana auto-HSCT jest możliwa do przeprowadzenia u nie więcej niż 50% chorych z nawrotem i tylko u niewielkiego odsetka (ok. 10%) prowadzi do wyleczenia. U chorych, u których intensywne leczenie ratunkowe i auto-HSCT nie mogą być zastosowane ze względu na wiek, zły stan ogólny lub choroby towarzyszące, rokowanie jest zdecydowanie złe, z medianą czasu przeżycia nieprzekraczającą kilku miesięcy.

Źródło: OT.4351.25.2016, http://onkologia.org.pl/raporty/#tabela_nowotwor

3.1.2. Chłoniak grudkowy

Definicja

ICD10: C82 (chłoniak nieziarniczny guzkowy (grudkowy))

Chłoniak grudkowy (syn. guzkowy; FL, Follicular Lymphoma) jest jednym z częstszych podtypów przewlekłych chłoniaków nieziarnicznych (INHL, Indolent Non-Hodgkin Lymphoma). Wywodzi się on z komórek B, które pochodzą z ośrodków rozmnażania grudek chłonnych. Chłoniak grudkowy jest chorobą związaną z wydłużonym przeżyciem komórek, a nie z ich nadprodukcją.

Epidemiologia

Chłoniak grudkowy jest drugim (po chłoniaku DLBCL) pod względem częstości występowania chłoniakiem nie-Hodgkina (NHL) obserwowanym w Stanach Zjednoczonych i Europie Zachodniej. Stanowi około 20-25% wszystkich nowych rozpoznań chłoniaków w Stanach Zjednoczonych. W Polsce FL rozpoznawany jest rzadziej. Roczną liczbę nowych przypadków FL szacuje się na ok. 250-450. Według publikacji Deptała 2010 FL rozpoznawany jest u 4-5% chorych w Polsce. Mediana wieku przy rozpoznaniu wynosi 60 lat, częściej chorują kobiety niż mężczyźni (1,7:1).

Szczególną sytuacją kliniczną jest transformacja FL w DLBCL, której roczną częstość szacuje się na 3% w ciągu pierwszych 15 lat.

Liczbę zachorowań oraz zgonów pacjentów z powodu chłoniaków nieziarniczych grudkowych (C82) na podstawie danych Krajowego Rejestru Nowotworów przedstawia tabela poniżej.

Tabela 4. Dane Krajowego Rejestru Nowotworów dla rozpoznania ICD-10 C82 (Chłoniak nieziarniczy guzkowy (grudkowy))

Wskaźnik epidemiologiczny	Parametr	2008 r.	2009 r.	2010 r.	2011 r.	2012 r.	2013 r.	2014 r.	2015 r.
Zachorowania	Łącznie	247	296	343	310	352	385	427	472
	Zmiana w stosunku do roku poprzedniego (%)	-	20	16	-10	14	9	11	11
Zgony	Łącznie	170	143	141	132	120	125	144	178
	Zmiana w stosunku do roku poprzedniego (%)	-	-16	-1	-6	-9	4	15	24

[Źródło: Dane Krajowego Rejestru Nowotworów onkologia.org.pl/raporty/#tabela_nowotwor, termin dostępu: 30.12.2017 r.]

Etiologia

Chłoniak grudkowy wywodzi się z klonalnej komórki B pochodzącej z ośrodków rozmnażania grudek chłonnych.

Klasyfikacja

System klasyfikacji FL wyróżnia trzy jego podtypy – G1, G2 i G3 (A i B), zależne od udziału centrocytów.

Zgodnie z opinią prof. Walewskiego przekazaną podczas prac nad opracowaniem OT.4351.24.2017 w *aktualnej klasyfikacji WHO (Blood 2016; 127: 2375)*, wyróżnia się dwa warianty chłoniaka grudkowego (*in situ follicular neoplasia oraz duodenal-type follicular lymphoma*), dwie nowe jednostki pokrewne (*pediatric-type follicular lymphoma oraz primary cutaneous follicle center lymphoma*) i jedną jednostkę tymczasową (*large B-cell lymphoma with IRF4 rearrangement*). Te nowe kategorie obejmują rozrosty zazwyczaj ograniczone i dobrze rokujące, w których leczenie sprowadza się zwykle do chirurgicznego wycięcia zmiany.

W tabeli poniżej przedstawiono klasyfikację chłoniaków nieziarniczych guzkowych według ICD-10 – kod C82, obowiązujących obecnie w Polsce, która zdaniem ww. eksperta nie odpowiada rzeczywistym jednostkom diagnostycznym oraz najnowszą kwalifikacją ICD-10 obowiązującą od 2016 r. według WHO.

Tabela 5. Klasyfikacja ICD-10 – kod rozpoznania C82

Kod ICD-10	Opis obowiązujący w Polsce	Opis według WHO z 2016 r.
C82	Chłoniak nieziarniczy guzkowy (grudkowy)	Chłoniak grudkowy
C82.0	Z małych wpuklonych (szczelinowatych = <i>cleaved</i>) komórek, guzkowy	Chłoniak grudkowy I stopnia
C82.1	Mieszany z małych wpuklonych (szczelinowatych = <i>cleaved</i>) i wielkich komórek, guzkowy	Chłoniak grudkowy II stopnia
C82.2	-	Chłoniak grudkowy III stopnia, nieokreślony
C82.3	Wielkomórkowy, guzkowy	Chłoniak grudkowy stopnia IIIa
C82.4	-	Chłoniak grudkowy stopnia IIIb
C82.5	-	Rozlany chłoniak strefy brzeżnej
C82.6	-	Skórny chłoniak strefy brzeżnej
C82.7	Inne postacie chłoniaka nieziarniczego guzkowego	Inne postacie chłoniaka grudkowego
C82.9	Chłoniak nieziarniczy, nie określony	Chłoniak grudkowy, nie określony

Stopień zaawansowania klinicznego choroby ocenia się na podstawie klasyfikacji Ann Arbor (Tabela 6).

Tabela 6. Zaawansowanie kliniczne (CS, *clinical stage*) chłoniaków nieziarniczych wg klasyfikacji Ann Arbor

Stopień (CS)	Charakterystyka
CS I	zajęcie 1 grupy węzłów chłonnych
CS II	zajęcie ≥2 grup węzłów chłonnych po jednej stronie przepony

Stopień (CS)	Charakterystyka
CS III	zajęcie ≥ 2 grup węzłów chłonnych po obu stronach przepony
CS IV	zajęcie szp ku lub rozległe zajęcie narządu pozalimfatycznego
dodatkowo: A – objawy ogólne nieobecne B – obecne objawy ogólne: gorączka ($>38^{\circ}\text{C}$) bez uchwytnej przyczyny, poty nocne lub utrata $>10\%$ masy ciała w ciągu ostatnich 6 miesięcy E – zlokalizowane zajęcie pozawęzłowe – stadium IE, IIE, IIIE X – duża masa nowotworu (<i>bulky disease</i>) S – przerzuty w śledzionie	
Śledziona jest traktowana jak węzły chłonne.	

[Źródło: Szczeklik 2013]

Do określenia stopnia zaawansowania choroby stosuje się natomiast międzynarodowy wskaźnik prognostyczny dla chłoniaka grudkowego FLIPI (Follicular Lymphoma International Prognostic Index) i FLIPI 2.

Tabela 7 Wskaźniki rokownicze FLIPI

FLIPI	FLIPI 2
Czynniki ryzyka: <ul style="list-style-type: none"> wiek ≥ 60 lat stężenie hemoglobiny < 12 g/dl stężenie dehydrogenazy mleczanowej $>$ normy III lub IV stadium wg <i>Ann Arbor</i> liczba zajętych miejsc węzłowych > 4 	Czynniki ryzyka: <ul style="list-style-type: none"> wiek ≥ 60 lat stężenie hemoglobiny < 12 g/dl stężenie β_2-mikroglobuliny $>$ normy zajęcie szpiku kostnego obecne węzły chłonne > 6 cm

[Źródło: Malenda 2014]

Rokowanie

Chłoniak grudkowy jest nowotworem o wieloletnim przebiegu, postępującym powoli, z okresami remisji i nawrotów/progresji. Medianę przeżycia całkowitego (OS, *Overall Survival*) w analizach historycznych określono na 8-10 lat, ale wprowadzenie do leczenia rytuksymabu znacząco wydłużyło przeżycie chorych. Rokowanie zależy od grupy ryzyka według FLIPI/FLIPI2, a przebieg kliniczny choroby jest heterogenny.

Transformacja w DLBCL wiąże się ze złym rokowaniem, mediana OS wynosi poniżej 2 lat. Chorzy, którzy mają zlokalizowaną chorobę i nie byli wcześniej leczeni chemioterapią, rokują lepiej niż pacjenci z zaawansowanym chłoniakiem. Pięcioletnie OS wynosi odpowiednio 66 vs. 19%.

Wyleczenie FL jest w świetle obecnej wiedzy niemal niemożliwe w stadiach bardziej zaawansowanych, będących naturalnymi i nieuchronnymi etapami choroby.

Tabela 8. Rokowanie u chorych na chłoniaka grudkowego w zależności od grupy ryzyka według FLIPI i FLIPI2

FLIPI				
Ryzyko	Liczba czynników	Chorzy (%)	5-letnie OS (%)	10-letnie OS (%)
Niskie	0–1	36	91	71
Pośrednie	2	37	78	51
Wysokie	≥ 3	27	53	36
FLIPI 2				
Ryzyko	Liczba czynników	Chorzy (%)	5-letnie OS (%)	10-letnie OS (%)
Niskie	0–1	20	91	80
Pośrednie	2	53	69	51
Wysokie	≥ 3	27	51	19

Źródło: OT.4351.24.2017, http://onkologia.org.pl/raporty/#tabela_nowotwor, PTOK 2013

3.1.3. Przewlekła białaczka limfocytowa

Definicja

ICD-10: C91.1

Przewlekłą białaczkę limfocytową (CLL, ang. *Chronic Lymphocytic Leukemia*) definiuje się jako monoklonalną limfocytozę B-komórkową, trwającą co najmniej 3 miesiące, o wartości powyżej $5 \times 10^9/l$ lub bez względu na wysokość limfocytozy w przypadku obecności cytopenii we krwi obwodowej wtórnej do zajęcia szpiku.

Epidemiologia

Standaryzowany współczynnik zachorowalności wynosi 4,2 na 100 tysięcy osób rocznie, ale zachorowalność szybko rośnie z wiekiem i jest wyższa u mężczyzn niż u kobiet oraz wśród rasy kaukaskiej w porównaniu z innymi rasami. Mediana wieku rozpoznania wynosi 72 lata.

Tylko 11% chorych ma mniej niż 55 lat w momencie rozpoznania choroby, co ogranicza możliwość przeprowadzenia alogenicznego przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych (allo-HSCT, ang. *Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation*) – jedynej jak dotąd metody stwarzającej możliwość wyleczenia.

Według danych KRN w 2015 r. na białaczkę limfocytową (ICD-10 C91 – zgodnie z rozpoznaniem ze zlecenia MZ) zachorowały 1883 osoby.

U 5–15% chorych występuje transformacja CLL w inny nowotwór układu chłonnego, w tym najczęściej o typie DLBCL (80%) i rzadziej B-PLL lub HL.

Etiologia

Wśród krewnych chorych na CLL stwierdza się około 7-krotny wzrost zachorowań na CLL i 2,5-krotny wzrost zachorowań na inne nowotwory układu chłonnego, zwłaszcza na chłoniaki limfoplazmocytowe i białaczkę włochatokomórkową. Poza predyspozycjami genetycznymi inne mechanizmy prowadzące do rozwoju choroby pozostają wciąż nieznanymi.

Klasyfikacja

W poniższych tabelach przedstawiono system oceny stopnia zaawansowania białaczki limfocytowej według klasyfikacji Rai lub Binet, lub zmodyfikowanej klasyfikacji Rai. Wyróżniają one wczesny okres choroby (Rai 0, Rai zmodyfikowany 1 lub Binet A), pośredni (Rai I–II, Rai zmodyfikowany 2 lub Binet B) i zaawansowany (Rai III–IV, Rai zmodyfikowany 3 lub Binet C).

Tabela 9. Klasyfikacja przewlekłej białaczki limfocytowej B-komórkowej wg Rai

Okres	Klasyfikacja Rai	Średnie przeżycie lata
0	Limfocytoza bezwzględna $>5 g/l$	$>12,5$
I	Limfocytoza bezwzględna $>5 g/l$ i limfadenopatia	8
II	Limfocytoza bezwzględna $>5 g/l$ i spleno+ i/lub hepatomegalia	6
III	Limfocytoza bezwzględna $>5 g/l$ i Hb; $11,0 g/dl$	1,5-2
IV	Limfocytoza bezwzględna $>5 g/l$ i małopłytkowość, $Plt < 100 G/l$	1,5-2
Zmodyfikowana klasyfikacja Rai		
	Limfocytoza bezwzględna $>5 g/l$	Niskie ryzyko
	Limfocytoza bezwzględna $>5 g/l$ i limfadenopatia, i/lub hepatosplenomegalia	Pośrednie ryzyko
	Limfocytoza bezwzględna $>5 g/l$ i Hb $< 11,0 g/dl$, i/lub małopłytkowość, $Plt < 100 G/l$	Wysokie ryzyko

Tabela 10. Klasyfikacja przewlekłej białaczki limfocytowej B-komórkowej wg Bineta

Okres		Średnie przeżycie lata
A	Zajęcie do dwóch obszarów tkanki chłonnej*	>10
B	Zajęcie więcej niż dwóch obszarów tkanki chłonnej*	5
C	Niedokrwistość, Hb $< 10,0 g/dl$ i/lub małopłytkowość, $Plt < 100 \times 10^9/l$	2

*Jako obszar tkanki chłonnej przyjmuje się grupę węzłów chłonnych (szyjne, pachowe, pachwinowe), śledzionę, wątrobę.

Obraz kliniczny

Objawy ogólne choroby, takie jak stany gorączkowe, chudnięcie i potliwość, występują stosunkowo rzadko (ok. 10% chorych) i często towarzyszą progresji klinicznej i histopatologicznej CLL w inną postać nowotworu układu chłonnego (transformacja Richtera), w tym przede wszystkim o typie chłoniaka rozlanego z dużych komórek B (DLBCL, ang. *Diffuse Large B-Cell Lymphoma*) (80%) i rzadziej B-komórkowej białaczki prolimfocytowej (B-PLL, ang. *B-Cell Prolymphocytic Leukemia*) lub chłoniaka Hodgkina (HL, ang. *Hodgkin Lymphoma*). Transformacja chłoniakowa pojawia się u 5–15% chorych na CLL przed i po leczeniu, a jej wystąpieniu towarzyszą często inne objawy kliniczne i laboratoryjne, takie jak szybko narastająca miejscowa limfadenopatia lub obecność guza pozawęzłowego o typie „bulky” i zwiększenie aktywności dehydrogenazy mleczanowej (LDH, ang. *lactate Dehydrogenase*). Każdy przypadek transformacji CLL wymaga potwierdzenia w badaniu histopatologicznym.

Rokowanie

Przewlekła białaczka limfocytowa jest chorobą przewlekłą. CLL uważa się za chorobę o łagodnym przebiegu, z czasem przeżycia sięgającym 10-20 lat, w której zgony głównie są związane z progresją. Taki przebieg występuje jednak u <30% chorych. U pozostałych choroba może przebiegać od początku agresywnie i doprowadzić do zgonu w ciągu 2-3 lat lub po fazie łagodnego przebiegu kończyć się okresem ciężkich powikłań.

Chłoniaki powstałe w wyniku transformacji charakteryzują się bardziej agresywnym przebiegiem niż postaci de novo i znaczną opornością na chemioterapię. Mediana czasu przeżycia wynosi około 8 miesięcy.

Źródło: Szczeklik 2015, OT.4351.22.2017, http://onkologia.org.pl/raporty/#tabela_nowotwor

3.1.4. Chłoniak z komórek płaszczka

Definicja

ICD-10: według zlecenia MZ 85.7; według kodów ICD-10 obowiązujących od 2016 r. (WHO) 83.1

Chłoniak z komórek płaszczka (ang. *mantle cell lymphoma, MCL*) to nowotwór złośliwy, należący do grupy chłoniaków nieziarniczych (ang. *non-Hodgkin lymphomas, NHL*). Wywodzi się z dojrzałych, obwodowych limfocytów B i nacieka strefę płaszczka wokół ośrodków rozmnażania grudek chłonnych. MCL wykazuje cechy zarówno chłoniaków o przebiegu agresywnym (szybki wzrost), jak i przewlekłym (nieuleczalność). Choroba ma charakter uporczywie nawrotowy, a wraz z jej postępowaniem okresy remisji stają się coraz krótsze.

Klasyfikacja

Aktualnie rozpoznaje się dwa typy MCL o różnym przebiegu, co odzwierciedla ich odmienną patogenezę. Postać klasyczna MCL charakteryzuje się brakiem lub nieznaczną mutacją genu IGHV oraz zajęciem węzłów chłonnych i innych narządów pozawęzłowych. Ten typ MCL może przekształcić się w agresywną postać blastoidną lub pleomorficzną. Z kolei postać MCL, która odznacza się mutacją w obrębie genu IGVH i zajęciem krwi obwodowej, śledziony, szpiku bądź innych narządów pozawęzłowych, bez zajęcia węzłów chłonnych (ang. *leukemic nonnodal MCL*) ma charakter indolentny i przebiega zwykle łagodniej, choć również może przekształcić się w formę agresywną. Typ indolentny stanowi ok. 15% rozpoznań wśród wszystkich MCL, a przeżycie pacjentów wynosi zwykle od 5 do 12 lat. Dodatkowo, wyróżnia się również przedinwazyjną postać MCL (ang. *in situ mantle cell neoplasia; ISMCN*), odznaczającą się niewielkim ryzykiem klinicznym: powolnym przebiegiem oraz niskim ryzykiem proliferacji.

MCL zwykle rozpoznawany jest późno, w fazie uogólnionego zajęcia węzłów chłonnych, śledziony, szpiku i krwi obwodowej, choć zmiany masywne występują rzadko, a chorzy są w dobrym ogólnym stanie sprawności.

W aktualnej, dziesiątej wersji ICD10 (WHO 2016) chłoniak z komórek płaszczka znajduje się w kategorii chłoniaków niegrudkowych (ang. *non-follicular*) i jest osobną jednostką opisaną w kodzie C83.1. W wersji polskiej z 2008 r. nie występuje jednak termin „chłoniak z komórek płaszczka”, a w kodzie C83.1 opisany jest chłoniak nieziarniczy rozlany (C83) z małych komórek z wpuklonym jądrem (C83.1). Podobnie, w polskiej wersji klasyfikacji w kodzie C85.7 zawarte są inne, określone postacie chłoniaka nieziarniczego: złośliwa (siatkowico-śródnabłonkowa i siatkowica) oraz mikroglioma; w wersji oryginalnej WHO z 2016 r. kod C85.7 obejmuje inne, określone postacie chłoniaków nieziarniczych, lecz ich nie wyszczególnia, jak wersja polska. Można jedynie przypuszczać, że większość przypadków MCL w Polsce jest klasyfikowana do kodu C85.7, ponieważ tylko w przypadku zaklasyfikowania chorego do tego kodu możliwe jest rozliczenie podania rytuksymabu, który jest często stosowany w rozważanej jednostce chorobowej.

Chłoniak z komórek płaszczka jest sklasyfikowany w rejestrze Orphanet jako choroba rzadka (kod: ORPHA52416).

Epidemiologia

Chłoniak z komórek płaszczka stanowi około 6-9% (są źródła, które podają szerszy przedział: 5-10%) wszystkich chłoniaków nieziarniczych w krajach Europy Zachodniej. Według różnych źródeł, roczna zapadalność na MCL wynosi 1-2/100 000 do 2-3/100 000 i ma tendencję wzrostową. MCL obserwuje się najczęściej wśród osób w średnim i starszym wieku; mediana w chwili rozpoznania to 68 lat. Choroba częściej występuje u mężczyzn (stosunek zachorowań M:K=3-4:1).

Według danych Krajowego Rejestru Nowotworów (2010) udział chłoniaków nieziarniczych w zachorowaniach na nowotwory w Polsce wynosi ok. 2% u obu płci. Zgodnie z danymi Krajowego Rejestru Nowotworów, w roku 2015 zarejestrowano 3164 zachorowania na te nowotwory. Przyjmując, że chłoniak z komórek płaszczka stanowi 5-10% wszystkich chłoniaków nieziarniczych można oszacować, iż spośród wszystkich zachorowań na NHL w roku 2015, 158-317 osób stanowili pacjenci z rozpoznaniem chłoniaka z komórek płaszczka.

Rokowanie

Rokowanie zależy w znacznej mierze od oceny stanu sprawności pacjenta (np. według WHO/ECOG), a w mniejszym stopniu od oceny stopnia zaawansowania choroby (według Ann Arbor), ponieważ w momencie rozpoznania u większości chorych stwierdza się stopień III lub IV. W badaniu Hoster 2008 zaobserwowano, że szczególną wartość dla określenia rokowania mają 4 czynniki: wiek, stopień sprawności, aktywność LDH i liczba leukocytów w μl . Na ich bazie powstało narzędzie do określenia rokowania w MCL: indeks MIPI (Mantle Cell Lymphoma International Prognostic Index), który najdokładniej prognozuje rokowanie w MCL. Przeżycie całkowite chorych na MCL charakteryzuje się dużą zmiennością i jest zależne głównie od kategorii ryzyka według MIPI oraz typu nowotworu. Mediana przeżycia dla wszystkich MCL zawiera się w przedziale 3-7 lat; w przypadku typu indolentnego wzrasta do 5-12 lat.

Źródło: OT.4351.37.2016, http://onkologia.org.pl/raporty/#tabela_nowotwor

3.1.5. Pozawęzłowy chłoniak z komórek T/NK typu nosowego i inne z komórek T

Definicja

ICD-10: C84 według polskiej klasyfikacji z 2008 r. – obwodowy i skórny chłoniak z komórek T, według klasyfikacji WHO z 2016 r. C 86.0 – pozawęzłowy chłoniak z dojrzałych komórek T/NK, typ nosowy.

Ze względu na morfologiczną i funkcjonalną heterogenność komórek limfoidalnych, a także ze względu na ich obecność w wielu narządach organizmu, chłoniaki nieziarnicze (NHL, *non-Hodgkin lymphoma*) są zróżnicowaną histopatologicznie i klinicznie grupą nowotworów. Chłoniaki wywodzące się z komórek NK stanowią 2%. Chłoniaki z dojrzałych komórek T (*mature T-cell neoplasms*) są klonalnymi nowotworami wywodzącymi się z pograsiczych limfocytów T. Nowotwory z dojrzałych komórek NK (*mature NK-cell neoplasms*) pochodzą z limfoidalnych prekursorów różnicujących się w kierunku komórek naturalnej cytotoksyczności.

Pierwotne chłoniaki skóry to heterogenna grupa nowotworów układu chłonnego, z których około 65% wywodzi się z dojrzałych limfocytów T (CTCL, *cutaneous T-cell lymphoma*). Chłoniaki skóry definiuje się jako pierwotnie skórne, jeżeli rozrost chłoniakowy jest ograniczony wyłącznie do skóry i przy rozpoznaniu nie stwierdza się zmian w węzłach chłonnych, szpiku czy narządach wewnętrznych. Chłoniaki z obwodowych limfocytów T (PTCL) stanowią grupę rzadkich nowotworów wywodzących się z post-grasiczych limfocytów. Chłoniaki z obwodowych komórek T, bliżej nieokreślone (PTCL NOS, *peripheral T-cell lymphoma, not otherwise specified*) są heterogenną morfologicznie grupą chłoniaków, jednak o podobnym przebiegu klinicznym. Są najczęstszą postacią chłoniaków T-komórkowych i stanowią około 50% z nich oraz około 5% wszystkich nowotworów układu chłonnego.

Klasyfikacja

Tabela 11. Klasyfikacja chłoniaków nieziarniczych T/NK-komórkowych według WHO 2008

Klasyfikacja chłoniaków nieziarniczych T/NK-komórkowych według WHO 2008	
Chłoniaki T/NK-komórkowe dojrzałe (obwodowe) z objawami białaczki	Białaczka prolimfocytowa T-komórkowa (T-PLL)
	Białaczka z dużych ziarnistych limfocytów (T-LGL)
	Agresywna białaczka z komórek NK

Klasyfikacja chłoniaków nieziarnicznych T/NK-komórkowych według WHO 2008		
	Chłoniak/białaczka T-komórkowa dorosłych (ATLL)	
Węzłowe chłoniaki z obwodowych limfocytów T (PTCL)	Chłoniak z obwodowych limfocytów T nieokreślony (PTCL-NOS)	
	Chłoniak angioimmunoblastyczny T-komórkowy (AITL)	
	Chłoniak anaplastyczny T-komórkowy (ALCL), kinaza chłoniaka anaplastycznego (ALK) dodatnia	
	Chłoniak anaplastyczny T-komórkowy (ALCL), kinaza chłoniaka anaplastycznego (ALK) ujemna	
Pozawęzłowe chłoniaki z obwodowych limfocytów T	Chłoniak T/NK-komórkowy typu nosowego	
	Chłoniak T-komórkowy jelitowy, postać enteropatyczna (EATL)	
	Wątrobowo-śledzionowy chłoniak T-komórkowy (HSTL)	
	Chłoniak T-komórkowy tkanki podskórnej alfa/beta (SPTCL)	
Skórne chłoniaki T-komórkowe	Ziarniniak Grzybiasty (MF)	
	Zespół Sezary'ego (SS)	
	Pierwotna skórna choroba limfoproliferacyjna T-komórkowa CD30+	Pierwotny skórny chłoniak anaplastyczny T-komórkowy (C-ALCL)
		<i>Lymphomatoid papulosis (LYP)</i>
	Pierwotny skórny chłoniak T-komórkowy z obwodowych limfocytów T (PTCL)	Chłoniak skórny T-komórkowy gamma/delta
		Chłoniak skórny z małych/średnich limfocytów T CD4+
		Chłoniak T-komórkowy CD8+

[Źródło: Świerkowska-Czeneszew 2012]

Epidemiologia

W Europie zachorowania na nowotwory z dojrzałych komórek T i NK występują z częstością 1,5-2,0 przypadków na 100 000 rocznie. Mediana wieku zachorowania wynosi 61 lat. Pośród wszystkich chorób nowotworowych układu chłonnego ich częstość nie przekracza 10-12% i różni się w poszczególnych regionach świata. Chłoniaki z obwodowych komórek T stanowią około 5-10% wszystkich nowotworów limfoproliferacyjnych w krajach zachodnich, w Polsce nie więcej niż 3%. W Europie 3/4 zachorowań w tej grupie stanowią chłoniaki z obwodowych komórek T, bliżej nieokreślone (PTCL NOS), chłoniaki z dużych komórek anaplastycznych (ALCL), chłoniak z komórek T angioimmunoblastyczny (AITL).

Pozawęzłowy chłoniak z komórek NK/T typu nosowego (ENKTCL, extranodal NK/T-cell lymphoma, nasal type) występuje rzadko, przede wszystkim w Azji i Ameryce Środkowej i Południowej. Chorują najczęściej mężczyźni (3:1) w średnim i starszym wieku (mediana zachorowania 50–60 lat). Zachorowanie poprzedzone jest zwykle infekcją wirusem Epstein-Barr i/lub stanem przewlekłej immunosupresji.

Etiologia

Zaburzenia mechanizmów kontrolujących proces dojrzewania prawidłowych limfocytów T i komórek NK mogą prowadzić do zapoczątkowania transformacji i rozrostu chłoniakowego. Proces ten jest wieloetapowy, a jego zapoczątkowanie może być spowodowane działaniem różnych czynników. Należą do nich czynniki zewnętrzne, w tym wirusy, bakterie i substancje chemiczne, a także czynniki endogenne, w tym pierwotne i wtórne niedobory immunologiczne oraz przewlekła stymulacja układu immunologicznego własnymi antygenami w przebiegu chorób autoimmunologicznych. Wiele faktów przemawia również za istotną rolą rodzinnych predyspozycji genetycznych sprzyjających występowaniu chorób nowotworowych układu chłonnego. Niezależnie od czynnika etiologicznego, mechanizmy patogenetyczne prowadzące do transformacji nowotworowej prawidłowych limfocytów są podobne i polegają na wystąpieniu niestabilności genetycznej, z następczym zaburzeniem regulacji stopnia ekspresji onkogenów i/lub utratą funkcji nowotworowych genów supresorowych (antyonkogenów).

Obraz kliniczny

Nowotwory z komórek T i NK charakteryzuje zróżnicowany obraz kliniczny i patomorfologiczny oraz częste lokalizacje pozawęzłowe. Naciekom nowotworowym często towarzyszy odczyn ze strony komórek prawidłowych oraz obszary martwicy. Powoduje to duże problemy diagnostyczne, zwłaszcza w diagnostyce różnicowej nowotworów T i NK oraz zmian o charakterze reaktywnym. Dominującą manifestacją kliniczną jest

limfadenopatia i hepatosplenomegalia. Ocena zajęcia szpiku oparta tylko na cechach morfologicznych komórek musi być ostrożna ze względu na subtelność zmian lub różnorodność reakcji szpiku na chłoniaka albo podobieństwo do innych limfoproliferacji. Obecność komórek chłoniakowych we krwi nie jest częsta, natomiast skóra i przewód pokarmowy są wtórnie częściej zajęte. Możliwe jest też pierwotne zajęcie innych narządów. W obrazie histopatologicznym PTCL, NOS dominuje rozrost naczyń strefy T, a w ich otoczeniu nacieki z małych, średnich i dużych limfocytów T. Charakterystyczną cechą jest obecność dużego odsetka komórek odczynowych, w tym przede wszystkim makrofagów, eozynofili oraz komórek nabłonkowych. Często są obszary martwicy, zwłaszcza w przypadkach naciekania struktur pozawęzłowych. Komórki chłoniakowe cechuje zmienna ekspresja antygenów T-komórkowych, w tym CD2, CD3, CD5, CD7 i częściej CD4 niż CD8.

Rokowanie

Rokowanie ustala się na podstawie wieku, stanu ogólnego według Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG), aktywności dehydrogenazy mleczanowej (LDH, lactate dehydrogenase) i zajęcia szpiku kostnego. Na podstawie wymienionych parametrów wyróżnia się 4 grupy ryzyka (0, 1, 2 lub > 3 czynników obciążających), różniące się odsetkami 5-letniego przeżycia całkowitego, odpowiednio w 62, 53, 33 i 18%.

Źródło: PTOK 2013, AOTM-OT-431-16/2014

3.1.6. Chłoniak Hodgkina

Definicja

ICD-10: C81

Ziarnica złośliwa, choroba Hodgkina (Hodgkin's lymphoma – HL) obejmuje grupę chorób nowotworowych tkanki limfoidalnej z charakterystycznymi komórkami Reed i Sternberga oraz Hodgkina (otoczonych komórkami odczynowymi). Wymienione komórki wywołują masywny odczyn normalnych limfocytów w węzłach chłonnych, co dominuje w obrazie mikroskopowym ziarniczo zmienionego węzła. Choroba rozwija się głównie w obrębie węzłów chłonnych, ale wykazuje tendencję do szerzenia się początkowo na inne węzły chłonne przez ciągłość, a w bardziej zaawansowanych stadiach także drogą naczyń krwionośnych do odległych struktur limfatycznych i narządów wewnętrznych np. śledziony, wątroby, szpiku, kości.

Światowa Organizacja Zdrowia (WHO 2016) wyróżnia następujące typy histopatologiczne HL (ICD10: C81):

1. Klasyczny HL (cHL – classical HL)
 - a) Stwardnienie guzkowe (NSHL – nodular sclerosis HL)
 - b) Postać mieszana (MCHL – Mixed cellularity HL)
 - c) Z zanikiem limfocytów (LDHL – lymphocyte depleted HL)
 - d) Bogaty w limfocyty (LRCHL – lymphocyte rich, classic HL)
2. Nieklasyczny HL – guzkowy z przewagą limfocytów (NLPHL – nodular lymphocyte-predominant HL) (PTOK 2011 HL)

Klasyfikacja

Po rozpoznaniu choroby należy ocenić jej stopień zaawansowania. Ocenia się go na podstawie klasyfikacji z Ann Arbor, która wyróżnia następujące stopnie charakterystyki:

1. I – zajęcie 1 grupy węzłów chłonnych, lub jednego narządu pozalimfatycznego
2. II – zajęcie przynajmniej 2 grup węzłów chłonnych po tej samej stronie przepony, lub jednoogniskowe zajęcie narządu pozalimfatycznego i przynajmniej 2 grup węzłów chłonnych po tej samej stronie przepony
3. III – zajęcie węzłów chłonnych po obu stronach przepony, z możliwym towarzyszącym zajęciem jednoogniskowym narządu pozalimfatycznego lub zajęcie śledziony, lub narządu pozalimfatycznego i śledziony
4. IV – rozlane zajęcie narządu pozalimfatycznego, niezależnie od stanu węzłów chłonnych (zajęcie szpiku, lub wątroby oznacza zawsze ten stopień zaawansowania)

Ze względu na objawy ogólne wyróżnia się stopnie: A – objawy ogólne nieobecne, B – objawy ogólne obecne. Klasyfikacja została także poszerzona o masę nowotworu. Literą X oznacza się dużą masę nowotworu (bulky disease). (Kordek 2007)

Epidemiologia

Chłoniak Hodgkina należy do względnie rzadko występujących w Europie nowotworów i cechuje się wysoką wyleczalnością. Wyróżnia się dwa szczyty zachorowań: około 25 r.ż. i po 50 r.ż., przy czym mężczyźni chorują nieco częściej niż kobiety (Kordek 2007). W Polsce każdego roku rejestrowanych jest około 800-1000 nowych zachorowań na chłoniaka Hodgkina. HL stanowi 0,5% wszystkich nowotworów złośliwych. Ogólnie zachorowalność roczna wynosi 1,7/100 000, a współczynnik umieralności 0,4/100 000 (Szczeklik 2015). Według danych KRN w 2015 r. w Polsce odnotowano 757 nowych zachorowań.

Etiologia

Jako potencjalne czynniki etiologiczne bierze się pod uwagę predyspozycje genetyczne oraz czynniki środowiskowe/infekcyjne (szczególnie w dzieciństwie i młodym wieku). Mówi się też o korelacji choroby z zakażeniami wirusowymi EBV, HTLV-I, HTLV-II, HHV-6, CMV, promieniowaniem jonizującym i immunosupresją (Kordek 2007, Szczeklik 2012). Sugeruje się, że powstanie nowotworowego klonu HL jest bezpośrednio konsekwencją utraty supresyjnego działania genu p53 na wzrost komórek (Szczeklik 2012).

Objawy

Zwykle choroba zaczyna się niebolesnym powiększeniem obwodowych węzłów chłonnych, z towarzyszącymi u ok. 30% chorych objawami ogólnymi. Są to tzw. objawy B, do których należą: utrata masy ciała o 10% w ciągu ostatnich 6 miesięcy, gorączka $>38^{\circ}\text{C}$ utrzymująca się przez ponad 2 tygodnie bez współistnienia zakażenia, oraz wzmożona potliwość w nocy. Notuje się także znaczne osłabienie, świąd skóry, nietolerancję alkoholu (Szczeklik 2012). U większości pacjentów HL umiejscawia się powyżej przepony i zajmuje najczęściej węzły szyjne i śródpiersia (60-80%) oraz pachowe (20-40%). W przypadku masywnych zmian w śródpiersiu występują duszność, kaszel, w skrajnych przypadkach zespół żyły głównej górnej, a także dyskomfort w jamie brzusznej i trudności w oddawaniu moczu. Postacie pozawęzłowe choroby są rzadko obserwowane (Kordek 2007, PTOK 2013 HL).

Rokowanie

Rokowanie określa się jako korzystne, jeżeli nie wstępują niekorzystne czynniki rokownicze, do których w zależności od stadium choroby zalicza się:

1. Dla stadium I i II:
 - a) Guz śródpiersia zajmujący $> 1/3$ maksymalnego wymiaru poprzecznego klatki piersiowej lub guz w innej okolicy w największym wymiarze posiadający minimum 10 cm
 - b) Zajęcie narządów pozalimfatycznych
 - c) OB > 50 mm po 1h, gdy nie ma objawów ogólnych, a > 30 mm po 1h przy współistnieniu objawów ogólnych
 - d) Zajęcie minimum 3 grup węzłów chłonnych
 - e) Objawy ogólne
2. Dla stadium III i IV:
 - a) Stężenie albuminy w osoczu < 4 g/dl
 - b) Stężenie Hb $< 10,5$ g/dl
 - c) Płeć męska
 - d) Wiek minimum 45 lat
 - e) IV stopień zaawansowania klinicznego
 - f) Liczba leukocytów minimum 15 000/ μl
 - g) Liczba limfocytów $< 600/\mu\text{l}$, lub $< 8\%$

Obecność 0-3 wymienionych czynników wskazuje na niskie ryzyko rokownicze, a występowanie 4-7 czynników oznacza rokowanie niekorzystne. Każdy z niezależnych czynników ryzyka wpływa na obniżenie odsetka przeżycia o kolejne 8-10% (Szczeklik 2012).

Na podstawie aktualnej literatury wskazuje się, że u ok. 70 – 90% pacjentów z rozpoznaną chorobą Hodgkina dochodzi do wyleczenia po zastosowaniu chemioterapii indukcyjnej (w okresie 30 lat od zastosowanej terapii skojarzonej ryzyko drugiego nawrotu w HL wzrasta o 1% rocznie).

Zastosowanie drugiej linii leczenia w postaci chemioterapii i auto-transplantacji może prowadzić do długotrwałych remisji – wyleczenia (w okresie 30 lat od zastosowanej terapii skojarzonej ryzyko drugiego nawrotu w HL wzrasta o 1% rocznie).

Jednakże, u około 10-30% pacjentów (w zależności od czynników rokowniczych i rodzaju zastosowanej chemioterapii +/- RT) dochodzi do nawrotu/progresji choroby (leczenie kończy się niepowodzeniem), i to w krótkim czasie po zastosowaniu terapii (w ciągu pierwszych 3 lat od zainicjowania leczenia).

Z tego ok. 75%, po zastosowaniu chemioterapii reindukcyjnej uzyska drugą remisję całkowitą lub częściową i otrzyma chemioterapię wysokodawkową i auto-transplantację komórek. Połowa z tych pacjentów będzie wyleczona, ale nadal pozostanie 50% pacjentów u których pojawią się kolejne nawroty.

Ostatecznie ok. 25 % pacjentów po chemioterapii reindukcyjnej i 50% po chemioterapii wysokodawkowej i aut-SCT będzie wymagało dalszego leczenia.

Mediana przeżycia pacjentów odpornych/nawrotowych po zastosowanym przeszczepieniu nie przekracza 2/3 lat.

Jak wynika z przedstawionych powyżej danych liczbowych, pomimo leczenia może dojść do oporności, progresji lub wznowy.

Źródło: AOTM-OT-4350-7/2013

3.2. Liczebność populacji wnioskowanej

Agencja zwróciła się do ekspertów klinicznych o przedstawienie oszacowań własnych w zakresie liczby osób w Polsce ze wskazaniami ujętymi w zleceniu Ministra Zdrowia. Uzyskane dane zebrano w poniższej tabeli.

Tabela 12. Opinia eksperta klinicznego w zakresie danych epidemiologicznych dot. analizowanych wskazań

Ekspert	Obecna liczba chorych w Polsce	Liczba nowych zachorowań w ciągu roku w Polsce	Odsetek osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją	Źródło
chłoniak rozlany z dużych komórek B – DLBCL - nawrotowy (ICD-10 C83, C85.7)*				
Prof. dr hab. n. med. Jan Walewski Dyrektor Centrum Onkologii Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie Klinika Nowotworów Układu Chłonnego Warszawa	2200	1736	50%	http://www.onkologia.org.pl/raporty/ ; 2017 r.
chłoniak grudkowy – transformacja w DLBCL (ICD-10 C82, C83, C85.7)				
Prof. dr hab. n. med. Jan Walewski	80	427	70%	http://www.onkologia.org.pl/raporty/ ; 2017 r.
przewlekła białaczka limfocytowa/ chłoniak z małych limfocytów B – Zespół Richtera (ICD-10 C91, C85.7, C83)				
Prof. dr hab. n. med. Jan Walewski	120	120	70%	http://www.onkologia.org.pl/raporty/ ; 2017 r.
chłoniak z komórek płaszczka (ICD-10 C85.7)				
Prof. dr hab. n. med. Jan Walewski	800	300	70%	http://www.onkologia.org.pl/raporty/ ; 2017 r.
pozawęzłowy chłoniak z komórek T/NK typu nosowego i inne z komórek T – nawrotowy (ICD-10 C84)*				
Prof. dr hab. n. med. Jan Walewski	420	280	70%	http://www.onkologia.org.pl/raporty/ ; 2017 r.
chłoniak Hodgkina nawrotowy (C81)*				
Prof. dr hab. n. med. Jan Walewski	1200	786	50%	http://www.onkologia.org.pl/raporty/ ; 2017 r.

*Ekspert wskazał dane dla chłoniaka nawrotowego

Zaznaczenia wymaga fakt, iż ekspert wskazał liczebność populacji pacjentów z nawrotowymi postaciami chłoniaka Hodgkina, pozawęzłowego chłoniaka z komórek T/NK typu nosowego i chłoniaka rozlanego z komórek B – DLBCL, co jest zgodne z pismem konsultanta Krajowego przekazany wraz ze zleceniem MZ.

Jednocześnie zwrócono się z prośbą do NFZ o przekazanie danych dotyczących pacjentów z rozpoznaniem głównym lub współistniejącym:

- chłoniak rozlany z dużych komórek B – DLBCL (ICD-10 C83, C85.7),
- chłoniak grudkowy – transformacja w DLBCL (ICD-10 C82, C83, C85.7),
- przewlekła białaczka limfocytowa/ chłoniak z małych limfocytów B – Zespół Richtera (ICD-10 C91, C85.7, C83),
- chłoniak z komórek płaszczka (ICD-10 C85.7),
- pozawęzłowy chłoniak z komórek T/NK typu nosowego i inne z komórek T (ICD-10 C84),
- chłoniak Hodgkina (ICD-10 C81).

22.12.2017 r. Narodowy Fundusz Zdrowia wskazał, iż z uwagi na upływanie terminu przekazania danych nie rozpoczęto prac.

Komentarz analityków Agencji

Biorąc pod uwagę opinię eksperta klinicznego łączna liczba pacjentów stosujących schematy zawierające oksaliplatynę w przypadku objęcia jej refundacją w analizowanych wskazaniach wyniesie ok. 2694.

Przy czym w poszczególnych wskazaniach leki będzie przyjmować następująca liczba pacjentów:

- chłoniak rozlany z dużych komórek B – DLBCL – nawrotowy – 1100,
- chłoniak grudkowy – transformacja w DLBCL – 56,
- przewlekła białaczka limfocytowa/ chłoniak z małych limfocytów B – Zespół Richtera – 84,
- chłoniak z komórek płaszczka – 560,
- pozawęzłowy chłoniak z komórek T/NK typu nosowego i inne z komórek T – nawrotowy – 294,
- chłoniak Hodgkina – nawrotowy – 600.

4. Interwencja oceniania i alternatywne technologie medyczne

4.1. Charakterystyka wnioskowanych technologii

Zlecenie MZ dotyczy leków zawierających substancję czynną oksaliplatyna. Obecnie ze środków publicznych w Polsce refundowane są 3 leki, z których każdy posiada 3 prezentacje.

Tabela 13. Charakterystyka refundowanych produktów leczniczych zawierających oksaliplatynę

Nazwa handlowa	Oxaliplatin Kabi	Oxaliplatinum Accord	Oxaliplatin Teva
Refundowane opakowania	koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 5 mg/ml: <ul style="list-style-type: none"> • 1 fiol. po 10 ml; • 1 fiol. po 20 ml; • 1 fiol. po 40 ml. 		
Kod ATC	L01XA 03*		
Substancja czynna	Oxaliplatinum		
Droga podania	Dożylnie		
Dawkowanie	<p>Do stosowania wyłącznie u dorosłych.</p> <p>Zalecana dawka oksaliplatyny w leczeniu uzupełniającym raka okrężnicy wynosi 85 mg/m² pc. podawana dożylnie co dwa tygodnie, przez 12 cykli (6 miesięcy).</p> <p>Zalecana dawka oksaliplatyny w <u>leczeniu raka odbytnicy i okrężnicy z przerzutami</u> wynosi 85 mg/m² pc., podawana dożylnie co dwa tygodnie.</p> <p>Dawkę należy dostosować w zależności od indywidualnej tolerancji pacjenta.</p> <p>Oksaliplatynę należy zawsze podawać przed pochodnymi fluoropirymidynowymi, np. 5-fluorouracylem (5 FU).</p> <p>Oksaliplatynę podaje się w trwającym od 2 do 6 godzin wlewie dożylnym. Roztwór do wlewu dożylnego przygotowuje się w 250 ml do 500 ml roztworu 5% (50 mg/ml) glukozy, w celu uzyskania stężenia w granicach od 0,2 mg/ml do 0,7 mg/ml; stężenie 0,7 mg/ml jest największym stężeniem w praktyce klinicznej przy stosowaniu dawki oksaliplatyny wynoszącej 85 mg/m² pc. Oksaliplatynę stosowano głównie w skojarzeniu z 5-fluorouracylem, podawanym w ciągłym wlewie.</p> <p>Produkt leczniczy podawany w skojarzeniu z 5-fluorouracylem, w schemacie dawkowania co dwa tygodnie, stosowano zarówno w bolusie, jak i w ciągłym wlewie dożylnym.</p>		<p>Oksaliplatyna jest stosowana tylko u osób dorosłych.</p> <p>Zalecana dawka w leczeniu wspomagającym wynosi 85 mg/m² powierzchni ciała (pc.) dożylnie. Powtarza się ją co 2 tygodnie przez 12 cykli (6 miesięcy).</p> <p>Zalecana dawka w <u>leczeniu raka jelita grubego z przerzutami</u> wynosi 85 mg/m² pc. dożylnie i powtarza się ją co 2 tygodnie.</p> <p>Dawkowanie należy dostosować do tolerancji leku przez pacjenta.</p> <p>Oksaliplatynę należy zawsze podawać przed podaniem pochodnych fluoropirymidyny.</p> <p>Oksaliplatyna podawana jest w postaci infuzji dożylnych trwającej 2 do 6 godzin, w 250 ml do 500 ml 5% roztworu glukozy w celu uzyskania stężenia od 0,2 mg/ml do 0,70 mg/ml; stężenie 0,70 mg/ml jest największym stężeniem stosowanym w praktyce klinicznej dla dawki oksaliplatyny wynoszącej 85 mg/m².</p> <p>Oksaliplatyna jest głównie stosowana w połączeniu ze schematami leczenia opartymi na ciągłej infuzji 5-fluorouracylu (5-FU). W dwutygodniowym cyklu leczenia stosuje się schematy podawania 5-fluorouracylu (5-FU) obejmujące podawanie w bolusie i infuzji ciągłej.</p>
Wskazania zarejestrowane	<p>Oksaliplatyna w skojarzeniu z 5-fluorouracylem (5-FU) i kwasem folinowym (FA) jest wskazana do stosowania w:</p> <ul style="list-style-type: none"> – leczeniu uzupełniającym raka okrężnicy III stopnia (Duke C) po całkowitej resekcji guza pierwotnego; – leczeniu <u>raka okrężnicy i odbytu</u> z przerzutami. 		<p>Oksaliplatyna w skojarzeniu z 5-fluorouracylem (5-FU) i kwasem folinowym (ang. folic acid – FA) jest wskazana w:</p> <ul style="list-style-type: none"> – leczeniu wspomagającym raka okrężnicy w III stadium (C w skali Dukes) po całkowitej resekcji pierwotnego guza; – leczeniu <u>raka jelita grubego z przerzutami</u>.
Zakres wskazań objętych refundacją**	<ul style="list-style-type: none"> – nowotwór złośliwy żołądka (C 16 wraz z podkodami), – nowotwór złośliwy jelita cienkiego (C 17 wraz z podkodami), – nowotwór złośliwy jelita grubego (C 18 wraz z podkodami), – nowotwór złośliwy zgięcia esiczo-odbytniczego (C 19), – nowotwór złośliwy odbytnicy (C 20), – nowotwór złośliwy odbytu i kanału odbytu (C 21), 		

Nazwa handlowa	Oxaliplatin Kabi	Oxaliplatinum Accord	Oxaliplatin Teva
	<ul style="list-style-type: none"> – nowotwór złośliwy trzustki (C 25 wraz z podkodami), – nowotwór złośliwy jądra (C 62 wraz z podkodami). 		
Wnioskowane wskazania	<ul style="list-style-type: none"> – chłoniak rozlany z dużych komórek B – DLBCL (ICD-10 C83, C85.7), – chłoniak grudkowy – transformacja w DLBCL (ICD-10 C82, C83, C85.7), – przewlekła białaczka limfocytowa/ chłoniak z małych limfocytów B – Zespół Richtera (ICD-10 C91, C85.7, C83), – chłoniak z komórek płaszczca (ICD-10 C85.7), – pozawęzłowy chłoniak z komórek T/NK typu nosowego i inne z komórek T (ICD-10 C84), – chłoniak Hodgkina (ICD-10 C81). 		
Mechanizm działania na podstawie ChPL	<p>Oksaliplatyna wykazuje szerokie spektrum działania cytotoksycznego w warunkach in vitro oraz działa przeciwnowotworowo w warunkach in vivo w różnych układach modelowych guzów, w tym modelach raka okrężnicy i odbytnicy u człowieka. Oksaliplatyna wykazuje również aktywność w warunkach zarówno in vitro, jak i in vivo w różnych modelach opornych na cisplatynę.</p> <p>Oksaliplatyna, zarówno w warunkach in vitro, jak i in vivo wykazuje synergistyczne działanie cytotoksyczne w skojarzeniu z 5-fluorouracylem.</p> <p>Badania nad mechanizmem działania oksaliplatyny, mimo, że nie jest on w pełni wyjaśniony, wykazały, że pochodne uwodnione, powstające w następstwie biotransformacji oksaliplatyny oddziałują z DNA. W wyniku tego powstają wewnątrz- i międzylańcuchowe połączenia krzyżowe, które powodują przerwanie syntezy DNA, co w efekcie prowadzi do działania cytotoksycznego i przeciwnowotworowego.</p>		
Podmiot odpowiedzialny	Fresenius Kabi Oncology Plc. Lion Court, Farnham Road Bordon, Hampshire, GU35 0NF Wielka Brytania	Accord Healthcare Limited Sage House 319, Pinner Road North Harrow Middlesex, HA1 4HF Wielka Brytania	Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o. ul. Emilii Plater 53 00-113 Warszawa Polska
Dopuszczenie do obrotu	16.11.2010 r.	20.07.2010 r.	20.12.2007 r.

*WHO nie podaje DDD dla oksaliplatyny

**szczegółowe dane dotyczące obecnie refundowanych wskazań zawarte są w załączniku nr 2 do Obwieszczenia MZ

[Źródło: ChPL Oxaliplatin Teva(ostatnia aktualizacja 2.05.2016 r.), ChPL Oxaliplatin Kabi (ostatnia aktualizacja 1.12.2016), ChPL Oxaliplatinum Accord (19.04.2012)]

Komentarz Agencji

Leki zawierające oksaliplatynę, obecnie refundowane są w Polsce w 8 głównych wskazaniach, z których wszystkie dotyczą nowotworów w obrębie różnych części układu pokarmowego.

4.2. Dotychczasowe postępowanie administracyjne w Polsce z technologią ocenianą

Produkty lecznicze zawierające oksaliplatynę nie były dotychczas przedmiotem oceny Agencji w analizowanych wskazaniach.

Produkty lecznicze zawierające oksaliplatynę były oceniane w 2013 r. w ramach zlecenia MZ dotyczącego stosowania oksaliplatyny wchodzącej w skład programu chemioterapii niestandardowej w rozpoznaniu w zakresie kodów ICD-10: C24.1; C23; C22.1; C83.9 i C85.9. Rozpoznanie C83.9 (chłoniak nieziarniczy rozlany nieokreślony) było zbliżone do obecnie ocenianego – C83 (chłoniak rozlany z dużych komórek B – DLBCL). Rozpoznanie C85.9 również obejmowało chłoniaki (chłoniak nieziarniczy nieokreślony). Zarówno w stanowisku Rady Przejrzystości, jak i Rekomendacji Prezesa przygotowanych w 2014 r. uznano za zasadne usunięcie świadczenia obejmującego podawanie: oksaliplatyny w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów ICD-10: C83.9, C85.9 realizowanego w ramach „Programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”. W uzasadnieniu dla Rekomendacji wskazano brak przekonujących danych potwierdzających skuteczność kliniczną oksaliplatyny we wnioskowanych wskazaniach. Rada Przejrzystości zaznaczyła również, iż oksaliplatyna nie jest wymieniana i zalecana w tych rozpoznaniach przez międzynarodowe towarzystwa naukowe. Natomiast jest zalecana w chłoniakach z dużych komórek B (przyp. analityka – jedno z obecnie ocenianych wskazań). W wymienionych wskazaniach dostępne są inne technologie lekowe o potwierdzonej skuteczności i są one finansowane ze środków publicznych.

[Źródło: Stanowisko Rady Przejrzystości nr 29/2014 z dnia 27 stycznia 2014 r., Rekomendacja nr 23/2014 z dnia 27 stycznia 2014 r.]

4.3. Alternatywne technologie medyczne

W poniższej tabeli przedstawiono alternatywne technologie medyczne stosowane w ocenianych wskazaniach. Z uwagi na brak danych NFZ odnośnie terapii refundowanych w populacji pacjentów, których dotyczy niniejsze opracowanie, zestawienie zostało przygotowane jedynie w oparciu o odnalezione polskie i zagraniczne wytyczne kliniczne oraz opinię prof. Walewskiego. Poza chłoniakiem grudkowym – transformacja w DLBCL, przewlekłej białaczki limfocytowej / chłoniaka z małych limfocytów B – zespół Richtera oraz chłoniakiem z komórek płaszczka (MCL), wymienione interwencje są zalecane w przypadku nawrotu choroby. Należy zaznaczyć, że wybór odpowiedniej terapii zależy od wielu czynników związanych z charakterystyką chorego, w tym od wieku i wcześniejszej odpowiedzi na leczenie.

Tabela 14. Alternatywne technologie medyczne w ocenianych wskazaniach

Wskazanie	Interwencje wskazane przez wytyczne	Interwencje wskazane przez eksperta
Chłoniak rozlany z dużych komórek B – DLBCL (ICD-10 C83, C85.7)	<ul style="list-style-type: none"> intensywna chemioterapia i auto-SCT/allo-SCT, rytuksymab, CHOP, CHOEP, ACVBP, Hyper-CVAD i MA, ICE, DHAP, ESHAP, Dexa-BEAM, R-CHOP, R-ICE, R-GDP 	<ul style="list-style-type: none"> DHAP, ICE, ESHAP, GDP, IVAC
Chłoniak grudkowy – transformacja w DLBCL (ICD-10 C82, C83, C85.7)	<ul style="list-style-type: none"> R-CHOP, terapia konsolidacyjna z auto-SCT/allo-SCT 	<ul style="list-style-type: none"> DHAP, ICE, ESHAP, GDP, IVAC
Przewlekła białaczka limfocytowa/ chłoniak z małych limfocytów B – Zespół Richtera (ICD-10 C91, C85.7, C83)	<ul style="list-style-type: none"> R-CHOP, radioterapia 35–40 Gy IF-RT, BEAM + auto-SCT, rytusymab, CHOP, CHOEP, ACVBP, Hyper-CVAD i MA, ICE, DHAP, ESHAP, Dexa-BEAM, allo-SCT 	<ul style="list-style-type: none"> DHAP, ICE, ESHAP, GDP, IVAC
Chłoniak z komórek płaszczka (ICD-10 C85.7)	<ul style="list-style-type: none"> radioterapia w skojarzeniu z/bez chemioterapii, immunoterapia wielolekowa z rytuksymabem i cytarabiną, terapia konsolidacyjna + auto-SCT, R-Hyper-CVAD, MA, R-CHOP + rytuksymab w 	<ul style="list-style-type: none"> DHAP, cytarabina w wysokich dawkach, BR

Wskazanie	Interwencje wskazane przez wytyczne	Interwencje wskazane przez eksperta
	<p>podtrzymaniu,</p> <ul style="list-style-type: none"> • BR, • R-CVP, • rytuksymab +/- chlorambucil, • allo-SCT/auto-SCT, • DHAP +/- rytuksymab, • ESHAP, • Hyper-CVAD, • bendamustyna +/- rytuksymab, • FC, • fludarabina, • kladrybina, • bortezomib, • temsirolimus, • lenalidomid, • VADC, • PEP-C, • R-BAC 	
Pozawęzłowy chłoniak z komórek T/NK typu nosowego i inne z komórek T (ICD-10 C84)	<ul style="list-style-type: none"> • radioterapia IF-RT, • BEAM + auto-SCT, • allo-SCT, • CHOP, • CHOEP + auto-SCT, • BV, • IVE/MTX, • chemioterapia z L-asparaginazą 	<ul style="list-style-type: none"> • DHAP, • ESHAP, • GDP, • IVAC, • SMiLE
Chłoniak Hodgkina (ICD-10 C81)	<ul style="list-style-type: none"> • DHAP, • ESHAP, • ASHAP, • ICE, • IGEV, • GVD, • GDP, • BEAM + auto-SCT, • radioterapia, • BEACOPPescalated, • BV, • RIC-ASCT 	<ul style="list-style-type: none"> • DHAP, • ESHAP, • ICE, • Benda Gem Dx*

ACVBP – cyklofosfamid, doksorubicyna, windezyna, bleomycyna, prednizon; allo-SCT – allogeniczne przeszczepienie komórek macierzystych; ASHAP – doksorubicyna, metylprednizolon, cytarabina, cisplatyna; auto-SCT – autologiczne przeszczepienie komórek macierzystych; BEACOPPescalated – bleomycyna, etopozyd, adriamycyna, cyklofosfamid, winkrystyna, prokarbazyna, prednizon w zwiększonej dawce; BEAM – karmustyna, etopozyd, cytarabina, melfalan; BR – rytuksymab, bendamustyna; BV – brentuximab vedotin; CHOEP – cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna, etopozyd, prednizon; CHOP – cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna, prednizon; Deaxa-BEAM – deksametazon, karmustyna, etopozyd, cytarabina, melfalan; ESHAP – etopozyd, metylprednizolon, cytarabina, cisplatyna; FC – fludarabina, kladrybina; GVD – gemcytabina, winorelbina, pegylowana doksorubicyna, GDP - gemcytabina, deksametazon, cisplatyna; ICE – etopozyd, karboplatyna, ifosfamid; IF-RT – ang. *involved field radiotherapy* – radioterapia miejscowa; IGEV – ifosfamid, gemcytabina, winorelbina; MA – metotreksat, cytarabina; PEP-C – prednizon, etopozyd, prokarbazyna i cyklofosfamid; R-BAC – rytuksymab, bendamustyna i cytarabina; R-CVP – rytuksymab, cyklofosfamid, winkrystyna, prednizon; RIC-ASCT – ang. *reduced-intensity conditioning allogeneic stem cell transplantation*; R-Hyper-CVAD – cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna, deksametazon, SMiLE – deksametazon, metotreksat, ifosfamid, L-asparaginaza, etopozyd; VADC – winkrystyna, doksorubicyna, doustny deksametazon i chlorambucyl; przedrostek R- – rytuksymab

*Benda Gem Dx – eksperta nie podał rozwinięcia skrótu, prawdopodobnie bendamustyna, gemcytabina, deksametazon

5. Opinie ekspertów klinicznych

Agencja otrzymała opinię od 1 eksperta klinicznego na temat stosowania oksaliplatyny w ocenianych wskazaniach. Opinie ekspertów zostały przygotowane bezpłatnie, zgodnie z aktualnymi przepisami prawnymi dotyczącymi wykonywania przez Agencję na zlecenie Ministra Zdrowia oceny technologii medycznych.

Odpowiedzi ekspertów przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 15. Przegląd interwencji stosowanych we wnioskowanym wskazaniu według opinii eksperta klinicznego

Rodzaj technologii	Prof. dr hab. n. med. Jan Walewski* Dyrektor Centrum Onkologii Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie Klinika Nowotworów Układu Chłonnego Warszawa
chłoniak rozlany z dużych komórek B – DLBCL (ICD-10 C83, C85.7)	
Aktualnie stosowane technologie medyczne [odsetek obecnie stosujących pacjentów]	DHAP, ICE, ESHAP, GDP, IVAC [80%]
Technologia najtańsza	Brak informacji
Technologia najskuteczniejsza	Brak informacji
chłoniak grudkowy – transformacja w DLBCL (ICD-10 C82, C83, C85.7)	
Aktualnie stosowane technologie medyczne [odsetek obecnie stosujących pacjentów]	DHAP, ICE, ESHAP, GDP, IVAC [80%]
Technologia najtańsza	Brak informacji
Technologia najskuteczniejsza	Brak informacji
przewlekła białaczka limfocytowa/ chłoniak z małych limfocytów B – Zespół Richtera (ICD-10 C91, C85.7, C83)	
Aktualnie stosowane technologie medyczne [odsetek obecnie stosujących pacjentów]	DHAP, ICE, ESHAP, GDP, IVAC [80%]
Technologia najtańsza	Brak informacji
Technologia najskuteczniejsza	Brak informacji
chłoniak z komórek płaszczka (ICD-10 C85.7)	
Aktualnie stosowane technologie medyczne [odsetek obecnie stosujących pacjentów]	DHAP, cytarabina w wysokich dawkach, BR [90%]
Technologia najtańsza	Brak informacji
Technologia najskuteczniejsza	Brak informacji
pozawęzłowy chłoniak z komórek T/NK typu nosowego i inne z komórek T (ICD-10 C84)	
Aktualnie stosowane technologie medyczne [odsetek obecnie stosujących pacjentów]	DHAP, ESHAP, IVAC, GDP, SMiLE [90%]
Technologia najtańsza	Brak informacji
Technologia najskuteczniejsza	Brak informacji
chłoniak Hodgkina nawrotowy (C81)	
Aktualnie stosowane technologie medyczne [odsetek obecnie stosujących pacjentów]	DHAP, ESHAP, ICE, Benda Gem Dx [90%]
Technologia najtańsza	Brak informacji
Technologia najskuteczniejsza	Brak informacji

ICE – etopozyd, karboplatyna, ifosfamid; DHAP – deksametazon, cytarabina, cisplatylna, ESHAP – etopozyd, metylprednizolon, cytarabina, cisplatylna; GDP – gemcytabina, deksametazon, cisplatylna, IVAC – ifosfamid, cytarabina, etopozyd; SMILE – deksametazon, metotretksat, ifosfamid, l-asparaginaza i etopozyd; Benda Gem Dx – bednamustyna, gemcytabina, doksorubicyna, BR – bendamustyna i rytuksymab

Jako problemy związane ze stosowaniem dostępnych opcji leczenia prof. Walewski wskazał: toksyczność nerkową programów ratunkowych zawierających cisplatinę lub karboplatinę. Programy chemioterapii zawierające oksaliplatinę wykazują mniejszą toksyczność i porównywalną skuteczność do programów zawierających inne pochodne platyny.

W ramach opinii eksperckiej prof. Walewski wskazał również linie leczenia i schematy terapeutyczne, w których mogłaby być stosowana oksaliplatyna we wnioskowanych wskazaniach.

Tabela 16 Opinia eksperta w zakresie schematów terapeutycznych i linii leczenia, w których stosowana może być oksaliplatyna w analizowanych wskazaniach

Wskazanie	Schemat terapeutyczny	Linia leczenia
chłoniak rozlany z dużych komórek B – DLBCL	<i>R-GemOx</i>	≥ 2
chłoniak grudkowy – transformacja z DLBCL	<i>R-GemOx</i>	≥ 2
przewlekła białaczka limfocytowa/ chłoniak z małych limfocytów B – Zespół Richtera	<i>R-GemOx</i>	≥ 2
chłoniak z komórek płaszczka	<i>DHAOX</i>	≥ 1
pozawęzłowy chłoniak z komórek T/NK typu nosowego i inne z komórek T	<i>PGEMOX/ GELOX</i>	≥ 2
chłoniak Hodgkina	<i>GemOx</i>	≥ 2

R-GemOx – rytuksymab, gemcytabina, oksaliplatyna; PGEMOX – pegaspargaza, gemcytabina, oksaliplatyna; GELOX – gemcytabina, oksaliplatyna, L-asparaginaza; GemOx – gemcytabina, oksaliplatyna

Ekspert zaznaczył, iż poprawę sytuacji pacjentów można uzyskać poprzez przyspieszenie udostępniania nowych, selektywnych metod leczenia takich jak: ibrutynib w MCL, niwolumab i pembrolizumab w HL, venetoclax w CLL.

6. Rekomendacje i wytyczne kliniczne dot. wnioskowanej technologii

W dniu 22.12.2017 r. przeszukano strony polskich oraz zagranicznych i międzynarodowych towarzystw zajmujących się leczeniem nowotworów układu chłonnego (PTOK, NICE, ESMO) w celu odnalezienia aktualnych wytycznych praktyki klinicznej we wskazaniach określonych w zleceniu.

Chłoniak rozlany z dużych komórek B – DLBCL

Odnaleziono wytyczne wszystkich trzech organizacji, spośród których jedynie europejskie wytyczne z 2015 r. wskazują na możliwość zastosowania schematu chemioterapii zawierającego oksaliplatynę w ramach terapii ratunkowej R-GEMOX (rytuksymab, gemcytabina, oksaliplatyna), w przypadku gdy nie ma możliwości zastosowania chemioterapii wysokodawkowej. Polskie wytyczne wskazują natomiast, iż pacjenci, u których nie można przeprowadzić intensywnej chemioterapii i auto-HSCT ze względu na wiek, stan ogólny lub choroby towarzyszące, powinni być poddani chemioterapii alternatywnej w stosunku do tej, jaką zastosowano w pierwszej linii, nie wskazano jednak konkretnych schematów leczenia. Wytyczne jako wysokodawkową chemioterapię w nawrotach wskazują różne schematy leczenia: rytuksymab, CHOP, CHOEP, ACVBP, Hyper-CVAD (cykl 1. i 3.) z MA (cykl 2. i 4.), ICE, DHAP, ESHAP, Dexa-BEAM, R-CHOP, R-ICE, R-GDP.

Chłoniak grudkowy – transformacja w DLBCL

Odnaleziono wytyczne polskie z 2013 r., europejskie z 2016 r. i brytyjskie z 2017 r. nie wskazują na możliwość stosowania oksaliplatyny w terapii pacjentów, u których doszło do transformacji chłoniaka grudkowego w DLBCL. Polskie wytyczne wskazują na możliwość stosowania terapii wykorzystywanych w leczeniu DLBCL, europejskie wytyczne wskazują na schematy oparte na antracyklinie (R-CHOP), natomiast brytyjskie wytyczne wskazują na możliwości stosowania terapii konsolidacyjnej z przeszczepem, jednak nie wskazują konkretnych substancji.

Przewlekła białaczka limfocytowa (PBL)/ chłoniak z małych limfocytów B – Zespół Richtera (RS)

W przypadku Zespołu Richtera odnaleziono jedynie polskie wytyczne PTOK z 2013 r. i wytyczne europejskie ESMO z 2015 r. Jedynie europejskie wytyczne wskazują na możliwość zastosowania w leczeniu schematu opartego na oksaliplatynie (OFAR – oksaliplatyna, fludarabina, cytarabina i rytuksymab). Według polskich wytycznych sposób leczenia Zespołu Richtera powinien opierać się na takich samych zasadach jak sposób leczenia DLBCL.

Chłoniak z komórek płaszczą

Odnaleziono polskie wytyczne pochodzą z 2013 r., natomiast brytyjskie i europejskie z 2017 r. Żadne z wytycznych nie wskazują możliwości stosowania oksaliplatyny u pacjentów z chłoniakiem z komórek płaszczą. W wytycznych wskazuje się przede wszystkim terapie oparte na rytuksymabie.

Pozawęzłowy chłoniak z komórek T/NK typu nosowego i inne z komórek T

Spośród wytycznych trzech organizacji jedynie wytyczne ESMO wskazują możliwość rozważenia stosowania schematu zawierającego oksaliplatynę (schematy oparte na gemcytabinie np.: GELOX (gemcytabina, L-asparaginaza, oksaliplatyna) u pacjentów z nawrotem pozawęzłowego chłoniaka z komórek T/NK typu nosowego, którzy stosowali wcześniej schemat leczenia zawierający L-asparaginazę jako terapię ratunkową.

Chłoniak Hodgkina

Odnaleziono wytyczne dwóch organizacji dotyczących leczenia chłoniaka Hodgkina (PTOK i ESMO). Wytyczne nie wskazują możliwości stosowania oksaliplatyny. Niemniej w polskich wytycznych wskazano, iż od najczęściej stosowanych w praktyce terapii należą schematy oparte na związku platyny – cisplatynie: DHAP, ESHAP, ASHAP, ICE.

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 17. Przegląd technologii medycznych rekomendowanych w wytycznych praktyki klinicznej w analizowanych wskazaniach.*

Chłoniak rozlany z dużych komórek B – DLBCL	
PTOK, 2013 (Polska)	Wytyczne nie wskazują na możliwość stosowania oksaliplatyny. <ul style="list-style-type: none"> DLBCL o ograniczonym stopniu zaawansowania (I-II wg Ann Arbor, bez bulky tumor)

	<p>Leczeniem z wyboru jest zastosowanie 2–4 cykli immunochemioterapii według schematu R-CHOP (rytuksymab, cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna, prednizon) co 21 dni oraz uzupełniającej radioterapii na pola pierwotnej lokalizacji chłoniaka (35–40 Gy IF-RT, involved field radiotherapy). Alternatywą jest przedłużenie immunochemioterapii do 6 cykli R-CHOP, bez uzupełniającej radioterapii.</p> <ul style="list-style-type: none"> • DLBCL o większym stopniu zaawansowania (II z bulky tumor oraz III–IV wg Ann Arbor) <p>Postępowaniem z wyboru jest zastosowanie 6–8 cykli immunochemioterapii R-CHOP co 21 dni. Uzupełniająca radioterapia na zajęte pola jest postępowaniem opcjonalnym i to jedynie wtedy, gdy choroba wyjściowa spełniała kryteria bulky (> 10 cm). Konsolidację leczenia indukującego remisję za pomocą wysokodawkowanej chemioterapii, najczęściej z zastosowaniem schematu BEAM (karmustyna, etopozyd, arabinozyd cytozyny, melfalan), wspomaganą auto-HSCT należy rozważyć u chorych poniżej 65. roku życia, u których uzyskano CR, ale którzy wyjściowo według IPI mieli chorobę wysokiego ryzyka (> 2 obciążające czynniki rokownicze).</p> <p>Brak jest danych uzasadniających terapię podtrzymującą rytuksymabem u chorych na DLBCL.</p> <p>U chorych na DLBCL, którzy nie uzyskali CR po immunochemioterapii pierwszej linii, należy rozważyć alternatywną chemioterapię (rytuksymab, CHOP, CHOEP, ACVBP, Hyper-CVAD (cykl 1. i 3.) z MA (cykl 2. i 4.), ICE, DHAP, ESHAP, Dexa-BEAM). Po zastosowaniu 2–4 cykli takiego leczenia, chorego należy kwalifikować do auto-HSCT. Podobną strategię terapeutyczną zaleca się także u każdego chorego na DLBCL w przypadku nawrotu choroby. Nie wykazano istotnych różnic skuteczności i toksyczności schematów R-ICE versus R-DHAP w ramach terapii ratunkowej. Leczenie ratunkowe za pomocą R-DHAP może być bardziej korzystne w podgrupie molekularnej GCB niż w ABC.</p> <p>Pacjenci, u których nie można przeprowadzić intensywnej chemioterapii i auto-HSCT ze względu na wiek, stan ogólny lub choroby towarzyszące, powinni być poddani chemioterapii alternatywnej w stosunku do tej, jaką zastosowano w pierwszej linii. Przeprowadzenie allogenicznego przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych (allo-HSCT, allogeneic hematopoietic stem cell transplantation) rozważa się jedynie u młodszych chorych (< 55. r.ż.) w kolejnym nawrocie choroby i po wcześniejszym niepowodzeniu leczenia ratunkowego za pomocą auto-HSCT.</p> <p><i>Źródło finansowania: brak informacji.</i></p> <p><i>Konflikt interesów: brak informacji.</i></p>
<p>ESMO 2015 (Europa)</p>	<p>W wytycznych nie wskazano możliwości stosowania oksaliplatyny w I linii leczenia, natomiast jest ona dopuszczona do stosowania w ramach terapii ratunkowej.</p> <p>Oporny i nawrotowy DLBCL – terapia ratunkowa</p> <p>U pacjentów < 65-70 r.ż. w dobrym stanie i bez większych dysfunkcji narządowych zalecana jest terapia rytuksymabem w połączeniu z chemioterapią, po której u pacjentów, u których wystąpiła odpowiedź na leczenie należy przeprowadzić auto-SCT (II, A). Wymienianymi w wytycznych formami chemioterapii jest stosowanie R-CHOP, R-ICE (I, A) lub R-GDP, która charakteryzuje się niższą toksycznością od R-DHAP. Jako najczęściej stosowaną terapię wysokodawkową w wytycznych wskazano BEAM (III, B).</p> <p>Pacjenci, u których nie można przeprowadzić wysokodawkowej terapii mogą być również leczeni z zastosowaniem R-GEMX (rytuksymab, gemcytabina, oksaliplatyna) (III, B).</p> <p><i>Źródło finansowania: brak informacji.</i></p> <p><i>Konflikt interesów: autorzy zgłosili potencjalne źródła konfliktu interesów.</i></p>
<p>NICE 2016 (Wielka Brytania)</p>	<p>W wytycznych nie wskazano możliwości stosowania oksaliplatyny, jednakże wskazuje się na możliwość stosowania wielolekowej immunochemioterapii.</p> <p>Pierwsza linia leczenia</p> <p>Consider: U pacjentów w zaawansowanym stadium choroby, którzy odpowiedzieli na pierwszą linię immunochemioterapii radioterapia konsolidacyjna (30 Gy).</p> <p>Terapia ratunkowa i konsolidacyjna z przeszczepieniem komórek</p> <p>Offer: W przypadku nawracającej lub opornej na leczenie choroby u pacjentów tolerujących intensywną terapię – terapia ratunkowa z wielolekową immunochemioterapią mającą na celu przede wszystkim umożliwienie ASCT lub alloSCT po uzyskaniu wystarczającej odpowiedzi.</p> <p>Consider: immunochemioterapia R-GDP, która jest tak samo skuteczna jak inne terapie a mniej toksyczna. Offer: terapia konsolidacyjna z ASCT u pacjentów wrażliwych na chemioterapię i kwalifikujących się do przeszczepu.</p> <p>Consider: terapia konsolidacyjna z alloSCT u pacjentów wrażliwych na chemioterapię (u których wystąpiła przynajmniej częściowa odpowiedź na chemioterapię), a wystąpił nawrót po ASCT lub pobranie komórek macierzystych nie jest możliwe.</p> <p><i>Źródło finansowania: brak informacji.</i></p> <p><i>Konflikt interesów: brak informacji.</i></p> <p><i>Wyjaśnienie określeń stosowanych w wytycznych NICE:</i> <i>Must/must not</i> – Istnieje prawny obowiązek/zakaz zastosowania danej interwencji lub postępowanie wbrew rekomendacji niesie ze sobą skutki niezwykle poważne lub zagrażające życiu.</p>

	<p><i>Offer/refer/advise</i> – Silna rekomendacja. Autorzy rekomendacji są pewni, że dla znacznej większości pacjentów dana interwencja przyniesie więcej korzyści niż strat oraz jest efektywna kosztowo. Zaprzeczenia podobnych wyrażań (np. <i>do not offer</i>) stosowane są do interwencji, dla których autorzy są pewni, że nie będą one korzystne dla większości pacjentów</p> <p><i>Consider</i> – Autorzy publikacji są pewni, że dana interwencja przyniesie więcej korzyści niż szkód dla większości pacjentów i jest kosztowo efektywna, ale inne metody mogą być podobnie efektywne kosztowo. Wybór interwencji lub całkowita rezygnacja zależą bardziej od preferencji pacjenta niż od siły rekomendacji.</p>
Chłoniak grudkowy – transformacja w DLBCL	
<p>PTOK 2013 (Polska)</p>	<p>Nie wskazano możliwości stosowania oksaliplatyny.</p> <p>W wytycznych wskazano, iż zwykle po wielu wcześniejszych liniach leczenia, najlepszym wyborem jest kwalifikacja do badań klinicznych. W przypadku braku takiej możliwości dalsze postępowanie zależy od wieku i stanu ogólnego chorego, stopnia zaawansowania chłoniaka i chemiowrażliwości oraz chorób towarzyszących i rodzaju wcześniej stosowanego leczenia.</p> <p>Dostępne opcje terapeutyczne to protokoły przewidziane dla DLBCL powstałych de novo wraz z auto- i allo-HSCT, w skojarzeniu z lub bez RIT i/lub IF-RT, i/lub postępowaniem objawowym (<i>best supportive care</i>).</p> <p><i>Źródło finansowania: brak informacji.</i></p> <p><i>Konflikt interesów: brak informacji</i></p>
<p>ESMO 2016 (Europa)</p>	<p>Nie wskazano możliwości stosowania oksaliplatyny.</p> <p>W przypadku istnienia dowodów histologicznych (ocena histologiczna 3B) lub objawów klinicznych transformacji w bardziej agresywną formę chłoniaka należy wprowadzić schemat oparty na antracyklinie – R-CHOP (brak informacji o sile zalecenia).</p> <p><i>Źródło finansowania: brak informacji.</i></p> <p><i>Konflikt interesów: brak informacji.</i></p>
<p>NICE 2017 (Wielka Brytania)</p>	<p>Nie wskazano możliwości stosowania oksaliplatyny. Transformacja chłoniaka grudkowego</p> <p>Consider: W przypadku transformacji chłoniaka grudkowego terapia konsolidacyjna z ASCT u pacjentów, którzy zareagowali na leczenie i którzy kwalifikują się do przeszczepu.</p> <p>Consider: W przypadku transformacji chłoniaka grudkowego terapia konsolidacyjna z ASCT lub alloSCT u pacjentów, którzy wymagają więcej niż 1 linii leczenia i którzy kwalifikują się do przeszczepienia.</p> <p>Not offer: Terapia konsolidacyjna z wysokimi dawkami leków oraz ASCT lub alloSCT u osób z równoczesnym rozpoznaniem chłoniaka grudkowego i rozlanego chłoniaka z dużych limfocytów B, którzy zareagowali na leczenie pierwszego rzutu.</p> <p><i>Źródło finansowania: brak informacji.</i></p> <p><i>Konflikt interesów: brak informacji.</i></p>
Przewlekła białaczka limfocytowa/ chłoniak z małych limfocytów B – Zespół Richtera	
<p>PTOK 2013 (Polska)</p>	<p>Wytyczne nie wymieniają możliwości stosowania oksaliplatyny.</p> <p>W przypadku obecności transformacji w wytycznych wskazano, iż o ile pozwala na to stan ogólny chorego, należy rozpocząć leczenie typowe dla DLBCL. Chorzy w młodszym wieku odpowiadający na takie leczenie powinni być poddani konsolidacji za pomocą allo-HSCT.</p> <p><i>Źródło finansowania: brak informacji.</i></p> <p><i>Konflikt interesów: brak informacji.</i></p>
<p>ESMO 2015 (Europa)</p>	<p>Wytyczne wymieniają możliwość stosowania schematu opartego na oksaliplatynie.</p> <p>Schematy leczenia w zespole Richtera (transformacja w DLBCL) obejmują terapie stosowane w DLBCL takie jak rytuksymab + CHOP. Nie dowiedziono, aby bardziej intensywne schematy leczenia, takie jak R-CVAD lub OFAR (oksalipiatyna, fludarabina, cytarabina i rytuksymab) indukowały lepsze wyniki leczenia (IV, B). Czas trwania odpowiedzi na leczenie w zespole Richtera jest zazwyczaj krótkotrwały, dlatego zalecane jest przeprowadzenie allo-HSCT (IV, B).</p> <p><i>Źródło finansowania: brak informacji.</i></p> <p><i>Konflikt interesów: autorzy zgłosili potencjalne źródła konfliktu interesów.</i></p>
Chłoniak z komórek płaszczka	
<p>PTOK 2013 (Polska)</p>	<p>Wytyczne nie wymieniają możliwości stosowania oksaliplatyny.</p> <p>Ze względu na zróżnicowany przebieg chłoniaka z komórek płaszczka (MCL) należy wykorzystać zindywidualizowane podejście do leczenia.</p> <p>Priorytetem jest włączenie pacjentów do kontrolowanych badań klinicznych.</p> <p>W przypadku chorych, u których MCL został rozpoznany w stopniu I, dobre efekty daje radioterapia lub radioterapia skojarzona z chemioterapią.</p>

	<p>W chorobie zaawansowanej u chorych w dobrym stanie sprawności i poniżej 65 r.ż. można rozważyć indukcję remisji za pomocą immunochemioterapii wielolekowej, zawierającej między innymi rytuksymab i cytarabinę, a następnie konsolidację i przeprowadzenie auto-SCT.</p> <p>Wysoce aktywnym schematem w tej grupie chorych jest również R-Hyper-CVAD (cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna, deksametazon)/ MA (metotretksat, cytarabina), ale wyniki uzyskiwane w różnych ośrodkach nie są powtarzalne (czas trwania remisji), a toksyczność jest wysoka.</p> <p>U chorych powyżej 65. roku życia w dobrym stanie sprawności (PS 0–1), bez przeciwwskazań do stosowania doksorubicyny, optymalnym postępowaniem jest indukcja remisji z zastosowaniem konwencjonalnej immunochemioterapii (R-CHOP) i leczenie podtrzymujące rytuksymabem. Alternatywnym programem immunochemioterapii indukującej remisję u chorych powyżej 60. roku życia, zwłaszcza obciążonych schorzeniami serca lub w gorszym stanie sprawności (PS > 1), może być schemat B-R.</p> <p>U pacjentów poważnie obciążonych chorobami współistniejącymi opcję terapeutyczną może stanowić R-CVP (rytuksymab, cyklofosfamid, winkrystyna, prednizon), rytuksymab w skojarzeniu z chlorambucilem lub w monoterapii.</p> <p>W przypadku pierwszego i kolejnych nawrotów, leczenie ma charakter paliatywny, a jego celem powinno być zapewnienie pacjentowi jak najwyższej jakości życia. Choć jest możliwe przeprowadzenie allo- lub auto-SCT, częściej stosuje się (immuno)chemioterapie, przy czym należy zastosować leki niestosowane w poprzednich liniach, z wyjątkiem rytuksymabu: DHAP, ESHAP (etopozyd, metylprednizon, cytarabina, cisplatyna), Hyper-CVAD, bendamustynę lub nukleozydy purynowe (FC, fludarabina, kładrybina). Nowymi lekami o udokumentowanej aktywności u chorych na MCL są także: bortezomib, temsirolimus (inhibitor szlaku mTOR) i lenalidomid. Leczenie w tej fazie powinno być zindywidualizowane, ponieważ nie ma złotego standardu postępowania w nawrotowym MCL. Należy rozważyć użycie nowych leków bądź udział pacjentów w badaniach klinicznych.</p> <p><i>Źródło finansowania: brak informacji.</i></p> <p><i>Konflikt interesów: brak informacji.</i></p>
<p>ESMO 2017 (Europa)</p>	<p>Wytyczne nie wymieniają możliwości stosowania oksaliplatyny.</p> <p>Stadium choroby I-II</p> <p>Skrócona konwencjonalna chemioterapia indukcyjna, a następnie terapia konsolidacyjna radioterapią jest najodpowiedniejszym leczeniem w przypadku pacjentów w początkowych stadiach choroby: I-II. (IV, B)</p> <p>U pacjentów w I-II stadium choroby z dużym obciążeniem nowotworem lub niekorzystnym rokowaniem powinna być stosowana terapia systemowa wskazywana w zaawansowanych stadiach choroby. Można rozważyć terapię konsolidacyjną radioterapią w zależności od lokalizacji guza i spodziewanych efektów ubocznych. (IV, B)</p> <p>Stadium choroby III-IV</p> <p>U wszystkich pacjentów, u których występują objawy choroby i z dużym obciążeniem nowotworem, leczenie należy rozpocząć w momencie diagnozy. (I, A) Wybór leczenia jest dostosowany do czynników klinicznych ryzyka, objawów i charakterystyki pacjentów.</p> <p><u>Pacjenci w podeszłym wieku</u></p> <p>Ze względu na wysoką medianę wieku chorych, u których stawia się diagnozę – 65 lat, większość pacjentów nie kwalifikuje się do przyjmowania zintensyfikowanej terapii. Trzy prospektywne badania pierwszej linii, badanie dotyczące terapii ratunkowej i przegląd systematyczny z metaanalizą wykazały lepszą odpowiedź całkowitą, dłuższy czas przeżycia bez progresji choroby (PFS) i przeżycie całkowite (OS) w przypadku dodania do chemioterapii rytuksymabu. (I, A) Należy stosować rytuksymab w skojarzeniu z chemioterapią tj.: CHOP (cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna i prednizon) lub bendamustyną. (I, B).</p> <p>Schemat leczenia oparty o analogi puryn, rytuksymab z fludarabiną i cyklofosfamidem (R-FC) lub z fludarabiną i mitoksantronem (R-FM), są odradzane z powodu wczesnych niepowodzeń i długotrwałej mielosupresji. (I, D)</p> <p>Mając na celu przede wszystkim leczenie paliatywne można rozważyć u pacjentów w gorszym stanie mniej intensywną immunochemioterapię, chlorambucyl lub winkrystynę, doksorubicynę, doustny deksametazon i chlorambucyl (VADC) lub prednizon, etopozyd, prokarbazynę i cyklofosfamid (PEP-C). (II, B) Monoterapia przeciwciałami (rytuksymab, radioimmunoterapia – RIT) ze względu na umiarkowaną odpowiedź pacjentów na leczenie nie jest zalecana. (III, B)</p> <p>Leczenie skojarzone/podtrzymujące</p> <p>Przyjmowanie rytuksymabu w ramach terapii podtrzymującej po terapii rytuksymabem lub CHOP wpływa na wzrost PFS oraz OS. (I, A)</p> <p>Terapia konsolidacyjna radioimmunoterapii (RIT) również przedłuża PFS po chemioterapii, ale korzyści wydają się mniejsze w porównaniu do terapii podtrzymującej rytuksymabem. (II, B)</p> <p><u>Młodszy pacjenci</u></p> <p>Intensywna terapia np. ASCT wykazuje •śród pacjentów wyższą odpowiedź na leczenie oraz przeżycie niezależnie od dodania rytuksymabu. (I, B)</p>

	<p>Leczenie podtrzymujące rytuksymabem po terapii rytuksymabem z deksametazonem, cytarabiną i cisplatiną (R-DHAP) i ASCT poprawiają PFS i OS i stanowią standard opieki. (I, A)</p> <p>Do tej pory nie ma danych uzasadniających zastosowanie allogenicznego przeszczepu komórek macierzystych (alloSCT) w ramach leczenia pierwszego rzutu. (II, D)</p> <p>Choroba nawrotowa</p> <p>We wczesnych nawrotach (<12-24 miesięcy) należy wykorzystywać schematy nieoporne krzyżowo (bendamustyna lub schematy zawierające wysoką dawkę cytarabiny, np. rytuksymab, bendamustyna i cytarabina – R-BAC) po terapii CHOP lub odwrotnie.</p> <p>Rytuksymab należy dodać do terapii, jeśli przy poprzednim schemacie zawierającym przeciwciała osiągnięto remisję trwającą > 6 miesięcy. (IV, B)</p> <p><i>Źródło finansowania: brak informacji.</i></p> <p><i>Konflikt interesów: brak informacji.</i></p>
<p>NICE 2016 (Wielka Brytania)</p>	<p>Wytyczne nie wymieniają możliwości stosowania oksaliplatyny, jednakże wskazują na możliwość stosowania związków platyny.</p> <p>Pierwsza linia leczenia:</p> <p>Offer: chemioterapia w skojarzeniu z rytuksymabem u pacjentów w zaawansowanym stadium z objawami,</p> <p>Consider: immunochemioterapia zawierająca cytarabinę u pacjentów w zaawansowanym stadium, którzy tolerują intensywne leczenie,</p> <p>Consider: radioterapia u pacjentów w stadium I lub II,</p> <p>Consider: obserwacja bez terapii aż nie nastąpi progresja choroby u pacjentów z klinicznie nieprogresywnymi komórkami płaszczka, bez objawów, którzy nie kwalifikują się do radioterapii,</p> <p>Bortezom b jest rekomendowany jako opcja terapeutyczna u dorosłych pacjentów nieleczonych wcześniej na chłoniaka z komórek płaszczka, którzy nie kwalifikują się do transplantacji krwiotwórczych komórek macierzystych.</p> <p>Terapia konsolidacyjna</p> <p>Consider: Konsolidacja z ASCT u pacjentów wrażliwych na chemioterapię (przynajmniej częściowa odpowiedź na indukcyjną chemioterapię) kwalifikujących się do przeszczepu.</p> <p>Terapia podtrzymująca</p> <p>Consider: rytuksymab co 2 miesiące aż do progresji choroby u pacjentów z nowo zdiagnozowanym chłoniakiem z komórek płaszczka, którzy nie kwalifikują się do wysokodawkowej chemioterapii i u których wystąpiła odpowiedź na immunoterapię R-CHOP,</p> <p>Consider: rytuksymab co dwa miesiące przez 3 lata u pacjentów z nowo zdiagnozowanym chłoniakiem z komórek płaszczka, u których wystąpiła remisja po chemioterapii wysokimi dawkami opartej na cytarabinie.</p> <p><i>Źródło finansowania: brak informacji.</i></p> <p><i>Konflikt interesów: brak informacji.</i></p>
Pozawęzłowy chłoniak z komórek T/NK typu nosowego i inne z komórek T	
<p>PTOK 2013 (Polska)</p>	<p>Pozawęzłowy chłoniak z komórek T/NK typu nosowego</p> <p>Postępowaniem z wyboru w przypadkach choroby ograniczonej (Ann Arbor I–II) jest zastosowanie miejscowej radioterapii (IF-RT, involved field radiotherapy) w dawce 50–55 Gy i profilaktyka zmian w OUN w przypadku lokalizacji sprzyjającej ich występowaniu (jama nosowa, zatoki przynosowe, oczodół, jądra).</p> <p>W przypadkach bardziej zaawansowanej choroby (Ann Arbor III–IV) oraz w okresie nawrotów stosuje się skojarzone leczenie radioterapią i chemioterapią według programu CHOP, albo za pomocą schematów wielolekowych zawierających L-asparaginazę lub etopozyd.</p> <p>Chłoniak z komórek T związanych z enteropatią</p> <p>W wytycznych wskazano, iż pomimo prób stosowania różnych schematów chemioterapii, w tym CHOP, IVE (ifosfamid, etopozyd, epirubicyna) w połączeniu z wysokodawkowanym metotreksatem i auto-HSCT, większość chorych wykazuje pierwotną oporność na leczenie lub wczesne wznowy choroby.</p> <p>Chłoniak z komórek T wątrobowo-śledzionowy</p> <p>Remisje uzyskane leczeniem splenektomią lub za pomocą chemioterapii (analogi puryn, CHOP), alemtuzumabu i auto-HSCT są krótkotrwałe.</p> <p>Węzłowe chłoniaki z obwodowych limfocytów – PTCL NOS</p> <p>Strategia pierwszej i kolejnych linii leczenia jest podobna jak w przypadku DLBCL z wyjątkiem stosowania rytuksymabu. Leczeniem z wyboru postaci o ograniczonym stopniu zaawansowania (I–II Ann Arbor, bez bulky tumor) jest zastosowanie 2–4 cykli immunochemioterapii według schematu CHOP co 21 dni oraz uzupełniająca IF-RT (35–40 Gy). Alternatywą jest przedłużenie immunochemioterapii do 6 cykli według</p>

	<p>schematu CHOP bez uzupełniającej radioterapii.</p> <p>W przypadku większego stopnia zaawansowania (II z bulky tumor oraz III–IV Ann Arbor) - 6–8 cykli chemioterapii CHOP co 21 dni. Opcjonalnie uzupełniająca IF-RT na zajęte pola (choroba wyjściowa spełniała kryteria bulky (> 10 cm)). Konsolidację leczenia indukującego remisję za pomocą wysokodawkowanej chemioterapii, najczęściej według schematu BEAM (karmustyna, etopozyd, Ara-C, melfalan), wspomaganą auto-HSCT, należy rozważyć u chorych poniżej 65. roku życia, u których uzyskano CR. U chorych, którzy nie uzyskali CR po chemioterapii pierwszej linii, należy rozważyć zastosowanie alternatywnej chemioterapii, zwykle opartej na schematach zawierających związki platyny. Po 2–4 cyklach leczenia chorego należy kwalifikować do auto-HSCT.</p> <p>W przypadku nawrotu choroby strategia postępowania jest podobna.</p> <p>Pacjenci, u których intensywna chemioterapia i auto-HSCT nie są możliwe do przeprowadzenia ze względu na wiek, stan ogólny lub choroby towarzyszące, powinni być poddani chemioterapii alternatywnej w stosunku do tej, jaka była zastosowana w pierwszej linii. Przeprowadzenie allo- HSCT rozważa się jedynie u chorych młodszych (< 55. rż.) w kolejnym nawrocie choroby.</p> <p>Chłoniak z komórek T angioimmunoblastyczny (AITL)</p> <p>przypadku nawrotu choroby i/lub jednoznacznych cech potwierdzających rozpoznanie AITL, leczenie opiera się na strategii podobnej jak w PTCL NOS.</p> <p>Chłoniak z dużych komórek ALCL</p> <p>Chemioterapia 6–8 cyklami według programu CHOP co 21 dni umożliwia uzyskanie remisji choroby u około 80% chorych.</p> <p>Auto-HSCT przypadku nawrotów po uprzednim zastosowaniu drugiej linii leczenia opartej na schematach zawierających związki platyny.</p> <p>Leczenie postaci ALK– powinno przebiegać według strategii przyjętej dla PTCL NOS.</p> <p><i>Źródło finansowania: brak informacji.</i></p> <p><i>Konflikt interesów: brak informacji.</i></p>
ESMO2015	<p>W wytycznych wskazano na możliwość stosowania oksaliplatyny w leczeniu ENKTL.</p> <p>Węzłowe chłoniaki z obwodowych limfocytów – PTCL</p> <p>CHOEP w schemacie typu dose-dense (schemat wysokodawkowy), a następnie ASCT u pacjentów wrażliwych na chemioterapię oraz kwalifikujących się do przeszczepu stanowi podejście stosowane poza badaniami klinicznymi. (III, B)</p> <p>BV w monoterapii w przypadku nawracającego opornego ALCL jest terapią rekomendowaną i popartą dowodami. (III, A)</p> <p>W czasie pierwszej remisji ASCT wydaje się być korzystnym w subpopulacji pacjentów kwalifikujących się do przeszczepu. (III, B)</p> <p>AlloSCT stanowi potencjalną opcję terapeutyczną dla pacjentów z PTCL. Wyniki prospektywnego badania II fazy wykazały utrzymującą się odpowiedź u pacjentów z nawracającym/opornym PTCL, sugerując możliwy efekt „graft-versus-T-cell lymphoma”. (III, B)</p> <p>Chłoniak T-komórkowy jelitowy, postać enteropatyczna – EATL</p> <p>W leczeniu EATL terapia CHOEP-14 w połączeniu z ASCT wykazała lepsze rezultaty w porównaniu z terapią CHOP. (III, B) Wśród obliczanych terapii wymieniono również terapię IVE/MTX.</p> <p>Pozawęzłowy chłoniak z komórek NK/T typu nosowego – ENKTCL</p> <p>W stadiach choroby I-II radioterapia z chemioterapią jest preferowaną opcją leczenia. Konkurencyjna chemioradioterapia i sekwencyjna chemioterapia z L-asparginą a następnie radioterapia wykazują zbliżoną skuteczność. (III, A)</p> <p>W wytycznych zawarto informację, że u pacjentów z nawrotem choroby, którzy stosowali wcześniej schemat leczenia zawierający L-asparginazę jako terapię ratunkową można rozważyć schemat oparty o gemcytabinę (np. GELOX, gemcytabina, L-asparginaza, oksalipalatyna).</p> <p>Radioterapia jest ważną częścią leczenia powinna być stosowana na wczesnych etapach. (III, A)</p> <p><i>Źródło finansowania: brak informacji.</i></p> <p><i>Konflikt interesów: autorzy zgłosili potencjalne źródła konfliktu interesów.</i></p>
NICE 2016 (Wielka Brytania)	<p>W wytycznych nie wymieniono możliwości stosowania oksaliplatyny.</p> <p>Pierwsza linia leczenia w węzłowych chłoniakach z obwodowych limfocytów – PTCL</p> <p>Consider: chemioterapia CHOP</p> <p>Terapia konsolidacyjna w PTCL</p> <p>Consider: Konsolidacja z ASCT u pacjentów wrażliwych na chemioterapię (przynajmniej częściowa odpowiedź na indukcyjną chemioterapię) kwalifikujących się do przeszczepu.</p>

	<p><i>Źródło finansowania: brak informacji.</i></p> <p><i>Konflikt interesów: brak informacji.</i></p>
Chłoniak Hodgkina	
PTOK 2013 (Polska)	<p>Wytyczne nie wskazują możliwości stosowania oksaliplatyny u pacjentów w I i kolejnych liniach leczenia HL.</p> <p>W przypadku nawrotu lub odpornej postaci HL standardem postępowania jest zastosowanie alternatywnej chemioterapii. W wytycznych wskazano, iż wobec braku badań randomizowanych trudno wskazać protokół chemioterapii, który miałby zdecydowaną przewagę nad pozostałymi. Do najczęściej stosowanych w praktyce klinicznej zalicza się schematy oparte na cisplatynie: DHAP, ESHAP, ASHAP, ICE oraz na gemcytabinie: IGEV, GVD, GDP.</p> <p>W przypadku nieosiągnięcia przynajmniej PR należy zmienić protokół. W przypadku uzyskania odpowiedzi po zastosowaniu 2–4 cykli leczenia ratunkowego chorego należy zakwalifikować do wysokodawkowanej chemioterapii, najczęściej według schematu BEAM (karmustyna, etopozyd, Ara-C, melfalan), wspomaganej auto-HSCT.</p> <p>Radioterapia nie powinna być stosowana w monoterapii nawrotowych/opornych zaawansowanych postaci HL. Może jednak stanowić opcję terapeutyczną u chorych ze zlokalizowaną późną wznową, bez objawów ogólnych i innych wymienionych czynników ryzyka.</p> <p>Istnieje grupa chorych, u których ze względu na wiek lub schorzenia współistniejące istnieją przeciwwskazania do auto-HSCT i/lub allo-HSCT. W tej grupie stosuje się konwencjonalną chemioterapię, ewentualnie w skojarzeniu z radioterapią. U chorych z późnym nawrotem można wykorzystać ponownie leki zastosowane w leczeniu pierwszej linii.</p> <p><i>Źródło finansowania: brak informacji.</i></p> <p><i>Konflikt interesów: brak informacji.</i></p>
ESMO 2017 (Europa)	<p>W wytycznych nie wskazano możliwości stosowania oksaliplatyny.</p> <p>Ograniczone stadium HL</p> <p>Leczenie skojarzone polegające na krótkotrwałej chemioterapii a następnie dodaniu radioterapii wpływa na lepszą kontrolę guza w porównaniu z radioterapią w monoterapii. (I, A)</p> <p>2 lub 3 cykle ABVD a następnie miejscowa radioterapia (IFRT) jest uważana za standard terapii w ograniczonym stadium HL. Najmniej toksyczna terapia składa się z dwóch cykli ABVD, a następnie 20 Gy IFRT i uważa się ją za wystarczającą w tym stadium choroby. (I, A)</p> <p>Umiarkowane stadium HL</p> <p>Stosuje się terapie skojarzone. Za standardową terapię w tym stadium uważa się 4 cykle ABVD i 30 Gy IFRT. U pacjentów ≤ 60 lat, którzy kwalifikują się do bardziej intensywnego leczenia w protokole stosuje się dwa cykle BEACOPP, a następnie ABVD i 30 Gy IFRT.</p> <p>Zaawansowane stadium</p> <p>W zaawansowanym stadium choroby stosuje się chemioterapię w monoterapii. Stosowanie dodatkowej radioterapii jest ograniczone do pacjentów z chorobą resztkową po chemioterapii.</p> <p>Ze względu na zwiększone ryzyko śmiertelności spowodowane leczeniem w grupie pacjentów >60 roku życia nie należy stosować schematu BEACOPP w tej grupie pacjentów. (II, A) Standard terapii stanowi w tej grupie pacjentów ABVD.</p> <p>Nawrót choroby</p> <p>U większości pacjentów opornych na leczenie lub z nawrotami terapia z wyboru składa się z wysokiej dawki chemioterapii a następnie ASCT. (II, A) Pacjenci wysokiego ryzyka mogą odnieść korzyści z tandemowego ASCT. (III, B)</p> <p>Terapie ratunkowe takie jak DHAP, IGEV, ICE są stosowane w celu zmniejszenia obciążenia nowotworem oraz mobilizacji komórek przed wysokimi dawkami chemioterapii i ASCT. (II – III, A)</p> <p>U pacjentów niskiego ryzyka, u których nastąpił nawrót po leczeniu 2 cyklami chemioterapii, a następnie radioterapią można stosować intensywniejszą chemioterapię tj. BEACOPPescalated. (IV, B-C)</p> <p>U niektórych pacjentów ze zlokalizowanym późnym nawrotem ratunkowa radioterapia może być wystarczająca. (IV, B-C)</p> <p>Brentuximab vedotin można stosować u pacjentów z nawrotem po ASCT. (III, B)</p> <p>RIC- aSCT można stosować u młodych, wrażliwych na chemioterapię pacjentów w ogólnym dobrym stanie, u których nastąpił nawrót po wysokich dawkach chemioterapii i ASCT. (III, C)</p> <p><i>Źródło finansowania: brak informacji.</i></p> <p><i>Konflikt interesów: autorzy zgłosili potencjalne źródła konfliktu interesów.</i></p>

R-CHOP – rytuksymab, cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna, prednizon, CHOEP – cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna, etopozyd, prednizon, ACVBP – cyklofosfamid, doksorubicyna, windezyna, bleomycyna, prednizon, Hyper-CVAD – cyklofosfamid,

doksorubicyna, winkrystyna, deksametazon, MA – metotreksat, cytarabina, ICE: etopozyd, karboplatyna, ifosfamid, DHAP – deksametazon, cytarabina, cisplatin, ESHAP – etopozyd, metylprednizolon, cytarabina, cisplatin, Deaxa-BEAm – deksametazon, karmustyna, etopozyd, cytarabina, melfalan, ASHAP – doksorubicyna, metylprednizolon, cytarabina, cisplatin, IGEV – ifosfamid, gemcytabina, winorebina, GVD – gemcytabina, winorebina, pegylowana doksorubicyna, GDP - gemcytabina, deksametazon, cisplatin, ASCT – autologiczny przeszczep komórek macierzystych, ABVD – adriamycyna / bleomycyna / winblastyna / dakarbazyna, BEACOPPescalated – bleomycyna / etopozyd / adriamycyna / cyklofosfamid / winkrystyna / prokarbazyna / prednizon w zwiększonej dawce, RIC- ASCT – Reduced-intensity conditioning allogeneic stem cell transplantation, IVAC – ifosfamid, cytarabina, etopozyd, EPOCH – (etopozyd, winkrystyna, doksorubicyna, cyklofosfamid i prednizon), EATL – chłoniak T-komórkowy jelitowy, postać enteropatyczna, PTCL-NOS – chłoniak z obwodowych limfocytów T nieokreślony, AITL – chłoniak angioimmunoblastyczny T-komórkowy, ALCL – chłoniak anaplastyczny T-komórkowy, ALK – kinaza chłoniaka anaplastycznego ujemna, EATL – chłoniak T-komórkowy jelitowy, postać enteropatyczna, HSTL – wątrobowo-śledzionowy chłoniak T-komórkowy, SPTCL – chłoniak T-komórkowy tkanki podskórnej alfa/beta, BV – brentuximab vedotin
*definicję siły zaleceń zamieszczono w rozdziale 11.

6.1. Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych

W celu odnalezienia rekomendacji dotyczących finansowania ze środków publicznych produktów leczniczych zawierających oksaliplatynę w analizowanych wskazaniach przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA i organizacji ochrony zdrowia:

- HAS – Haute Autorité de Santé,
- SMC – Scottish Medicines Consortium,
- Ontario – Ministry of Health and Long-Term Care,
- CADTH – Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health,
- CRD – Centre for Reviews and Dissemination,
- CVZ – College Voor Zorgverzekeringen,
- DACEHTA – Danish Centre for Health Technology Assessment,
- DMA – Danish Medicines Agency,
- GMMG – Greater Manchester Medicines Management Group,
- GR – Gezondheidsraad,
- PTAC – Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee,
- PBAC – Pharmaceutical Benefits Advisory Committee,
- NICE – National Institute for Health and Clinical Excellence,
- AWMSG – All Wales Medicines Strategy Group,
- IQWiG – Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen,
- SBU – Swedish Agency for Health Technology Assessment and Assessment of Social Services,
- NCPE – National Centre for Pharmacoeconomics,
- KCE – Belgian Health Care Knowledge Centre,
- SÚKL – State Institute for Drug Control,
- TLV – Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket,
- ZonMw – the Medical and Health Research Council of The Netherlands,
- AHRQ – Agency for Healthcare Research and Quality,
- IECS – Institute for Clinical Effectiveness and Health Policy.

Podczas wyszukiwania zastosowano słowa kluczowe obejmujące nazwę substancji czynnej – *oxaliplatinum*.

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania w dniu 20.12.2017 r. nie odnaleziono rekomendacji dotyczących finansowania leków zawierających substancję czynną oksaliplatynę.

7. Wskazanie dowodów naukowych

7.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych

Agencja przeprowadziła wyszukiwanie w bazach medycznych: Medline via Pubmed, Embase via Ovid oraz Cochrane Library w celu odnalezienia dowodów naukowych dotyczących skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania preparatów zawierających oksaliplatynę we wskazaniach wymienionych w zleceniu MZ. Wyszukiwanie przeprowadzono 20 i 21 grudnia 2017 r.

Podczas wyszukiwania wykorzystano strategie opisane w załączniku 11. Zastosowano kwerendy dotyczące ocenianej interwencji i populacji. Selekcji abstraktów dokonało dwóch analityków. W przypadku niezgodności, wątpliwości rozstrzygano z udziałem trzeciego analityka.

Na etapie selekcji badań do analizy włączano badania spełniające kryteria przedstawione w tabeli poniżej.

Tabela 18. Kryteria włączenia badań do analizy

PICOS	Kryterium włączenia badań	Kryterium wyłączenia badań
Populacja	Pacjenci z: <ul style="list-style-type: none"> • chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B – DLBCL – nawrotowy, • chłoniakiem grudkowym – transformacja w DLBCL, • przewlekłą białaczką limfocytową/ chłoniakiem z małych limfocytów B – Zespołem Richtera, • chłoniakiem z komórek płaszczka, • pozawęzłowym chłoniakiem z komórek T/NK typu nosowego i innymi z komórek T – nawrotowy, • chłoniakiem Hodgkina – nawrotowy. Włączano badania dotyczące pojedynczych wskazań lub badania, w których pacjenci mieli różne chłoniaki, które są przedmiotem niniejszej analizy.	Inna niż w kryterium włączenia badań.
Interwencja	Oksaliplatyna	Inna niż w kryterium włączenia
Komparator	nie zdefiniowano	Nie zdefiniowano
Punkty końcowe	Punkty związane ze skutecznością i/lub bezpieczeństwem stosowania oksaliplatyny	Nie zdefiniowano
Typ badań	Przeglądy systematyczne RCT z meta-analizą lub bez; RCT. W przypadku braku odnalezienia RCT zdecydowano o włączeniu badań eksperymentalnych jednoramiennych i prospektywnych lub retrospektywnych badań kohortowych z grupą kontrolną. Zdecydowano również o możliwości włączenia serii przypadków obejmujących co najmniej 10 pacjentów w przypadku braku odnalezienia badań z wyższego poziomu dowodów naukowych.	Przeglądy systematyczne uwzględniające opisy przypadków, przeglądy niesystematyczne, beletrystyczne, publikacje dostępne jedynie w postaci abstraktu, publikacje dotyczące farmakokinetyki czy mechanizmu działania, doniesienia konferencyjne, listy do redakcji, opisy przypadków, rekomendacje.
Inne	Publikacje w języku polskim lub angielskim.	Nie zdefiniowano

Jako kryteria włączenia do analizy w przypadku wskazania DLBCL, pozawęzłowego chłoniaka z komórek T/NK typu nosowego i innych z komórek T oraz chłoniaka Hodgkina zawężono wyszukiwanie do choroby nawrotowej. Decyzja ta została podojęta w oparciu o informację zawartą we wniosku Konsultanta Krajowego skierowanym do Ministerstwa Zdrowia dotyczącym refundacji oksaliplatyny w analizowanych wskazaniach. W informacji tej Konsultant Krajowy wskazał, iż oksaliplatyna jest stosowana w agresywnych chłoniakach nawrotowych, co potwierdzają również wytyczne kliniczne. Uzasadnienie dla ograniczenia wskazań do chłoniaków nawrotowych stanowi również opinia prof. Walewskiego, który określając liczebność populacji, w której wnioskowana technologia może być stosowana zaznaczył, iż wskazania te dotyczą chorób nawrotowych. Co więcej ekspert wskazał, iż oksaliplatyna będzie stosowana w większości wskazań (poza chłoniakiem z komórek płaszczka) w co

najmniej 2. linii leczenia. Potwierdzenie dla przyjętego podejścia stanowi również treść wytycznych klinicznych, które zostały omówione szerzej w rozdziale 6.

7.2. Wyniki skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa

7.2.1. Chłoniak rozlany z dużych komórek B (DLBCL)

Charakterystyka badań

Do oceny skuteczności i bezpieczeństwa schematów chemioterapii zawierających oksaliplatynę w leczeniu chłoniaka rozlanego z dużych komórek B włączono dwa niekontrolowane badanie II fazy. W obu badaniach stosowaną interwencją był schemat R-GemOx (rytuksymab, gemcytabina, oksaliplatyna). Badania różniły się okresem obserwacji, który w badaniu Mounier 2013 wyniósł 65 miesięcy (mediana), a w badaniu Lopez 2008 13 miesięcy (mediana). Charakterystykę włączonych badań przedstawiono poniżej.

Tabela 19. Charakterystyka badań przeprowadzonych w populacji z chłoniakami rozlanymi z dużych komórek B (DLBCL) włączonych do analizy

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe (wybrane)
Mounier 2013 <u>Źródło</u> <u>finansowania:</u> <i>Groupe d'Etudes des Lymphomes de l'Adulte, Sanofi, Lilly, and F Hoffmann La Roche</i>	<u>Typ badania:</u> niekontrolowane badanie II fazy <u>Interwencja:</u> R-GemOx (dzień 1: rytuksymab 375 mg/m ² , dzień 2: gemcytabina 1000 mg/m ² i oksaliplatyna 100 mg/m ²); cykle powtarzano co 15 dni, Planowano podanie 8 cykli, jeśli pacjenci uzyskali co najmniej częściową odpowiedź na leczenie po 4 cyklach. <u>Komparator:</u> brak <u>Okres obserwacji:</u> mediana 65 miesięcy	<u>Kryteria włączenia:</u> <ul style="list-style-type: none"> wiek od 18 do 75 lat, oporny/nawrotowy DLBCL, z ekspresją CD-20, zdiagnozowany zgodnie z kryteriami WHO, pierwszy lub kolejny nawrót choroby, wcześniejsza chemioterapia schematem zawierającym antracykliny, z rytuksymabem lub bez, brak kwalifikacji do terapii wysokimi dawkami. <u>Kryteria wykluczenia:</u> brak danych <u>Liczba pacjentów włączonych do badania:</u> 49, do analizy zakwalifikowano 48 W badaniu odnotowano następujące podtypy choroby: DLBCL inaczej nie określony u 23 pacjentów, DLBCL z chłoniakiem grudkowym u 2 pacjentów i DLBCL z limfocytami-T/histocytami u 1 pacjenta. 42 (86%) pacjentów było opornych na leczenie lub w trakcie pierwszego nawrotu choroby, a siedmiu pacjentów (14%) w trakcie drugiego nawrotu. Mediana wieku pacjentów wyniosła 69 lat (zakres 41-77 lat). <ul style="list-style-type: none"> Liczba pacjentów, którzy ukończyli fazę indukcji: 36 Liczba pacjentów, którzy ukończyli fazę konsolidacji: 28 Liczba pacjentów, którzy ukończyli całą fazę leczenia: 24 <u>Przyczyny utraty pacjentów z badania:</u> brak inf., ale wykluczony pacjent podlegał dalszej opiece	<ul style="list-style-type: none"> całkowity odsetek odpowiedzi (ORR), definiowany jako odsetek całkowitych odpowiedzi i częściowych odpowiedzi, całkowite przeżycie (OS), przeżycie bez progresji choroby (PFS).
Lopez 2008 <u>Źródło</u> <u>finansowania:</u> <i>Brak danych</i>	<u>Typ badania:</u> niekontrolowane badanie II fazy <u>Interwencja:</u> R-GemOx (dzień 1: rytuksymab 375 mg/m ² , dzień 2: gemcytabina 1000 mg/m ² i oksaliplatyna 100 mg/m ²); jeśli było możliwe (całkowita liczba neutrofilii $\geq 1,0 \times 10^9/l$ i liczba	<u>Kryteria włączenia:</u> <ul style="list-style-type: none"> diagnoza DLCL, który nawrócił lub nie uzyskał całkowitej odpowiedzi na leczenie indukujące. <u>Kryteria wykluczenia:</u> <ul style="list-style-type: none"> poważne współistniejące 	<ul style="list-style-type: none"> całkowita odpowiedź (CR), definiowana jako zanik wszystkich klinicznych objawów chłoniaka przez min. 4 tygodnie oraz brak utrzymujących się objawów związanych z chorobą; częściowa odpowiedź (PR), definiowana jako zmniejszenie o

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe (wybrane)
	<p>plytek krwi $\geq 100 \times 10^9/l$) leczenie powtarzane co 15 dni, jeśli nie co 21 dni, Planowano od 6 do 8 cykli. Pacjenci otrzymali wcześniej średnio 1,72 schematu leczenia. <u>Komparator:</u> brak <u>Okres obserwacji:</u> mediana 13 miesięcy (zakres 5-25)</p>	<p>medyczne lub psychiatryczne choroby, • poziom bilirubiny powyżej 1,5 mg/dl. <u>Liczba pacjentów włączonych do badania:</u> 32 (analiza ITT) (13 – choroba oporna, 19 0 – nawrotowa) Pacjenci byli określani jako chorzy wysokiego ryzyka: 75% charakteryzowało się stopniem III-IV wg Ann Arbor, a 69% oceniono na 2 lub 3 wg a-IPI. Mediana wieku pacjentów wyniosła 69 lat (zakres 32-85 lat).</p>	<p>co najmniej 50% sumy dwóch mierzalnych zmian chorobowych o największych średnicach trwające przez co najmniej 4 tygodnie i zmniejszenie o co najmniej 50% niemierzalnych zmian; • progresja choroby (PD) zdefiniowana jako wzrost większy niż o 25% sumy średnic dowolnych mierzalnych zmian lub pojawienie się nowych zmian; • stabilna choroba (SD) definiowana jako stan pomiędzy PR a PD; • całkowite przeżycie (OS); • przeżycie bez progresji choroby (PFS). • toksyczność terapii</p>

DLBCL – chłoniak rozlany z dużych komórek B (ang. *diffuse large B-cell lymphoma*), WHO – Światowa Organizacja Zdrowia (ang. *World Health Organization*), ORR – całkowity odsetek odpowiedzi (ang. *overall response rate*), OS – całkowite przeżycie (ang. *overall survival*), PFS – przeżycie bez progresji choroby (ang. *progression-free survival*), CR – całkowita odpowiedź (ang. *complete response*), PR – częściowa odpowiedź (ang. *partial response*), SD – stabilna choroba (ang. *stable disease*), PD – progresja choroby (ang. *progressive disease*), ITT – grupy wyodrębnione zgodnie z zaplanowanym leczeniem (ang. *intention-to-treat*), aIPI – skorygowany Międzynarodowy Wskaźnik Progностyczny (ang. *adjusted International Prognostic Index*)

Ocena skuteczności

W badaniu Mounier 2013 wszyscy pacjenci otrzymali w pierwszej linii leczenia CHOP (cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna, prednizon) (n=33) lub ACVBP (doksorubicyna, cyklofosfamid, vindezyna, bleomycyna, prednizon) (n=15), w tym w skojarzeniu z rytuksymabem leczonych było 28 pacjentów. Siedemnaście pacjentów otrzymało wysokodawkową chemioterapię konsolidującą poprzedzającą autologiczny przeszczep komórek macierzystych. Mediana czasu od ostatniej terapii do rozpoczęcia leczenia R-GemOX wyniosła 14 miesięcy (zakres 1-130 miesięcy).

Przeżycie całkowite i przeżycie bez progresji

W obu włączonych badaniach oceniono wpływ leczenia na całkowite przeżycie (OS) oraz na przeżycie bez progresji choroby (PFS). W badaniu Lopez 2008 po 12. miesiącach obserwacji OS wyniosło 41% a PFS 29%. Natomiast w badaniu Mounier 2013 5-letnie PFS osiągnęło 13% pacjentów, natomiast 5-letni OS osiągnęło 14% leczonych.

Tabela 20. Wskaźniki całkowitego przeżycia i przeżycie bez progresji choroby u pacjentów z DLBCL leczonych R-GemOx

Punkt końcowy	Badanie	% (95%CI)	N
5-letnie przeżycie całkowite	Mounier 2013	14% (6%; 26%)	48
5-letnie przeżycie bez progresji choroby		13% (5%; 24%)	48
Przeżycie całkowite w 12. miesiącu	Lopez 2008	41% (22%; 60%)	32
Przeżycie bez progresji choroby w 12. Miesiącu		29% (12%; 46%)	32

Mediana całkowitego przeżycia we włączonych badaniach była zbliżona i wyniosła 11 miesięcy w badaniu Mounier 2013 i 9,1 miesiąca w badaniu Lopez 2008. W badaniu Mounier 2013 na medianę czasu przeżycia bez progresji choroby niekorzystny wpływ miało wcześniejsze leczenie rytuksymabem (4 mies. vs. 11 mies., p=0,02) oraz wczesny (<1 rok) nawrót choroby (3 mies. vs. 10 mies., p=0,04).

Mediana przeżycia bez progresji choroby oszacowana w badaniu Mounier 2013 wyniosła 5 miesięcy.

Tabela 21. Mediana całkowitego przeżycia oraz przeżycia bez progresji choroby u pacjentów z DLBCL leczonych R-GemOx

Punkt końcowy	Badanie	Mediana (miesiące)	N
Przeżycie całkowite	Mounier 2013	11	48
	Lopez 2008	9,1 (95%CI: 3; 15)	32
Przeżycie bez progresji choroby	Mounier 2013	5	48

Odpowiedź na leczenie

W badaniu Mounier 2013 odsetek odpowiedzi na leczenie (ORR) po 4 cyklach leczenia (faza indukcji) wyniósł 61% (95%CI: 45%; 74%) z całkowitą odpowiedzią (CR) na leczenie (potwierdzoną lub niepotwierdzoną) stwierdzoną u 44% pacjentów. Po kolejnych 4 cyklach leczenia (faza konsolidacji) wśród 29 pacjentów, którzy odpowiedzieli na leczenie indukcyjne 18 z 21 pacjentów utrzymało CR (potwierdzoną lub niepotwierdzoną), 4 z 8 pacjentów utrzymało częściową odpowiedź (PR), natomiast 7 pacjentów miało progresję choroby (PD). ORR po zakończeniu leczenia wyniósł 46% (95%CI: 31%; 61%), a odsetek całkowitych odpowiedzi (potwierdzonych lub niepotwierdzonych) wyniósł 38%. Na ORR miały wpływ wczesna oporność choroby/ nawrót choroby (<1 roku) (18% vs. 69%; $p < 0,001$) i wcześniejsza terapia rytuksymabem (32% vs 71%; $p = 0,01$). Mediana czasu trwania odpowiedzi na leczenie wyniosła 10 miesięcy.

W badaniu Lopez 2008 odsetek pacjentów, którzy uzyskali odpowiedź na leczenie (ORR) wyniósł 43%, w tym odsetek CR wyniósł 34%, a odsetek PR wyniósł 9%.

Tabela 22. Odpowiedź na leczenie R-GemOx wśród pacjentów cierpiących na DLBCL

Badanie	Liczba cykli terapii	N	Liczba pacjentów (%)				
			CR/CRu	PR	SD	ORR	PD
Mounier 2013	4 cykle	48	21 (44)	8 (17)	5 (10)	29 (61)	14 (29)
	8 cykli	48	18 (38)	4 (8)	5 (10)	22 (46)	21 (44)
Lopez 2008	mediana 4 cykle (zakres 2-8)	32	11 (34)	3 (9)	bd	14 (43)	bd

CR – całkowita odpowiedź (ang. *complete response*), CRu – całkowita odpowiedź niepotwierdzona (ang. *unconfirmed CR*), PR – częściowa odpowiedź (ang. *partial response*), SD – stabilna choroba (ang. *stable disease*), ORR – całkowity odsetek odpowiedzi (ang. *overall response rate*), PD – progresja choroby (ang. *progressive disease*)

Ocena bezpieczeństwa

Najczęściej występującymi zdarzeniami niepożądanymi obserwowanymi podczas terapii pacjentów z DLBCL schematem R-GemOx były zdarzenia hematologiczne, w tym neutropenia oraz trombocytopenia, które wystąpiły u ok. 90% pacjentów w badaniach II fazy Mounier 2013 i Lopez 2008. Ciężkie zdarzenia niepożądane wystąpiły u 40% pacjentów w badaniu Mounier 2013. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 23. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych u pacjentów z DLBCL leczonych R-GemOx

Badanie	Zdarzenie niepożądane	Liczba podanych cykli	N	N	%
Mounier 2013	Ciężkie zdarzenia niepożądane	273	19	48	40
	Zgony prawdopodobnie spowodowane zastosowanym leczeniem	273	1	48	3
Lopez 2008	Zgony prawdopodobnie spowodowane zastosowanym leczeniem	141	2	32	6
	Anemia	141	29	32	91
Mounier 2013	Neutropenia ogółem	273	47	48	98
Lopez 2008		141	30	32	94
Mounier 2013	Neutropenia ≥ 3 stopnia	273	35	48	73
Lopez 2008		141	13	32	43
Mounier 2013	Trombocytopenia	273	44	48	92
Lopez 2008		141	28	32	88
Mounier 2013	Trombocytopenia ≥ 3 stopnia	273	21	48	44
Lopez 2008		141	12	32	43
Mounier 2013	Co najmniej jedna transfuzja krwi	273	16	48	33
Lopez 2008		141	1	32	3
Mounier 2013	Co najmniej jedna transfuzja płytek krwi	273	11	48	23
	Neurotoksyczność ogółem	273	12	48	25
	Neurotoksyczność ≥ 3 stopnia	273	4	48	8
Lopez 2008	Neuropatia ogółem	141	14	32	43
	Neuropatia ≥ 3 stopnia	141	2	32	6
	Nudności	141	32	32	100

Badanie	Zdarzenie niepożądane	Liczba podanych cykli	N	N	%
	Wymioty	141	32	32	100
Mounier 2013	Wyłączenie oksaliplatyny z jednego lub kilku cykli terapii ze względu na istotną neurotoksyczność	273	3	48	6

7.2.2. Chłoniak grudkowy – transformacja w DLBCL

W ramach przeprowadzonego wyszukiwania nie odnaleziono badań, w których stosowana byłaby oksaliplatyna u pacjentów we wskazaniu zdefiniowanym jako chłoniak grudkowy – transformacja w DLBCL. Niemniej należy zauważyć, iż u części pacjentów włączanych do badań dotyczących wskazania DLBCL mogło dojść do transformacji chłoniaka grudkowego.

7.2.3. Przewlekła białaczka limfocytowa (PBL)/ chłoniak z małych limfocytów B – Zespół Richtera (RS)

Charakterystyka badań

Do oceny skuteczności i bezpieczeństwa oksaliplatyny w terapii przewlekłej białaczki limfocytowej, która uległa transformacji do zespołu Richtera wyłączono dwa jednoramienne badania kliniczne II fazy. W obu badaniach oceniano wpływ terapii schematami OFAR (oksalipatyna, fludarabina, cytarabina, rytuksymab, pegfligrastim), które różniły się od siebie dawką oksaliplatyny, dawką cytarabiny i częstością podawania fludarabiny i cytarabiny. Badania różniły się również okresem obserwacji pacjentów. Charakterystykę włączonych badań przedstawiono poniżej.

Tabela 24. Charakterystyka badań przeprowadzonych w populacji z przewlekłą białaczką limfocytową – Zespół Richtera włączonych do analizy

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe (wybrane)
<p>Tsimeridou 2008</p> <p><u>Źródło finansowania:</u></p> <p><u>Bak informacji</u></p> <p><u>Autorzy zgłosili potencjalne źródła konfliktu interesów</u></p>	<p><u>Typ badania:</u> niekontrolowane badanie I-II fazy</p> <p><u>Interwencja:</u> OFAR1 – schemat składający się ze zwiększanych dawek oksaliplatyny (17,5, 20 lub 25 mg/ m²/ d dożylnie) w dniach od 1 do 4 (faza I), fludarabiny 30 mg/ m² w 2 i 3 dniu, cytarabiny 1 g/m² w dniu 2 i 3, rytuksymabu 375 mg/ m² w 3 dniu 1 cyklu i w 1 dniu kolejnych cykli, oraz pegfligrastim 6 mg w 6 dniu tygodnia co 4 tygodnie (maksymalnie sześć razy).</p> <p>Ze względu na fakt, iż nie stwierdzono toksyczności wpływającej na zmniejszenie dawki, oksaliplatyna w fazie II badania była podawana w max. dawce 25 mg/ m²/ d (13 pacjentów).</p> <p>Dwóch pacjentów stosowało dawkę 17,5, natomiast 5 pacjentów 20 mg/ m²/ d.</p> <p>Terapia schematem OFAR była powtarzana co 4 tygodnie, do maksymalnie 6 cykli.</p> <p><u>Komparator:</u> brak</p> <p><u>Okres obserwacji:</u> średni czas obserwacji pacjentów, którzy przeżyli – 9 miesięcy</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> wiek ≥ 18, stan sprawności według ECOG od 0 do 2, brak niekontrolowanych infekcji zagrażających życiu, przewlekła białaczka limfocytowa oporna na fludarabinę definiowana jako brak odpowiedzi na leczenie lub progresja choroby w okresie 6 miesięcy od uzyskania odpowiedzi na leczenie schematem zawierającym fludarabinę, zespół Richtera, liczba płytek krwi ≥ 20,000/ μL, chyba że niższa liczba płytek była spowodowana przez chorobę lub choroby autoimmunologiczne, odpowiednia funkcja wątroby (poziom bilirubiny ≤ 2 mg/dL, AST lub ALT ≤ 3 krotność górnej granicy normy) odpowiednia funkcja nerek (poziom kreatyniny ≤ 2 mg/dL lub klirens kreatyniny > 30 mL/min) chyba że zaburzenia wynikały z choroby. <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ciąża nietolerancja oksaliplatyny, fludarabiny, cytarabiny i 	<ul style="list-style-type: none"> Całkowity odsetek odpowiedzi (OR), odpowiedź częściowa (PR), odpowiedź całkowita (CR); przeżycie całkowite (OS), prawdopodobieństwo przeżycia bez niepowodzenia leczenia, toksyczność.

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe (wybrane)
		<p>rytuksymabu w przeszłości,</p> <ul style="list-style-type: none"> chemioterapia i/ lub radioterapia w okresie 4 tygodni przed włączeniem do badania, obecność jakiegokolwiek stanu klinicznego, który zdaniem badacza mógłby wpływać na możliwość udzielenia przez pacjenta świadomej zgody, współpracy podczas trwania badania i interpretację wyników. <p><u>Liczba pacjentów włączonych do badania:</u> 50 (20 pacjentów z Zespołem Richtera (RS) i 30 z przewlekłą białaczką limfocytową oporną na fludarabinę)</p> <ul style="list-style-type: none"> Średni wiek pacjentów z RS wynosił 66 lat (zakres: 41 – 78 lat) <p><u>Przyczyny utraty pacjentów z badania:</u> brak skuteczności terapii, SCT (przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych) jako terapia po uzyskaniu remisji lub jako terapia ratunkowa, pancytopenia, uzyskanie całkowitej remisji lub częściowej remisji, zgon i inne.</p>	
<p>Tsimeridou 2013</p> <p><u>Źródło finansowania:</u></p> <p>Sanofi, ASCO Career Development Award, Grant dla UT MD Anderson Cancer Center i Chronic Lymphocytic Leukemia Research Consortium dla instytucji uczestniczących.</p> <p>Autorzy zgłosili potencjalne źródła konfliktu interesów</p>	<p><u>Typ badania:</u> niekontrolowane badanie I-II fazy</p> <p><u>Interwencja:</u> OFAR2 – schemat składający się z: oksaliplatyny (30 mg/ m²/ d dożylnie) w dniach od 1 do 4 (faza I), rytuksymabu 375 mg/ m² w 3 dniu 1 cyklu i w 1 dniu kolejnych cykli, oraz pegfilgrastim 6 mg w 6 dniu tygodnia. Populację badaną podzielono na 3 grupy, w których zwiększano liczbę dni, w których podawano fludarabinę (30 mg/ m²) i cytarabinę (0,5 g/ m²) od 2 dni (w 2 i 3 dniu – kohorta 1) przez 3 dni (od 2 do 4 dnia – kohorta 2) do 4 dni (od 2 do 5 dnia – kohorta 3).</p> <p>Terapia schematem OFAR była powtarzana co 4 tygodnie, do momentu wystąpienia nieakceptowalnej toksyczności, progresji choroby i maksymalnie do 6 cykli.</p> <p><u>Komparator:</u> brak</p> <p><u>Okres obserwacji:</u> średni czas obserwacji pacjentów, którzy przeżyli – 26 miesięcy</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> wiek \geq 18, stan sprawności według ECOG od 0 do 2, obecność agresywnej, nawrotowej lub opornej przewlekłej białaczki z limfocytów B lub potwierdzona histologicznie i cytologicznie transformacja Richtera lub białaczka prolimfocytowa, liczba płytek krwi \geq 20 x 10⁹/ L, chyba że spadek liczby płytek był wynikiem choroby autoimmunologicznej, poziom bilirubiny \leq 2 mg/dL, AST lub ALT $<$ 2,5 x górna granica normy, chyba że zaburzenie wynika z białaczki lub wrodzonych zaburzeń hemolitycznych (w przypadku bilirubiny), poziom kreatyniny \leq 2 mg/dL lub klirens kreatyniny $>$ 50 mL/min). <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ciąża nietolerancja oksaliplatyny, fludarabiny, cytarabiny i rytuksymabu w przeszłości, chemioterapia i/ lub radioterapia w okresie 4 tygodni przed włączeniem do badania, obecność jakiegokolwiek stanu klinicznego, który zdaniem badacza mógłby wpływać na możliwość udzielenia przez pacjenta świadomej zgody, współpracy podczas trwania badania i interpretację wyników. 	<ul style="list-style-type: none"> Całkowity odsetek odpowiedzi (OR), Odpowiedź* częściowa (PR), odpowiedź całkowita (CR); przeżycie, prawdopodobieństwo przeżycia bez niepowodzenia leczenia, toksyczność.

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe (wybrane)
		<p><u>Liczba pacjentów włączonych do badania:</u> 102 (faza I N=12; faza II N = 90) (35 pacjentów z Zespołem Richtera (RS) i 67 z nawrotową/oporną CLL)</p> <p><u>Przyczyny utraty pacjentów z badania:</u> progresja choroby/ brak odpowiedzi na leczenie (n=21), leczenie minimalnej choroby resztkowej (n=2), SCT (n=3), zgon (n=3), otrzymanie terapii w domu (n=1), przedłużająca się cytopenia (n=1), wycofanie zgody (n=1), przyczyna nieznaną (n=3).</p>	

*Odpowiedź u pacjentów z Zespołem Richtera definiowano na podstawie International Workshop response criteria for non-Hodgkin's lymphoma

Ocena skuteczności

WWbadaniach Tsimeridou z 2008 i 2013 r. oceniono obecność całkowitej i częściowej odpowiedzi na różne dawki oksaliplatyny. W poniższej tabeli przedstawiono wyniki uzyskane dla dawki wynoszącej 25 i 30 mg/ m²/d.

Tabela 25 Skuteczność terapii schematem OFAR

Badanie	Dawka oksaliplatyny	N	Liczba pacjentów z CR	Liczba pacjentów z PR	% uzyskanych OR
Tsimeridou 2008	25 mg/ m ² / d	13	2	4	46
Tsimeridou 2013	30 mg/ m ² / d	31	2	10	39

W badaniu Tsimeridou z 2008 r. spośród 13 pacjentów stosujących oksaliplatynę w dawce 25 mg m²/ d 46% uzyskało odpowiedź na leczenie, spośród których 15% pacjentów uzyskało odpowiedź całkowitą. W badaniu z 2013 r., w którym stosowano wyższą dawkę oksaliplatyny, oraz inne dawki fludarabiny i cytarabiny odsetek pacjentów, u których wystąpiła częściowa lub całkowita (CR = 6,5%) odpowiedź na leczenie wyniósł ok. 39%.

W badaniu z 2008 r. oceniano również przeżycie całkowite pacjentów (bez podziału na stosowaną dawkę oksaliplatyny). Spośród 20 pacjentów z RS włączonych do badania 9 pacjentów zmarło – 8 z powodu progresji choroby, natomiast jeden z powodu sepsy. W badaniu z 2013 r. mediana przeżycia pacjentów z RS wyniosła 6,6 miesiąca (95% CI: 4,2 – 9,8). W okresie 2 lat 19,7% pacjentów pozostało przy życiu.

Prawdopodobieństwo 6 miesięcznego przeżycia bez niepowodzenia leczenia w badaniu z 2008 r. wyniosło 47% (8 z 20 pacjentów). Mediana przeżycia bez niepowodzenia leczenia w badaniu z 2013 r. wyniosła 3 miesiące (95% CI: 1,6 – 4,8). Po 1 roku leczenia 17% pacjentów pozostało bez niepowodzenia leczenia.

W badaniu z 2013 r. dokonano również oceny efektów przeprowadzonego SCT łącznie dla pacjentów z RS i CLL. W okresie 15,9 miesięcy (mediana) od czasu przeszczepienia żaden z pacjentów, u których przeprowadzono transplantację jako terapię podtrzymującą remisję nie umarł (nie osiągnięto mediany przeżycia >25 miesięcy). Natomiast spośród 25 pacjentów, u których przeprowadzono przeszczep w ramach terapii ratunkowej, 15 pacjentów zmarło (mediana czasu przeżycia 15,9 miesiąca (95% CI: 9,8 – 25+(nie osiągnięto górnego zakresu przedziału); p= 0,04)).

Ocena bezpieczeństwa

Bezpieczeństwo terapii w badaniu Tsimeridou 2008 oceniano łącznie dla pacjentów z rozpoznaniem RS i CLL (50 pacjentów). U większości pacjentów stosujących schemat OFAR dochodziło do neutropenii i/ lub trombocytopenii 3 lub 4 stopnia. Terapia była dobrze tolerowana przez pacjentów ≥ 70 r.ż. Do najczęstszych niehematologicznych zdarzeń niepożądanych należały: zmęczenie (34%) mdłości (26%). U sześciu pacjentów doszło do rozwoju infekcji lub gorączki neutropenicznej (3-4 stopnia). U 4 pacjentów doszło do neutropatii sensorycznej (stopień 1-2).

Bezpieczeństwo terapii w badaniu z 2013 r. oceniono odrębnie dla fazy II badania, dla populacji z RS. Zdarzenia niepożądane 3-4 stopnia, które wystąpiły u co najmniej 5% pacjentów zaprezentowano w tabeli poniżej. Najczęściej występującymi zdarzeniami niepożądanymi były zdarzenia hematologiczne: neutropenia, występująca u ponad 83% pacjentów, trombocytopenia (prawie 77%) oraz anemia, która wystąpiła u 50% pacjentów.

Tabela 26. Wyniki analizy bezpieczeństwa stosowania oksaliplatyny – zdarzenia niepożądane 3-4 stopnia

Zdarzenie niepożądane	N	N	%
Hematologiczne zdarzenia niepożądane			
Neutropenia	25	30	83,3
Anemia	15	30	50,0
Trombocytopenia	23	30	76,7
Niehematologiczne zdarzenia niepożądane			
Gorączka neutropeniczna	6	30	20,0
Infekcje	5	30	16,7
Mdłości/ wymioty	2	30	6,7
Duszność	3	30	10,0

7.2.4. Chłoniak z komórek płaszczka (MCL)

Charakterystyka badań

W przypadku wskazania: chłoniak z komórek płaszczka w ramach przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono jedno badanie eksperymentalne, które zgodnie z opisem autorów badania było badaniem pilotażowym, dlatego zdecydowano o włączeniu dodatkowo jednego badania obserwacyjnego i jednej serii przypadków. Charakterystykę włączonych badań przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 27. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu – chłoniak z komórek płaszczka

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe (wybrane)
Rodríguez 2007 <u>Źródło finansowania:</u> brak danych	<u>Typ badania:</u> eksperymentalne, jednoramienne, 4 hiszpańskie ośrodki <u>Interwencja:</u> GEMOX-R (rytuksymab 375 mg/m ² , gemcytabina 1000 mg/m ² , oksaliplatyna 100 mg/m ² . Podanie co 15 lub 21 dni) Ilość cykli: mediana 5,5 <u>Komparator:</u> brak <u>Okres obserwacji:</u> mediana 11 mies.	<u>Kryteria włączenia:</u> <ul style="list-style-type: none"> zdiagnozowany chłoniak z komórek płaszczka (MCL), nawrót choroby lub niepowodzenie w uzyskaniu całkowitej odpowiedzi na leczenie indukcyjne. <u>Kryteria wykluczenia:</u> <ul style="list-style-type: none"> poważne choroby współistniejące, pacjenci HIV-seropozytywni, poziom bilirubiny > 1,5 mg/dl, frakcja wyrzutowa serca poniżej 50%, testy czynnościowe płuc i zdolność dyfuzyjna płuc poniżej 50% wartości przewidywanej. <u>Liczba pacjentów:</u> 14: <ul style="list-style-type: none"> postać oporna na leczenie: 9, postać nawracająca: 5. Mediana wieku pacjentów: 69,5 lat (zakres: 38 – 82).	<ul style="list-style-type: none"> przeżycie całkowite (OS), przeżycie bez progresji (PFS) odpowiedź całkowita (CR – ustąpienie wszystkich klinicznych objawów chłoniaka na okres ≥ 4 tyg.) lub odpowiedź częściowa (PR, definiowana jako spadek > 50% sumy iloczynów dwóch najdłuższych średnic spośród zmian mierzalnych utrzymujący się ≥ 4 tyg. oraz redukcja zmian niemierzalnych o ≥ 50%), progresja choroby (PD, definiowana jako wzrost > 25% sumy średnicy mierzalnych zmian lub pojawienie się nowej zmiany), toksyczność terapii, śmiertelność w wyniku toksycznego działania leku.
Badania dodatkowe			
Obrador-Hevia 2016 <u>Źródło finansowania:</u> <i>Instituto de Salud Carlos III, Ministerio de Ciencia e Innovación</i>	<u>Typ badania:</u> obserwacyjne, retrospektywne <u>Interwencja:</u> GemOx-R (gemcytabina 1000 mg/m ² , oksaliplatyna 100 mg/m ² , rituksymab 375 mg/m ² , Podanie	<u>Kryteria włączenia:</u> <ul style="list-style-type: none"> zdiagnozowany chłoniak z komórek płaszczka (MCL), leczenie schematem GemOx-R jako terapia pierwszej linii lub terapia 	Pierwszorzędowy punkt końcowy: <ul style="list-style-type: none"> współczynnik nawrotów (ORR)*. Drugorzędowy punkt końcowy: <ul style="list-style-type: none"> przeżycie bez progresji

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe (wybrane)
	co 21 dni). <u>Komparator:</u> brak <u>Okres obserwacji:</u> mediana 24 mies. (zakres: 4 – 147).	ratunkowa. <u>Kryteria wykluczenia:</u> <ul style="list-style-type: none"> • poważne choroby współistniejące, • pacjenci HIV-seropozytywni, • poziom bilirubiny > 25,65 µmol/l, • frakcja wyrzutowa serca poniżej 50%, • testy czynnościowe płuc i zdolność dyfuzyjna płuc poniżej 50% wartości przewidywanej. <u>Liczba pacjentów:</u> 30: <ul style="list-style-type: none"> • pierwsza linia leczenia: 10, • postać nawrotowa: 9, • postać chemowrażliwa: 2, • postać oporna na leczenie: 9. Mediana wieku pacjentów: 70 lat (zakres: 38 – 82).	(PFS).
Lamm 2013 <u>Źródło finansowania:</u> brak danych	<u>Typ badania:</u> seria przypadków <u>Interwencja:</u> R-ADOx (rytuksymab 375 mg/m ² pierwszego dnia cyklu, Ara-C 1000 mg/m ² w dwóch dawkach z 12 godz. przerwą drugiego dnia cyklu, oksaliplatyna 130 mg/m ² w ponad 2 godz. wlewie trzeciego dnia cyklu; deksametazon doustnie 40 mg w dniach 1. – 4.; cykl powtarzany co 3 tyg.) Ilość cykli: mediana 6 <u>Komparator:</u> brak <u>Okres obserwacji:</u> mediana 14,7 mies. (zakres: 2,3 – 79,7)	<u>Kryteria włączenia:</u> <ul style="list-style-type: none"> • pacjenci z nawrotem chłoniaka z komórek płaszczka (MCL) niekwalifikujący się do przeszczepienia komórek macierzystych, • terapia R-ADOx. <u>Kryteria wykluczenia:</u> brak danych <u>Liczba pacjentów:</u> 12 Mediana wieku pacjentów: 69 lat (zakres: 57 – 87).	<ul style="list-style-type: none"> • współczynnik odpowiedzi na leczenie, • przeżycie bez progresji (PFS), • tolerancja.

OR – ang. *overall response/remission* – odpowiedź całkowita; OS – ang. *overall survival* – przeżycie całkowite; PFS – ang. *progression free survival* – przeżycie bez progresji; PR – ang. *partial response* – odpowiedź częściowa

*Ze względu na niespójności w interpretacji tego punktu końcowego w publikacji Obrador-Hevia 2016, wyniki dla tego parametru nie zostały uwzględnione w analizie.

Ocena skuteczności

Przeżycie całkowite i przeżycie bez progresji

Przeżycie całkowite i przeżycie bez progresji było oceniane w każdym z włączonych badań. W badaniu Lamm 2013 mediana OS nie została osiągnięta, natomiast w badaniu Obrador-Hevia 2016 mediana OS nie została osiągnięta w przypadku subpopulacji pacjentów stosujących GemOx-R jako terapię pierwszej linii. Szczegółowe wyniki przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 28. Wyniki oceny OS i PFS pacjentów z chłoniakiem z komórek płaszczka stosujących schematy chemioterapii zawierające oksaliplatynę

Punkt końcowy	Badanie	Schemat terapii	Okres obserwacji [mies.] – mediana	Populacja	N	Odsetek pacjentów / mediana (zakres) [mies.]
OS	Rodríguez 2007	GEMOX-R	12	ogółem	14	58% / 14,4 (b.d.)
	Obrador-Hevia 2016		24		30	b.d. / 37 (7 – 67)
					terapia ratunkowa	20
PFS	Rodríguez 2007	GEMOX-R	12	ogółem	14	45% / b.d.
	Obrador Hevia 2016		24		30	b.d. / 28 (18 – 37)

Punkt końcowy	Badanie	Schemat terapii	Okres obserwacji [mies.] – mediana	Populacja	N	Odsetek pacjentów / mediana (zakres) [mies.]
				terapia pierwszej linii	10	b.d. / 66 (b.d.)
				terapia ratunkowa	20	b.d. / 22 (7 – 36)
	Lamm 2013	R-ADOx	14,7	ogółem	12	b.d. / 9,3 (b.d.)

W badaniu eksperymentalnym Rodríguez 2007 dla 12 mies. obserwacji uzyskano OS dla 58% włączonych pacjentów. Mediana długości przeżycia wyniosła 14,4 mies. W przypadku badania obserwacyjnego Obrador-Hevia 2016, mediana OS dla 24 mies. obserwacji wyniosła 37 mies. dla populacji ogólnej, natomiast w subpopulacji pacjentów stosujących schemat GEMOX-R jako terapię ratunkową mediana OS była niższa i osiągnęła 20 mies. Fakt, że w przypadku populacji ogólnej mediana OS jest dłuższa niż mediana okresu obserwacji wzbudza wątpliwości analityków Agencji co do wiarygodności uzyskanych wyników. Dla 12 mies. obserwacji w badaniu Rodríguez 2007 PFS osiągnięto w przypadku 45% pacjentów. W badaniu Obrador Hevia 2016 mediana PFS w populacji ogólnej badania wyniosła 28 mies., natomiast w podgrupach pacjentów stosujących schemat zawierający oksaliplatynę w pierwszej linii lub jako terapię ratunkową uzyskano odpowiednio medianę PFS na poziomie 66 i 22 mies. Analiza serii przypadków z publikacji Lamm 2013 wykazała, że pacjenci stosujący schemat R-ADOx przy medianie okresu obserwacji wynoszącej 14,7 mies. osiągnęli medianę PFS równą 9,3 mies.

Ponadto, w publikacji Rodríguez 2007 podano, że do końca raportowanego okresu obserwacji z powodu progresji choroby zmarło 7 pacjentów (50%), odnotowano również jeden zgon (7%) spowodowany komplikacjami po przeprowadzonym po leczeniu schematem GEMOX-R przeszczepieniem allogenicznym. W publikacji Lamm 2013 podano informację o 3 zgonach (25,0%).

Pozostałe punkty końcowe

We włączonych badaniach oceniano ponadto: częstość osiągnięcia odpowiedzi całkowitej, odpowiedzi częściowej, progresji choroby, współczynnik nawrotów. Wyniki przedstawiono poniżej.

Tabela 29. Wyniki pozostałych punktów końcowych dla oceny skuteczności schematów zawierających oksaliplatynę w leczeniu pacjentów z chłoniakiem z komórek płaszczka

Punkt końcowy	Badanie	Schemat terapii	Okres obs. [mies.] – mediana	Populacja	n	N	%
Odpowiedź całkowita – CR	Rodríguez 2007	GEMOX-R	11	ogółem	9	14	64,3*
					18	30	60,0*
	Obrador-Hevia 2016	GEMOX-R	24	terapia pierwszej linii	6	10	60,0*
				terapia ratunkowa	12	20	60,0*
Lamm 2013	R-ADOx	14,7	ogółem	4	12	33,3*	
Odpowiedź częściowa – PR	Rodríguez 2007	GEMOX-R		11	ogółem	3	14
							7
	Obrador-Hevia 2016	GEMOX-R	24	terapia pierwszej linii	2	10	20,0*
				terapia ratunkowa	5	20	25,0*
Lamm 2013	R-ADOx	14,7	ogółem	5	12	41,7*	
Oporność	Obrador-Hevia 2016	GEMOX-R		24	ogółem	5	30
			terapia pierwszej linii			2	10
			terapia ratunkowa		3	20	15,0*
Progresja choroby	Lamm 2013	R-ADOx	14,7	ogółem	3	12	25,0*

*Obliczenia analityków Agencji

W przypadku schematu GEMOX-R odpowiedź całkowitą uzyskało od 60,0 do 64,3% pacjentów uczestniczących w badaniach włączonych do przeglądu. Odpowiedź częściowa zaś wystąpiła u 20,0 – 25,0%

leczonych. W badaniu Lamm 2013 u 33,3% pacjentów stosujących R-ADOx odnotowano wystąpienie odpowiedzi całkowitej, natomiast odpowiedź częściowa dotyczyła 41,7% chorych. Progresję choroby stwierdzono u 25,0% pacjentów w tym badaniu. W badaniu obserwacyjnym Obrador-Hevia 2016 oporność na leczenie dotyczyła od 15,0% w przypadku leczonych schemat GEMOX-R w miejsce terapii ratunkowej do 20,0% wśród pacjentów stosujących GEMOX-R w pierwszej linii.

Ocena bezpieczeństwa

Ocena bezpieczeństwa została przeprowadzona w badaniu Rodríguez 2007 oraz w serii przypadków Lamm 2013. W poniższej tabeli przedstawiono reakcje 3. i 4. stopnia.

Tabela 30. Ocena bezpieczeństwa stosowania schematów zawierających oksaliplatynę u pacjentów z chłoniakiem z komórek płaszczą

Reakcja	Badanie	Schemat terapii	Okres obserwacji [mies.] – mediana	N	N	%
Neutropenia	Rodríguez 2007	GEMOX-R	11	2	14	14,3
Trombocytopenia				5		35,7
	Lamm 2013	R-ADOx	14,7	4	12	33,0
Anemia	Rodríguez 2007	GEMOX-R	11	0	14	0,0
	Lamm 2013	R-ADOx	14,7	2*	12	17,0

*Obliczenia analityków Agencji

Najczęściej raportowaną reakcją niepożądaną we włączonych badaniach była trombocytopenia, którą odnotowano u ponad 30% pacjentów w obydwu badaniach.

7.2.5. Pozawęzłowy chłoniak z komórek T/NK typu nosowego i inne z komórek T

Do oceny skuteczności i bezpieczeństwa oksaliplatyny w terapii nawrotowego pozawęzłowego chłoniaka z komórek T/NK typu nosowego włączono jedno badanie retrospektywne dotyczące pozawęzłowego chłoniaka z komórek T/NK – Wang 2016 oraz 1 badanie dodatkowe wskazane przez Konsultanta Krajowego, które nie spełniało kryteriów włączenia do przeglądów, gdyż dotyczyło 1 linii leczenia – Bi 2015. W zakresie wskazania inne chłoniaki z komórek T odnaleziono 1 prospektywne badanie Yao 2013 dotyczące węzłowego chłoniaka z obwodowych limfocytów T (PTCL), chłoniaka z dużych komórek anaplastycznych (ALCL) i chłoniaka zkomórek T angioimmunoblastyczny (AITL).

Charakterystyka badań

Tabela 31. Charakterystyka badań przeprowadzonych w populacji z pozawęzłowym chłoniakiem z komórek T/NK typu nosowego i innych z komórek T włączonych do analizy

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe (wybrane)
Pozawęzłowy chłoniak z komórek T/NK typu nosowego			
Wang 2016 <u>Źródło finansowania:</u> <i>National Natural Science Foundation of China, grant number 30471976 i 81272620; Science and technology projects of Guangdong Province, grant number 2010B031600233 i 2010A090200019</i> Autorzy zgłosili	<u>Typ badania:</u> badanie retrospektywne <u>Interwencja:</u> P-gemox – schemat składający się z: gemcytabiny (1250 mg/m ²), oksaliplatyny (85 mg/m ²) podawanych dożylnie i pegaspargazy (2500 IU/m ²) podawanej domięśniowo 1 dnia, a następnie co 2 tygodnie. <u>Komparator:</u> brak <u>Okres obserwacji:</u> mediana okresu obserwacji – 28 miesięcy	<u>Kryteria włączenia:</u> <ul style="list-style-type: none"> ENKTL – pozawęzłowy chłoniak z komórek T/NK typu nosowego. <u>Kryteria wykluczenia:</u> <ul style="list-style-type: none"> brak informacji. <u>Liczba pacjentów włączonych do badania:</u> 35 (19 pacjentów z nowo zdiagnozowaną chorobą i 16 pacjentów z opornym nawrotowym ENKTL) Mediana wieku pacjentów – 38 lat (zakres: 16 – 65) <u>Przyczyny utraty pacjentów z badania:</u> utracono 4 pacjentów z powodu progresji choroby.	<ul style="list-style-type: none"> Całkowity odsetek odpowiedzi (ORR), odpowiedź częściowa (PR), odpowiedź całkowita (CR), odsetek pacjentów ze stabilną chorobą (SD) progresja choroby (PD) przeżycie, przeżycie bez progresji choroby (PFS), toksyczność.

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe (wybrane)
<i>brak konfliktu interesów</i>			
Badanie włączone dodatkowo			
<p>Bi 2015</p> <p><u>Źródło finansowania:</u></p> <p>National Natural Science Foundation of China</p> <p>Autorzy zgłosili brak potencjalnych źródeł konfliktu interesów</p>	<p><u>Typ badania:</u> retrospektywne z grupą kontrolną</p> <p><u>Interwencje:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • PGEMOX/GELOX – 16 • CHOP – 18 • EPOCH – 13 • GAD-M – 5 • Różne schematy - 8 <p>Ponadto u części pacjentów stosowano wyłącznie radioterapię (3 pacjentów), radioterapię w połączeniu z chemioterapią stosowało 30 pacjentów, natomiast samą chemioterapię prowadzono u 30 pacjentów.</p> <p><u>Mediana okresu follow-up</u> – 37,1 mies. (zakres: 13,3 – 95,6 mies.)</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Pacjenci z nowo zdiagnozowanym pozawęzłowym chłoniakiem z komórek T/NK typu nosowego w wieku > 60 lat. <p><u>Liczba pacjentów włączonych do badania:</u> 63</p> <ul style="list-style-type: none"> • Średni wiek pacjentów wynosił 65 lat (zakres: 61 – 80 lat) 	<ul style="list-style-type: none"> • Całkowity odsetek odpowiedzi (ORR), • odpowiedź częściowa (PR), • odpowiedź całkowita (CR), • progresja choroby (PD), • toksyczność.
Inne chłoniaki z komórek T			
<p>Yao 2013</p> <p><u>Źródło finansowania:</u></p> <p>Grant naukowy z Health Bureau of Shanghai (grant no. 2010101) i</p> <p>Shanghai Committee of Science and Technology (grant no. 12ZR1416800)</p> <p>Autorzy zgłosili potencjalne źródła konfliktu interesów</p>	<p><u>Typ badania:</u> niekontrolowane badanie II fazy, pilotażowe</p> <p><u>Interwencja:</u> GemOD – schemat składający się z: gemcytabiny (1000 mg/m² 1 dnia), oksaliplatyny (100 mg/m² i deksametazonu (20 mg/ dzień od 1 do 4 dnia); leki były podawane co 3 tygodnie.</p> <p>Pacjenci przyjmowali do sześciu cykli GemOD, chyba że doszło do progresji choroby (mediana cykli leczenia w badaniu 4 (zakres: 3-6).</p> <p><u>Komparator:</u> brak</p> <p>Liczba wcześniejszych chemioterapii – mediana -2 (zakres 1-5)</p> <p><u>Okres obserwacji:</u> mediana okresu obserwacji –18 miesięcy (zakres 3 - 30 mies.)</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • wiek ≥60 r.ż., • pacjenci z rozpoznaniem na podstawie kryteriów WHO: węzłowy chłoniak z obwodowych limfocytów T (PTCL), chłoniak z dużych komórek anaplastycznych (ALCL), chłoniak z komórek T angioimmunoblastyczny (AITL), • obecność choroby nawrotowej (definiowanej jako progresja choroby po uzyskaniu całkowitej odpowiedzi trwającej ≥ 3 mies.) lub obecność choroby odpornej (definiowanej jako progresja choroby podczas stosowania ostatniej linii chemioterapii lub wystąpienie tylko przejściowej odpowiedzi tj. uzyskanie całkowitej lub częściowej odpowiedzi trwającej < 3 mies. po leczeniu), • pacjenci nie kwalifikujący się do chemioterapii wysokodawkowej, • klirens kreatyniny > 60 ml/ min., • poziom transaminazy – niższy niż 3 krotność górnej granicy normy, • poziom bilirubiny < 2 mg/mL, • frakcja wyrzutowa lewej komory > 0,45, • wyn k w skali ECOG ≤ 3, • całkowita liczba neutrofilii ≥ 1000/ μL, • poziom hemoglobiny ≥10 g/ dL; • liczba płytek krwi ≥ 100 000/ μL, • negatywny wynik testu na obecność wirusa HIV, • brak aktywnych infekcji. <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • brak informacji. 	<p>Pierwszorzędowy punkt końcowy</p> <ul style="list-style-type: none"> • Odpowiedź całkowita. <p>Drugorzędowe punkty końcowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> • przeżycie całkowite (OS) • przeżycie bez zdarzeń (EFS), • całkowity odsetek odpowiedzi (ORR), • odpowiedź częściowa (PR), • odsetek pacjentów ze stabilną chorobą (SD), • progresja choroby (PD). <p>Bezpieczeństwo.</p>

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe (wybrane)
		<p><u>Liczba pacjentów włączonych do badania:</u> 31</p> <p>Pacjenci włączeni do analizy: 24 (11 pacjentów z chorobą nawrotową i 13 pacjentów z opornym PTCL).</p> <p>Wśród pacjentów u 18 stwierdzono PTCL, u 7 ALCL, natomiast u 6 AITL.</p> <p>Mediana wieku pacjentów – 66 lat (zakres: 60 – 45)</p> <p><u>Przyczyny utraty pacjentów z badania:</u> utracono 8 pacjentów: 2 pacjentów wycofało zgodę, 5 zrezygnowało z leczenia po 1 cyklu leczenia (nie wskazano przyczyny).</p>	

PTCL - węzłowy chłoniak z obwodowych limfocytów T, ALCL - chłoniak z dużych komórek anaplastycznych, AITL - chłoniak z komórek T angioimmunoblastyczny

Pozawęzłowy chłoniak z komórek T/NK typu nosowego

Skuteczność kliniczna na podstawie Wang 2016

Przeżycie całkowite i PFS

Wyniki dotyczące przeżycia całkowitego i PFS u pacjentów stosujących schemat P-GEMOX przedstawiono w badaniu dla całej grupy pacjentów leczonych zarówno nowo zdiagnozowanych, jak i pacjentów z nawrotowym i opornym chłoniakiem.

Po 28 miesiącach (mediana okresu obserwacji) odsetek przeżyć bez progresji choroby w 1., 2. i 3. roku wynosił odpowiednio: 45%, 38,6% i 38,6%, natomiast przeżycie całkowite: 76,8%, 64,7% i 64,7%. Podczas okresu follow-up 11 pacjentów zmarło z powodu progresji choroby.

Odpowiedź na leczenie

Całkowity odsetek odpowiedzi wśród pacjentów z nawrotowym/ opornym ENKTL wyniósł 81,3%, przy czym odsetek pacjentów, u których wystąpiła odpowiedź całkowita na leczenie wyniósł 62,5%.

Tabela 32. Ocena parametrów dotyczących skuteczności P-GEMOX w populacji pacjentów z nawrotowym/opornym ENKTL na podstawie Wang 2016

Punkt końcowy	PGEMOX N = 16	
	n	(%)
CR	10	62,5
PR	3	18,8
SD	0	0
PD	3	18,8
ORR	13	81,3

*PGEMOX: gemcytabina, oksaliplatyna, pegaspargaza; CR – odpowiedź całkowita, PR – odpowiedź częściowa, PD – progresja choroby, SD – stabilna choroba, ORR – całkowity odsetek odpowiedzi

Ocena bezpieczeństwa

W badaniu ocenę bezpieczeństwa przeprowadzono łącznie zarówno dla pacjentów z nowo postawionym rozpoznaniem, jak i pacjentów z chłoniakiem nawrotowym/opornym. W poniższej tabeli przedstawiono zdarzenia niepożądane 3. – 4. stopnia, które wystąpiły u co najmniej 5% pacjentów. Do najczęstszych zdarzeń niepożądanych odnotowywanych w badaniu należały: leukopenia, neutropenia i trombocytopenia.

Tabela 33. Wyniki analizy bezpieczeństwa stosowania oksaliplatyny w schemacie P-GEMOX – zdarzenia niepożądane 3-4 stopnia

Zdarzenie niepożądane	n/N	%
Toksyczność hematologiczna		

Zdarzenie niepożądane	n/N	%
Leukopenia	14/35	40,0
Neutropenia		
Anemia	9/35	25,7
Trombocytopenia	11/35	31,4
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe		
Mdłości/ wymioty/ biegunka	2/35	5,7
Zaburzenia wątroby		
Zwiększony poziom transaminaz	4/35	11,4
Hiperbilirubinemia	2/35	5,7
Inne		
Hipertriglicerydemia	7/35	20,0

Skuteczność kliniczna na podstawie dodatkowego badania Bi 2015

Przeżycie całkowite

W badaniu Bi 2015 oceniano przeżycie całkowite pacjentów w zależności od stosowanej chemioterapii. Schematy PGEMOX/ GELOX wpływały na istotną statystycznie poprawę rokowania u wszystkich pacjentów w porównaniu z innymi schematami chemioterapii (5 letni OS 75,0 vs. 16,7%, $p=0,002$). Istotną statystycznie różnicę na korzyść interwencji zawierających oksaliplatynę uzyskano dla pacjentów w stopniu I-II choroby (według Ann-Arbor) (5 letni OS 78,6 vs 23,9%, $p=0,010$). Nie uzyskano istotnych statystycznie różnic dla ww. porównania w populacji pacjentów w III-IV stopniu zaawansowania choroby (mediana OS 1,9 vs. 3,9 mies., $p=0,231$).

PFS

W badaniu Bi 2015 pacjenci, u których stosowano PGEMOX/ GELOX charakteryzowali się dłuższym przeżyciem wolnym od progresji choroby w 5 letnim okresie niż pacjenci, którzy stosowali inne schematy chemioterapii (CHOP, EPOCH, GAD-M) (54,0 vs 14,5%, $p=0,003$). Podobne wyniki uzyskano dla pacjentów w I-II stopniu zaawansowania choroby (5 letni PFS 55,9 vs. 20,8%, $p<0,02$). Jedynie u pacjentów w III-IV stadium choroby nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy terapiami (mediana PFS 1,9 vs. 140 mies., $p = 0,153$).

9 pacjentów z grupy otrzymującej PGEMOX/ GELOX w I-II stopniu zaawansowania choroby zostało poddanych radioterapii. W okresie wynoszącym 25,3 mies. (mediana follow-up) żaden z pacjentów nie zmarł, a 5 letni PFS wyniósł 85,7%. 16 pacjentów stosujących inne formy chemioterapii, w tym samym stanie klinicznym uzyskało gorsze wyniki (5 letni OS 37,5%, $p=0,022$; 5 letni PFS 37,5%, $p=0,038$).

Odpowiedź na leczenie

Szansa wystąpienia całkowitej i częściowej odpowiedzi na leczenie była IS wyższa u pacjentów stosujących PGEMOX/GELOX w porównaniu z pacjentami stosującymi inne schematy chemioterapii. Jednocześnie pacjenci stosujący analizowaną terapię IS rzadziej doświadczyli progresji choroby i obecności stabilnej choroby. Podobne wyniki uzyskali pacjenci w podgrupie z I-II stopniem zaawansowania choroby według skali Ann-Arbor. Nie zaobserwowano powyższych różnic w skuteczności terapii u pacjentów w wyższych stadiach zaawansowania choroby.

Tabela 34. Ocena parametrów dotyczących skuteczności w zależności od zastosowanej terapii w badaniu Bi 2015

Punkt końcowy	PGEMOX/GELOX		Komparator*		OR (95% CI)	P
	n (%)	N	n (%)	N		
Wszyscy pacjenci						
CR/PR	14 (87,5)	16	18 (40,9)	44	10,11 (2,04; 50,02)	0,005**
SD/PD	2 (12,5)	16	26 (59,1)	44	0,10 (0,02; 0,49)	
Pacjenci ze stopniem I-II choroby według skali Ann-Arbor						
CR/PR	13 (92,9)	14	16 (51,6)	31	12,19 (1,42; 104,89)	0,02***

Punkt końcowy	PGEMOX/GELOX		Komparator*		OR (95% CI)	p
SD/PD	1 (7,1)	14	15 (48,4)	31	0,08 (0,01; 0,71)	
Pacjenci ze stopniem III-IV choroby według skali Ann-Arbor						
CR/PR	1 (50,0)	2	2 (15,4)	13	5,5 (0,23; 128,97)	0,29****
SD/PD	1 (50,0)	2	11 (84,6)	13	0,18 (0,01; 4,26)	

*CHOP, EPOCH, GAD-M, inne schematy chemioterapii; CR – odpowiedź całkowita, PR – odpowiedź częściowa, PD – progresja choroby, SD – stabilna choroba

** wartość p dla porównania w badaniu oszacowano na 0,001

*** wartość p dla porównania w badaniu oszacowana na 0,008

**** wartość p dla porównania w badaniu oszacowano na 0,29

Bezpieczeństwo na podstawie dodatkowego badania Bi 2015

W poniższej tabeli przedstawiono zdarzenia niepożądane 3. – 4. stopnia, które wystąpiły w przypadku stosowania którejkolwiek z analizowanych terapii u co najmniej 5% pacjentów. Neutropenia 3. – 4. stopnia występowała istotnie statystycznie rzadziej w grupie przyjmującej PGEMOX/GELOX niż w innych grupach (25,0 vs. 61,1 – 76,9%, $p=0,032$). W zakresie pozostałych zdarzeń niepożądanych nie osiągnięto istotnych statystycznie różnic.

Tabela 35. Wyniki analizy bezpieczeństwa stosowania oksaliplatyny – zdarzenia niepożądane 3. – 4. stopnia

Zdarzenie niepożądane	PGEMOX/GELOX %	CHOP %	EPOCH %	Inne schematy chemioterapii %	p
Neutropenia	25,0	61,1	76,9	61,5	0,032
Anemia	12,5	22,2	30,8	23,1	0,695
Trombocytopenia	18,8	27,8	46,2	7,7	0,134
Mdłości/ wymioty	6,3	11,1	15,4	0,0	0,512
obniżenie poziomu fibrynogenu	12,5	5,6	15,4	7,7	0,801
Hipoalbuminemia	6,3	11,1	15,4	7,7	0,857
Wzrost poziomu aminotransferazy	0,0	5,6	15,4	0,0	0,213
Kardiotoksyczność	0,0	16,7	15,4	0,0	0,163

Inne chłoniaki z komórek T

Skuteczność kliniczna na podstawie badania Yao 2013

Przeżycie całkowite i EFS

W okresie follow-up (mediana 18 miesięcy) mediana OS i EFS pacjentów włączonych do badania, leczonych GemOD wyniosła odpowiednio 14 i 10 miesięcy.

Odpowiedź na leczenie

Całkowity odsetek odpowiedzi (ORR) wśród pacjentów stosujących GemOD po 3 cyklach wyniósł 38% (9 z 24 pacjentów). Całkowitą odpowiedź uzyskało 2 z 24 pacjentów, natomiast odpowiedź częściowa wystąpiła u 7 pacjentów. Ponadto autorzy badania wskazali, iż u 5 pacjentów doszło do stabilizacji choroby, natomiast u 10 wystąpiła progresja.

U 14 pacjentów, u których nie stwierdzono progresji choroby po 3 cyklach leczenia, kontynuowano leczenie. W tej grupie pacjentów 3 pacjentów zmarło po otrzymaniu 5 cykli leczenia. Całkowity odsetek odpowiedzi (ORR) na leczenie po 6 cyklach terapii wyniósł 25%.

Eksplozacyjna analiza przeprowadzona w podziale na rodzaj chłoniaka, wykazała, iż pacjenci z AITL uzyskali nieistotnie statystycznie lepszą odpowiedź na leczenie w porównaniu z pacjentami z PTCL-NOS i ALCL ($p=0,326$, $p=0,584$).

Tabela 36. Ocena parametrów dotyczących skuteczności GemOD w populacji pacjentów z nawrotowymi/opornymi chłoniakami z komórek T na podstawie badania Yao 2013

Punkt końcowy	Liczba pacjentów	Status choroby		Podział histologiczny		
	N	Nawrotowa n	Oporna N	PTCL-NOS	ALCL	AITL
Wszyscy pacjenci	24	11	13	11	6	7
Odpowiedź po 3 cyklach leczenia						
CR	2	2	0	1	0	1
PR	7	4	3	3	2	2
ORR	9	6	3	4	2	3
Odpowiedź po 6 cyklach leczenia						
CR	3	2	1	1	0	2
PR	3	2	1	1	1	1
ORR	6	4	2	2	1	3

CR – odpowiedź całkowita, PR – odpowiedź częściowa, ORR – całkowity odsetek odpowiedzi, PTCL-NOS – peripheral T-cell lymphoma, not otherwise specified; AITL – angioimmunoblastic T-cell lymphoma; ALCL – anaplastic large-cell lymphoma.

Ocena bezpieczeństwa

W badaniu ocenę bezpieczeństwa przeprowadzono łącznie dla pacjentów z chłoniakiem nawrotowym i opornym. W poniższej tabeli przedstawiono zdarzenia niepożądane 3. – 4. Stopnia, które wystąpiły podczas zastosowania łącznie 102 cykli leczenia. Do najczęstszych zdarzeń niepożądanych odnotowywanych w badaniu należały: neutropenia i trombocytopenia. Nie odnotowano zdarzeń niehematologicznych.

Tabela 37. Wyniki analizy bezpieczeństwa stosowania oksaliplatyny w schemacie GemOD – zdarzenia niepożądane 3-4 stopnia, które wystąpiły podczas 102 cykli leczenia

Zdarzenie niepożądane – 102 cykle leczenia	3 stopień (%)	4 stopień (%)
Toksyczność hematologiczna		
Anemia	12	4
Neutropenia	41	11
Trombocytopenia	18	15

7.2.6. Chłoniak Hodgkina

W ramach przeglądu odnaleziono jedno badanie eksperymentalne oceniające skuteczność i bezpieczeństwo schematu chemioterapii zawierającego oksaliplatynę w leczeniu chorych z chłoniakiem Hodgkina. Z uwagi na pilotażowy charakter badania, zdecydowano o włączeniu dodatkowo również badania obserwacyjnego.

Tabela 38. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu – chłoniak Hodgkina

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe (wybrane)
Sibon 2011 <u>Źródło finansowania:</u> brak informacji	<u>Typ badania:</u> eksperymentalne, jednoramiennie, jednoosrodkowe <u>Interwencja:</u> IVOx (ifosfamid 1500 mg/m ² wlew 1 godz., dni 1 – 3; mesna 1500 mg/m ² i.v., dni: 1 – 3 (1/3 dawki przed podaniem ifosfamidu i 2/3 dawki we wlewie 2 godz. w podaniu ambulatoryjnym lub 1/3 dawki we wlewie 30 min. powtarzanym przed, 4 godz. i 8 godz. po wlewie ifosfamidu w trakcie hospitalizacji); etopozyd 150 mg/m ² wlew 1 godz. dni: 1 – 3; oksaliplatyna 130 mg/m ² wlew 2 godz., dzień 1).	<u>Kryteria włączenia:</u> <ul style="list-style-type: none"> pacjenci z nawrotową lub oporną klasyczną postacią chłoniaka Hodgkina, pacjenci po chemioterapii schematami ABVD i EBVP. <u>Kryteria wykluczenia:</u> <ul style="list-style-type: none"> pacjenci z wielokrotnymi nawrotami w historii, pacjenci z nawrotem po stosowaniu schematu BACOPP, którym podawano DHAP, 	<ul style="list-style-type: none"> przeżycie całkowite (OS – ang. <i>overall survival</i>), przeżycie wolne od zdarzeń (EFS – ang. <i>event free survival</i>) – za zdarzenie przyjęto: progresję choroby, nawrót, zmianę leczenia lub zgon z dowolnej przyczyny, odsetek uzyskanych odpowiedzi (ORR), odpowiedź całkowita (CR – ang. <i>complete response</i>).

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe (wybrane)
	<p>Cykle powtarzane co 21 dni.</p> <p>Pacjenci z niekorzystnym i pośrednim stopniem ryzyka spełniali warunki przeprowadzenia odpowiednio terapii wysokodawkowej i autologicznego przeszczepienia komórek macierzystych podwójnego lub pojedynczego.**</p> <p>Dodatkowe środki: leki przeciwwymiotne – ondansetron i kortykosteroidy; G-CSF</p> <p>Ilość cykli: 2 – 6</p> <p><u>Komparator:</u> brak</p> <p><u>Okres obserwacji:</u> mediana 5 lat (zakres: 1,6 – 7)</p>	<ul style="list-style-type: none"> pacjenci zarażeni wirusem HIV. <p><u>Liczba pacjentów:</u> 34:</p> <ul style="list-style-type: none"> pacjenci z opornością: 7 (niekorzystny stopień ryzyka), pacjenci z nawrotem: 24* – niekorzystny stopień ryzyka – 10, pośredni stopień ryzyka* – 17. <p>Mediana wieku pacjentów: 33 lata (zakres: 18 – 61).</p> <p>80% pacjentów miało HL w postaci stwardnienia guzkowego.</p>	<p><i>complete response</i>),</p> <ul style="list-style-type: none"> trwała odpowiedź całkowita (CCR – ang. <i>continuous complete response</i>) niepotwierdzona odpowiedź całkowita (CRu – ang. <i>unconfirmed complete response</i>), odpowiedź częściowa (PR – ang. <i>partial response</i>), niewpóźnienie leczenia***, nawrót choroby, śmiertelność, toksyczność terapii
<p>Gutierrez 2014</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> brak informacji</p>	<p><u>Typ badania:</u> seria przypadków, 4 ośrodki hiszpańskie</p> <p><u>Interwencja:</u> GemOx: gemcytabina, oksaliplatyna</p> <p>Ilość cykli: mediana 4 cykle (zakres: 1 – 12)</p> <p><u>Komparator:</u> brak</p> <p><u>Okres obserwacji:</u> mediana 37 mies. (zakres 3 – 98)</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> pacjenci ze zdiagnozowanym chłoniakiem Hodgkina, u których wystąpił nawrót lub nie uzyskano odpowiedzi całkowitej po leczeniu indukcyjnym. <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> poważne choroby współistniejące, zakażenie wirusem HIV, poziom bilirubiny > 1,5 mg/dl, frakcja wyrzutowa serca poniżej 50%, klirens kreatyniny < 30 ml/min., wyniki testów czynnościowych płuc i zdolność dyfuzyjna płuc poniżej 50% wartości przewidywanej. <p><u>Liczba pacjentów:</u> 24</p>	<ul style="list-style-type: none"> przeżycie całkowite (OS – ang. <i>overall survival</i>), przeżycie bez progresji (PFS – ang. <i>progression free survival</i>) – czas do wystąpienia progresji lub nawrotu choroby, współczynnik odpowiedzi (ORR), odpowiedź całkowita (CR – ang. <i>complete response</i>), definiowana jako ustąpienie wszystkich klinicznych objawów chłoniaka na okres ≥ 4 tyg., odpowiedź częściowa (PR – ang. <i>partial response</i>), definiowana jako spadek > 50% sumy iloczynów dwóch najdłuższych średnic spośród zmian mierzalnych utrzymujący się ≥ 4 tyg. oraz redukcja zmian niemierzalnych $\geq 50\%$, progresja choroby, definiowana jako wzrost > 25% sumy średnicy mierzalnych zmian lub pojawienie się nowej zmiany, oporność na leczenie – brak PR i progresja choroby w ciągu 1 mies. terapii.

ABVD – adriamycyna (doksorubicyna), bleomycyna, winblastyna, dakarbazyna; BEACOPP – bleomycyna, etopozyd, adriamycyna (doksorubicyna), cyklofosfamid, winkrystyna, prokarbazyna, prednizon; DHAP – deksametazon, cytarabina, cisplatyna; EBVP – epirubicyna, bleomycyna, winblastyna, prednizon; G-CSF – ang. *granulocyte colony-stimulating factor* – czynnik stymulujący tworzenie kolonii granulocytów; HL – ang. *Hodgkin lymphoma* – chłoniak Hodgkina

*zgodnie z charakterystyką populacji oraz definicjami stopnia ryzyka podanymi w publikacji Sibon 2011: niekorzystny stopień ryzyka – pacjenci z pierwotnie oporną postacią choroby lub pacjenci, u których w momencie pierwszego nawrotu wystąpiły co najmniej dwa spośród następujących czynników: czas do wystąpienia nawrotu < 12 mies., stadium II lub IV choroby, nawrót w miejscu poddanym wcześniej leczeniu promieniowaniem; pośredni stopień ryzyka – pacjenci, u których w momencie nawrotu wystąpił jeden z powyższych czynników ryzyka.

**w publikacji Sibon 2011 nie podano szczegółowych informacji dotyczących postępowania terapeutycznego.

***Brak definicji punktu końcowego.

Ocena skuteczności

Przeżycie całkowite i przeżycie bez progresji

W badaniu Sibon 2011 nie osiągnięto mediany OS, jednak przedstawiono jaki odsetek osób pozostał przy życiu po okresie obserwacji objętym badaniem. W badaniu Sibon 2011 oceniano EFS – przeżycie wolne od zdarzeń,

które wg definicji podanej w publikacji do badania jest pojęciem szerszym niż PFS oceniany w badaniu Gutierrez 2014. Szczegółowe wyniki przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 39. Wyniki oceny OS, PFS i EFS pacjentów z chłoniakiem Hodgkina stosujących schematy chemioterapii zawierające oksaliplatynę

Punkt końcowy	Badanie	Schemat terapii	Okres obserwacji [mies.] – mediana	N	Odsetek pacjentów / mediana (zakres) [mies.]
OS	Sibon 2011	IVOX	60	34	74% / b.d.
	Gutierrez 2014	GemOx	37	24	b.d. / 26
PFS					b.d. / 14
EFS	Sibon 2011	IVOX	60	34	63% / b.d.

EFS – ang. *event free survival*; OS – ang. *overall survival*; PFS – ang. *progression free survival*

W badaniu Sibon 2011 OS dla 5 lat obserwacji wyniósł 74%, natomiast EFS – 63%. Wśród pacjentów opisanych w serii przypadków Gutierrez 2014 mediana OS wyniosła 26 mies., a dla oceny PFS uzyskano medianę 14 mies. Należy zauważyć, że mediana OS i PFS została osiągnięta, mimo że mediana okresu obserwacji pacjentów włączonych do tego badania jest niższa niż w przypadku Sibon 2011.

W badaniu Sibon 2011 odnotowano 8 zgonów (23,5%), z czego 4 dotyczyły pacjentów, u których wykonano również przeszczepienie komórek macierzystych. W publikacji Gutierrez 2014 opisano 15 zgonów (62,5%), z czego 4 nastąpiły w wyniku komplikacji po przeszczepieniu allogenicznym.

Pozostałe punkty końcowe

Do pozostałych punktów końcowych ocenianych we włączonych badaniach należą: odpowiedź całkowita, odpowiedź częściowa, nawrót lub progresja choroby. Ze względu na sposób prezentacji wyników badania Sibon 2011, przedstawiono wyniki dla trzech wyodrębnionych subpopulacji chorych i dwóch okresów leczenia. Z uwagi na nieprecyzyjny opis wyników w publikacji Gutierrez 2014 zdecydowano o przedstawieniu jedynie wyniku ORR. Z kolei niespójności w wynikach i brak definicji trwałej odpowiedzi całkowitej w badaniu Sibon 2011 spowodowały, że pominięto ten punkt końcowy w niniejszej analizie. Szczegółowe wyniki znajdują się w poniższej tabeli.

Tabela 40. Wyniki pozostałych punktów końcowych dla oceny skuteczności schematów zawierających oksaliplatynę w leczeniu pacjentów z chłoniakiem Hodgkina

Punkt końcowy	Badanie	Schemat terapii	Populacja	n	N	%**	
Wyniki po 2 cyklach IVOx							
ORR – współczynnik odpowiedzi	Sibon 2011	IVOX	ogółem	26	34	76,0	
Odpowiedź całkowita – CR*			ogółem	11	34	32,0	
			ch. oporna	1	7	14,3	
			ch. nawrotowa	niekorzystny p.r.	0	10	0,0
				pośredni p.r.	10	17	58,8
Odpowiedź częściowa – PR			ch. oporna	4	7	57,1	
			ch. nawrotowa	niekorzystny p.r.	6	10	60,0
				pośredni p.r.	5	17	29,4
Niepowodzenie leczenia			ch. oporna	2	7	28,6	
			ch. nawrotowa	niekorzystny p.r.	4	10	40,0
	pośredni p.r.	2		17	11,8		
Wyniki końcowe***							
ORR	Gutierrez 2014	GemOx	ogółem	17	24	71,0	
Odpowiedź całkowita – CR*	Sibon 2011	IVOX	ch. oporna	4	7	57,1	
			ch. nawrotowa	niekorzystny p.r.	7	10	70,0
				pośredni p.r.	14	17	82,4

Punkt końcowy	Badanie	Schemat terapii	Populacja	n	N	%**	
Nawrót po CR			ch. oporna	3	7	42,9	
			ch. nawrotowa	niekorzystny p.r.	4	10	40,0
				pośredni p.r.	1	17	14,3

Ch. oporna – subpopulacja pacjentów z chorobą oporną na leczenie, ch. nawrotowa – subpopulacja pacjentów z chorobą nawrotową, niekorzystny p.r. – subpopulacja pacjentów z niekorzystnym poziomem ryzyka; pośredni p.r. – subpopulacja pacjentów z pośrednim poziomem ryzyka

*W badaniu S bon 2011 – CR lub CRu

**Obliczenia analityków Agencji

***W przypadku badania Sibon 2011 są to wyniki uzyskane po zakończeniu leczenia.

Stosowanie schematów zawierających oksaliplatynę oraz przeszczepienie komórek macierzystych u niektórych pacjentów pozwoliło na uzyskanie odpowiedzi całkowitej od 57,1% do 82,4%, w zależności od wyodrębnionej podgrupy. W serii przypadków Gutierrez 2014 współczynnik uzyskania odpowiedzi wyniósł 71,0%. Nawrót po uzyskaniu odpowiedzi całkowitej odnotowano u od 14,3% do 42,9% pacjentów w badaniu Sibon 2011.

Ocena bezpieczeństwa

Ocenę bezpieczeństwa przeprowadzono w obydwu włączonych badaniach. W poniższej tabeli przedstawiono reakcje 3. i 4. stopnia.

Tabela 41. Ocena bezpieczeństwa schematów zawierających oksaliplatynę u pacjentów z chłoniakiem Hodgkina

Reakcja	Badanie	Schemat terapii	Okres obserwacji [mies.] – mediana	n	N	%*
Reakcje hematotoksyczne	Sibon 2011	IVOX	60	3	34	8,8
Neutropenia	Gutierrez 2014	GemOx	37	6	24	25,0
Trombocytopenia				8		33,3
Anemia				4		16,7

*Obliczenia własne analityków

Zarówno w badaniu Sibon 2011, jak i w serii przypadków Gutierrez 2014 raportowanymi reakcjami 3. i 4. stopnia były reakcje hematotoksyczne (8,8% w badaniu Sibon 2011), które w publikacji Gutierrez 2014 opisano jako neutropenia (25,0% pacjentów), trombocytopenia (33,3%) i anemia (16,7%).

7.2.7. Populacja z różnymi chłoniakami stanowiącymi przedmiot analizy

Charakterystyka badań

Do oceny skuteczności i bezpieczeństwa schematów chemioterapii zawierających oksaliplatynę w leczeniu łącznej populacji pacjentów cierpiących na chłoniaki stanowiące przedmiot niniejszej analizy włączono dwa badania niekontrolowane II fazy. W obadaniu Park 2011 stosowaną interwencją był schemat GIDOX (gemcytabina, ifosfamid, deksametazon, oksaliplatyna), a w badaniu Witzig 2017 schemat ROAD (rytuksymab, deksametazon, oksaliplatyna i cytarabina).

Tabela 42. Charakterystyka badań przeprowadzonych w populacji z chłoniakami stanowiącymi przedmiot niniejszej analizy włączonych do analizy

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe (wybrane)
Park 2011 <u>Źródło finansowania:</u> <i>Brak danych</i>	<u>Typ badania:</u> wieloośrodkowe, niekontrolowane badanie II fazy <u>Populacja:</u> oporny lub nawrotowy, agresywny B-komórkowy NHL (DLBCL i MCL) <u>Interwencja:</u> GIDOX (gemcytabina 1000 mg/m ² dzień 1. i 8., ifosfamid 2000 mg/m ² dzień 1., deksametazon 40 mg dni 1.-4., oksaliplatyna 130 mg/m ² dzień 2), cykle trwały 21	<u>Kryteria włączenia:</u> <ul style="list-style-type: none"> • histologicznie potwierdzony agresywny B-komórkowy NHL włączając rozlanego chłoniaka z dużych komórek B (DLBCL) lub chłoniaka z komórek płaszczą (MCL), u których poprzednie leczenie okazało się nieskuteczne, • wiek 75 lat lub mniej, • mierzalna choroba, • stopień 2 lub niższy w skali ECOG, 	Pierwszorzędowe: <ul style="list-style-type: none"> • całkowity odsetek odpowiedzi (ORR) po 3 cyklach leczenia zgodnie z Revised Response Criteria for Malignant Lymphoma. Drugorzędowe: <ul style="list-style-type: none"> • przeżycie bez progresji choroby (PFS), • bezpieczeństwo.

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe (wybrane)
	<p>dni. Planowane podanie 3 cykli. W przypadku uzyskania po 3 cyklach GIDOX CR lub PR pacjenci byli kwalifikowani do ASCT, podczas gdy pozostali pacjenci otrzymywali 3 dodatkowe cykle GIDOX.</p> <p><u>Komparator:</u> brak</p> <p><u>Okres obserwacji:</u> mediana 13,6 miesiąca</p>	<ul style="list-style-type: none"> odpowiednia funkcja szpiku kostnego, nerek i wątroby. <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> niestabilna choroba układowa lub inny dowolny nowotwór w ciągu 5 lat przed rozpoczęciem badania za wyjątkiem adekwatnie leczonego raka szyjki macicy <i>in situ</i> oraz raka skóry podstawonokomórkowego lub płaskokomórkowego, przebyty przeszczep komórek macierzystych. <p><u>Liczba pacjentów włączonych do badania:</u> 27, do analiz włączono 26 pacjentów</p> <p>Mediana wieku pacjentów wyniosła 54 lata (zakres 18-75).</p> <p>74% pacjentów miało chorobę nawrotową, a 26% chorobę oporną.</p> <p><u>Przyczyny utraty pacjentów z badania:</u> jeden pacjent wycofał zgodę na udział w badaniu w trakcie pierwszych 3 cykli GIDOX.</p>	
<p>Witzig 2017</p> <p><u>Źródło finansowania:</u></p> <p>Brak informacji</p> <p>Autorzy nie zgłosili informacji o konfliktach interesów</p>	<p><u>Typ badania:</u> niekontrolowane II fazy</p> <p><u>Interwencja:</u> ROAD – schemat składający się z: rytuksymabu (375 mg/m², 8, 15 i 22 dnia tylko w 1 cyklu), deksametazonu (40 mg po/iv w dniach 2-5), oksaliplatyny (130 mg/ m² 2 dnia) i cytarabiny (2000 mg/ m² iv w dwóch dawkach 2 i 3 dnia).</p> <p>Pacjenci przyjmowali również pegfilgrastim 4 dnia.</p> <p>Każdy cykl trwał 21 dni.</p> <p>Po 2 cyklach leczenia pacjenci mogli przejść przeszczepienie lub otrzymać dodatkowe cykle chemioterapii ROAD (do 4 dodatkowych cykli).</p> <p><u>Komparator:</u> brak</p> <p>Liczba przyjętych cykli leczenia 2 (zakres: 1-6)</p> <p><u>Okres obserwacji:</u> pacjenci, u których zastosowano inne leczenie takie jak przeszczepienie, czy dodatkowe cykle ROAD podlegali 5 letniej obserwacji od momentu rejestracji do badania do śmierci.</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> pacjenci z nawrotowymi CD20⁺ chłoniakami nie-Hodgkina (DLBCL, MCL, chłoniak po transformacji) z komórek B (agresywne), którzy nie odpowiedzieli lub doświadczyli nawrotu choroby po 1 linii leczenia, pacjenci z mierzalnymi objawami choroby (co najmniej jedna zmiana patologiczna $\geq 1,5 \times 1,5$ cm), poziom bilirubiny < 2 mg/mL, całkowita liczba neutrofilii $\geq 1500/\mu\text{L}$, liczba płytek krwi $\geq 75\ 000/\mu\text{L}$. <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> chłoniak centralnego układu nerwowego. <p><u>Liczba pacjentów włączonych do badania:</u> 45</p> <p>Wśród pacjentów włączonych do badania u 40 zdiagnozowano DLBCL, u 4 MCL, natomiast u 1 transformację*.</p> <p>Mediana wieku pacjentów – 69 lat (zakres: 23 – 77)</p> <p><u>Przyczyny utraty pacjentów z badania:</u> utracono 9 pacjentów z powodu zdarzeń niepożądanych, 8 pacjentów z powodu progresji choroby, 5 pacjentów z powodu wyboru alternatywnych terapii, 6 pacjentów z innych medycznych przyczyn, 1 pacjenta z powodu decyzji lekarza.</p>	<p>Pierwszorzędowe punkty końcowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> całkowity odsetek odpowiedzi (ORR) po 2 cyklach ROAD. odpowiedź częściowa (PR), odpowiedź całkowita (CR), <p>Drugorzędowe punkty końcowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> przeżycie całkowite (OS) przeżycie wolne od progresji choroby (PFS), Bezpieczeństwo.

NHL – chłoniak nieziarniczy (ang. *non-Hodgkin lymphoma*), ECOG - Eastern Cooperative Oncology Group, ASCT - autologiczny przeszczep komórek macierzystych (ang. *autologous stem cell transplantation*), ORR – całkowity odsetek odpowiedzi (ang. *overall response rate*), CR – całkowita odpowiedź (ang. *complete response*), PR – częściowa odpowiedź (ang. *partial response*), OS – całkowite przeżycie (ang. *overall survival*), PFS – przeżycie bez progresji choroby (ang. *progression-free survival*), ITT – grupy wyodrębnione zgodnie z zaplanowanym leczeniem (ang. *intention-to-treat*), DLBCL – chłoniak rozlany z dużych komórek B (ang. *diffuse large B-cell lymphoma*), MCL – chłoniak z komórek płaszczka (ang. *mantle cell lymphoma*)

*w badaniu nie podano definicji transformacji, stąd nie jest jasne czy pacjent ten spełnia kryteria włączenia do przeglądu

Poniżej przedstawiono szczegółowo populację włączoną do badań Park 2011 i Witzig 2017.

Tabela 43. Populacja w badaniach dotyczących leczenia schematami zawierającymi oksalipaltynę pacjentów cierpiących na chłoniaki stanowiące przedmiot analizy

Badanie	Populacja ogółem (N)	Typ chłoniaka (N)
Park 2011	oporny lub nawrotowy, agresywny B-komórkowy NHL (N=27)	DLBCL (N=24)
		MCL (N=3)
Witzig 2017	nawrotowy CD20+ B-komórkowy NHL (N=45)	DLBCL (N=40)
		MCL (N=4)
		Transformacja (N=1)

NHL – chłoniak nieziarniczny (ang. *non-Hodgkin lymphoma*), DLBCL – chłoniak rozlany z dużych komórek B (ang. *diffuse large B-cell lymphoma*), MCL – chłoniak z komórek płaszczka (ang. *mantle cell lymphoma*)

Ocena skuteczności

Przeżycie całkowite i PFS

W badaniu Witzig 2017 dokonano oceny 5 letniego przeżycia całkowitego i 5- letniego przeżycia bez progresji choroby.

Tabela 44. Wskaźniki 5–letniego całkowitego przeżycia i przeżycia bez progresji podczas terapii ROAD w badaniu Witzig 2017

Punkt końcowy	Badanie	Schemat leczenia	% (95%CI)	N
5-letnie przeżycie całkowite	Witzig 2017	ROAD	41,7 (29,5; 59,1)	45
5-letnie przeżycie bez progresji choroby		ROAD	32,8 (21,5; 50,9)	45

Wyniki badania Witzig 2017 wskazują, iż odsetek pacjentów, którzy przeżyli 5 lat od rozpoczęcia badania wyniósł prawie 42%, natomiast 5-letnie przeżycie bez progresji choroby wystąpiło u blisko 33% pacjentów.

Tabela 45. Mediana całkowitego przeżycia oraz przeżycia bez progresji choroby

Punkt końcowy	Badanie	Schemat leczenia	Mediana (miesiące)	N
Przeżycie całkowite	Witzig 2017	ROAD	26 (7,3; nie osiągnięto)	45
Przeżycie bez progresji choroby	Park 2011	GIDOX	6,2 (95%CI: 0,9; 11,5)	27
	Witzig 2017	ROAD	11 (95%CI: 6; 104)	45

Mediana OS w badaniu Witzig 2017 wyniosła 26 mies. natomiast mediana PFS wyniosła 6,2 mies. w badaniu Park 2011 i 11 mies. w badaniu Witzig 2017.

Pozostałe punkty końcowe

W badaniach Park 2011 i Witzig 2017 dokonano również oceny punktów końcowych dotyczących odpowiedzi na leczenie.

Tabela 46. Odpowiedź na leczenie schematami zawierającymi oksalipaltynę wśród pacjentów cierpiących na chłoniaki stanowiące przedmiot analizy

Badanie	Schemat leczenia	Liczba cykli terapii	Liczba pacjentów (%)					N	
			CR/CRu	PR	SD	ORR	PD		Brak danych
Park 2011	GIDOX	3 cykle	4 (15)	10 (37)	1 (4)	52	11 (41)	1 (4)	27
		6 cykli lub 3 cykle+HDC-ASCT	10 (37)	2 (7)	bd	44	bd	bd	27
Witzig 2017	ROAD	2 cykle	8 (18)	18 (40)	bd	58	bd	bd	45
		Dowolny moment oceny w trakcie terapii	12 (27)	20 (44)	bd	71	bd	bd	45

CR – całkowita odpowiedź (ang. *complete response*), CRu – całkowita odpowiedź niepotwierdzona (ang. *unconfirmed CR*), PR – częściowa odpowiedź (ang. *partial response*), SD – stabilna choroba (ang. *stable disease*), ORR – całkowity odsetek odpowiedzi (ang. *overall response rate*), PD – progresja choroby (ang. *progressive disease*), HDC-ASCT – chemioterapia wysokimi dawkami a następnie autologiczny przeszczep komórek macierzystych (ang. *high-dose chemotherapy followed by autologous stem cell transplantation*)

W badaniu Park 2011 po 3 cyklach terapii GIDOX odsetek odpowiedzi wyniósł 52%. Siedmiu pacjentów, którzy uzyskali odpowiedź na leczenie (CR lub PR) po 3 cyklach leczenia otrzymało HDC-ASCT, natomiast pozostali pacjenci otrzymali 3 dodatkowe cykle GIDOX. Po zakończeniu leczenia GIDOX ORR wyniósł 44%. W badaniu Witzig 2017 całkowity odsetek odpowiedzi po 2 cyklach leczenia wyniósł 58% i był zbliżony do efektów leczenia schematem GIDOX w badaniu Park 2011.

Ocena bezpieczeństwa

W poniższej tabeli przedstawiono dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania schematów GIDOX i ROAD w populacji mieszanej pacjentów z analizowanymi w niniejszym raporcie wskazaniami. W raporcie zamieszczono dane dotyczące zdarzeń niepożądanych 3. i 4. stopnia, zgonów związanych z leczeniem i przerwania leczenia z powodu działań niepożądanych leku.

Tabela 47. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych u pacjentów

Badanie	Schemat leczenia	Zdarzenie niepożądane	Liczba podanych cykli	n	N	%
Park 2011	GIDOX	Zgony związane z leczeniem	nd	0	27	0
		Przerwanie leczenia z powodu działań niepożądanych leku	nd	3	27	11
		Neutropenia ≥ 3 stopnia	88	43	27	49
		Trombocytopenia ≥ 3 stopnia	88	26	27	30
		Anemia ≥ 3 stopnia	88	12	27	14
		Infekcje	88	4	27	15
		Biegunka	88	2	27	7
		Ból kości	88	2	27	7
		Zmniejszenie dawek leków o co najmniej 20% z powodu neutropenii lub trombocytopenii 4. Stopnia	nd	14	27	52
Witzig 2017	ROAD	Zgon z powodu zdarzeń niepożądanych	nd	1	45	2
		Zmniejszenia lub opóźnienie dawki leków	nd	7	45	16
		Zdarzenia hematologiczne 3. stopnia	bd	4	45	9
		Zdarzenia hematologiczne 4. stopnia	bd	37	45	60
		Anemia 3. Stopnia	bd	7	45	15,6
		Neutropenia 3. Stopnia	bd	5	45	11,1
		Trombocytopenia 3. Stopnia	bd	3	45	6,7
		Neutropenia 4. Stopnia	bd	14	45	31,1
		Trombocytopenia 4. Stopnia	bd	23	45	51,1
		Niehematologiczne zdarzenia niepożądane 3. Stopnia	bd	22	45	49
		Niehematologiczne zdarzenia niepożądane 4. Stopnia	bd	3	45	7
		Gorączka neutropeniczna ≥ 3 stopnia	bd	8	45	18
		Zmęczenie co najmniej 3. Stopnia	bd	7	45	16
		Odwodnienie 3. Stopnia	bd	5	45	11
		Nudności 3. Stopnia	bd	5	45	11
		Wymioty 3. Stopnia	bd	5	45	11
Biegunka 3. Stopnia	bd	4	45	9		

W badaniu Park 2011 nie doszło do żadnego zgonu związanego z leczeniem, natomiast w badaniu Witzig 2017 odnotowano 2 takie przypadki. U pacjentów w badaniach najczęściej dochodziło do zdarzeń hematologicznych. W badaniu Park 2011 najczęściej zgłaszano neutropenię i trombocytopenię ≥ 3 stopnia. W badaniu Witzig 2017 przede wszystkim zgłaszano zdarzenia hematologiczne 4. stopnia (również neutropenię i trombocytopenię). W badaniach raportowano również konieczność zmniejszenia lub opóźnienia podania dawek leku z uwagi na obecność zdarzeń niepożądanych.

7.2.8. Ograniczenia analizy klinicznej

Głównym ograniczeniem przeprowadzonej analizy klinicznej jest brak badań wysokiego poziomu wiarygodności oceniających skuteczność i bezpieczeństwo oksaliplatyny w omawianych wskazaniach. Analitycy Agencji nie odnaleźli przeglądów systematycznych randomizowanych badań klinicznych spełniających kryteria włączenia do niniejszego przeglądu. Dla żadnego ze wskazań nie zidentyfikowano również RCT. Najwyższy poziom odnalezionych badań reprezentowały niekontrolowane badania eksperymentalne, które odnaleziono w przypadku każdego ze wskazań poza pozawęzłowym chłoniakiem z komórek T/NK typu nosowego. Jednak należy zaznaczyć, że w większości były to badania jednoramienne II fazy lub pilotażowe, co w znacznym stopniu ogranicza ich jakość. Pozostałe badania włączone do przeglądu miały charakter obserwacyjny lub stanowiły serie przypadków. Dla wskazania chłoniak grudkowy – transformacja w DLBCL nie odnaleziono żadnych dowodów spełniających kryteria włączenia do niniejszego opracowania. Należy jednak zauważyć, że u części pacjentów włączanych do badań dotyczących wskazania DLBCL mogło dojść do transformacji chłoniaka grudkowego.

Ze względu na fakt, iż większość badań łączonych do analizy stanowiła badania jednoramienne nie było możliwości przeprowadzenia analizy porównawczej. Tylko jedno badanie włączone do analizy dodatkowej we wskazaniu pozawęzłowy chłoniak z komórek T/NK typu nosowego zawierało porównanie schematu zawierającego oksaliplatynę z innymi schematami leczenia.

Sposób prezentacji wyników w przypadku niektórych badań nie pozwalał na ich jednoznaczną interpretację. W większości badań nie zdefiniowano raportowanych punktów końcowych, np. parametrów odpowiedzi całkowitej (CR) i częściowej (PR), z kolei w przypadku tych publikacji, które szczegółowo określiły CR i PR, zidentyfikowano różnice w definicji, co utrudnia syntezę danych.

W większości przypadków we włączonych badaniach stosowano schematy zawierające oksaliplatynę, które nie są wskazywane przez wytyczne kliniczne. Jedynie w następujących wskazaniach zastosowane interwencje pokrywały się z rekomendowanymi: chłoniak rozlany z dużych komórek B (DLBCL) – 2 z 2 opisanych badań, przewlekła białaczka limfocytowa / chłoniak z małych limfocytów B – Zespół Richtera – 2 z 2 badań oraz pozawęzłowy chłoniak z komórek T/NK typu nosowego i inne z komórek T – część populacji w 1 z 3 badań.

Ponadto należy wskazać, że badania odnalezione dla większości wskazań dotyczyły małych populacji. Tylko w przypadku przewlekłej białaczki limfocytowej/ chłoniaka z małych limfocytów B – Zespołu Richtera oraz pozawęzłowego chłoniaka z komórek T/NK typu nosowego badania, których wyniki przedstawiono, zostały przeprowadzone w grupach pacjentów przekraczających 50 chorych.

7.2.9. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

Tixier 2016

Do analizy włączono dodatkowo obserwacyjne, retrospektywne badanie Tixier 2016, ukierunkowane na porównawczą ocenę profilu bezpieczeństwa schematów chemioterapii zawierających sole platyny: DHAP, DHAC, DHAOC (deksametazon, wysoka dawka cytarabiny i odpowiednio cisplatyna, karboplatyna lub oksaliplatyna) w populacji pacjentów z oporną lub nawrotową postacią choroby Hodgkina lub chłoniakiem niezrzedkowym. Głównym problemem rozpatrywanym przez autorów było występowanie niewydolności nerek. Do badania włączono 276 pacjentów, o średnim wieku wynoszącym 56 lat. Najwięcej chorych (29,3%) miało chłoniaka grudkowego, 23,6% chorowało na DLBCL. 60,9% pacjentów przyjmowało schemat zawierający cisplatynę, 10,5% chorych stosowało schemat z karboplatyną, natomiast terapię zawierającą cisplatynę przyjmowało 28,6%. Część pacjentów (80,1%) przyjmowała również rytuksymab. Mediana liczby cykli przypadających na pacjenta wyniosła 3 cykle, zaś mediana czasu między kolejnymi cyklami – 24 dni. Przedstawione poniżej wyniki dotyczą danych zebranych dla soli platyny stosowanej w pierwszej kolejności (u części pacjentów doszło do zamiany soli platyny na inną).

Niewydolność nerek stwierdzono u 50,0% chorych stosujących schematy zawierające cisplatynę, 20,7% pacjentów przyjmujących DHAC (karboplatyna) i 6,3% leczonych schematami z oksaliplatyną. Reakcje 3/4 stopnia dotyczyły tylko pacjentów leczonych cisplatyną (8,9%). Do najczęściej opisywanych reakcji należy toksyczność hematologiczna, w tym trombopenia, którą odnotowano u 62,5%, 72,4% i 39,2% pacjentów stosujących odpowiednio cisplatynę, karboplatynę i oksaliplatynę. Powyższe wyniki wskazują na lepszy profil bezpieczeństwa oksaliplatyny w porównaniu z innymi solami platyny. Należy jednak zwrócić uwagę na wysoki odsetek pacjentów zgłaszających neuropatię obwodową – 59,5% pacjentów w przypadku oksaliplatyny w porównaniu do cisplatyny (9,5%) i karboplatyny (0,0%), w tym 11/47 pacjentów leczonych oksaliplatyną miało objawy 3/4 stopnia. Ponadto u 50,6% chorych leczonych oksaliplatyną wystąpiła toksyczność związana

z układem trawiennym, jednak tylko 4 z 40 reakcji w grupie oksaliplatyny zostały zakwalifikowane jako 3/4 stopnia. Wśród pozostałych grup toksyczność związaną z układem trawiennym odnotowano u 44,6% chorych w grupie cisplatyny i 13,8% w grupie karboplatyny. Natomiast astenia i ototoksyczność występowały również rzadziej wśród pacjentów leczonych oksaliplatyną (odpowiednio 19,0% i 1,3%) względem innych grup (grupa cisplatyny – odpowiednio 22,6% i 11,3%, grupa karboplatyny – 20,7% i 3,4%).

Informacje o bezpieczeństwie na podstawie ChPL:

Analitycy Agencji dokonali przeglądu charakterystyk następujących produktów leczniczych: Oxaliplatinum Accord, Oxaliplatin-Ebewe, Oxaliplatin Kabi, Oxaliplatin Teva oraz Oksaliplatyna medac. Wśród przeciwwskazań do stosowania leków zawierających oksaliplatynę wymieniono zahamowanie czynności szpiku kostnego i obwodową neuropatię czuciową z zaburzeniem czynnościowym występujące przed pierwszym cyklem leczenia oraz ciężkie zaburzenia czynności nerek. Wskazano, że w badaniach nieklinicznych zaobserwowano działanie genotoksyczne leku, w związku z czym mężczyźni nie powinni planować prokreacji podczas i do 6 miesięcy po zakończeniu leczenia. Niewykluczone również, że oksaliplatyna wpływa na płodność w sposób nieodwracalny. Kobiety nie powinny zachodzić w ciążę podczas leczenia oksaliplatyną i powinny stosować skuteczną antykoncepcję.

Do działań niepożądanych występujących bardzo często wg ChPL produktów leczniczych zawierających oksaliplatynę należą: zakażenia, niedokrwistość, neutropenia, małopłytkowość, leukopenia, limfopenia, alergia/reakcje alergiczne, brak łaknienia, hipokaliemia, zaburzenia glikemii, zaburzenia natriemii, obwodowa neuropatia czuciowa, zaburzenia czucia, zaburzenia smaku, ból głowy, krwawienie z nosa, duszność, kaszel, nudności, biegunka, wymioty, zapalenie jamy ustnej/błon śluzowych, ból brzucha, zaparcie, zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych, zwiększenie stężenia bilirubiny we krwi, zaburzenia skóry, łysienie, ból pleców, uczucie zmęczenia, gorączka, osłabienie, ból, reakcja w miejscu wstrzyknięcia, dreszcze, zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej we krwi, zwiększenie aktywności dehydrogenazy mleczanowej we krwi, zwiększanie masy ciała.

Na stronach URPL, EMA i FDA nie zidentyfikowano dodatkowych informacji dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktów zawierających w składzie oksaliplatynę.

Baza WHO Uppsala Monitoring Centre

Analitycy Agencji przy pomocy wyszukiwarki VigiAccess odnaleźli 3 stycznia 2018 r. informacje o 56 551 zgłoszeniach dotyczących zdarzeń niepożądanych, które wystąpiły u pacjentów leczonych oksaliplatyną. Najwięcej reakcji – 20,2% dotyczyło zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania, w tym najczęściej zgłaszano gorączkę, dreszcze i astenię. Ponadto często raportowano reakcje skórne i tkanki podskórnej – 19,0% oraz zaburzenia układu nerwowego – 17,7%, z czego najwięcej zgłoszeń dotyczyło neuropatii obwodowej.

8. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców

8.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 21 grudnia 2017 r. obecnie refundowane są po 3 prezentacje 3 leków zawierających oksaliplatynę w ramach grupy limitowej 1031.0, *oxaliplatinum* i dostępne są dla pacjentów bezpłatnie.

Tabela 48. Refundacja produktów leczniczych oksaliplatynę

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Kod EAN	UCZ [zł]	CHB [zł]	WLF [zł]	PO	WDŚ [zł]
Oxaliplatin Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 5 mg/ml	1 fiol. po 10 ml	5909990798247	32,40	34,02	34,02	Bezpłatny	0,00
	1 fiol. po 20 ml	5909990798254	64,80	68,04	68,04		0,00
	1 fiol. po 40 ml	5909990827381	135,00	141,75	141,75		0,00
Oxaliplatin Teva, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 5 mg/ml	1 fiol. po 10 ml	5909990084852	37,80	39,69	39,69		0,00
	1 fiol. po 20 ml	5909990084869	70,20	73,71	73,71		0,00
	1 fiol. po 40 ml	5909990683291	139,32	146,29	146,29		0,00
Oxaliplatinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 5 mg/ml	1 fiol. a 10 ml	5909990796151	37,80	39,69	39,69		0,00
	1 fiol. a 20 ml	5909990796168	70,20	73,71	73,71		0,00
	1 fiol. a 40 ml	5909990827206	140,40	147,42	147,42		0,00

UCZ – urzędowa cena zbytu; CHB – cena hurtowa brutto; CD – cena detaliczna, WLF – wysokość limitu finansowania; PO – poziom odpłatności; WDŚ – wysokość dopłaty świadczeniobiorcy, nd – nie dotyczy

8.2. Analiza wpływu na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy

Ze względu na brak ustalonej DDD według WHO w oszacowaniach przyjęto dawki najczęściej podawane pacjentom w badaniach włączonych do analizy klinicznej.

Do obliczenia wydatków płatnika publicznego wykorzystano następujące dane:

- Wszyscy pacjenci przyjmują jednakową dawkę oksaliplatyny bez względu na wskazanie:
 - W wariantcie 1: 100 mg/m²/ d 1 x w cyklu
 - W wariantcie 2: 130 mg/m²/ d 1 x w cyklu
- Przeciętna powierzchnia ciała człowieka: 1,7 m²
- Liczebność populacji na podstawie opinii eksperta: 2694
- Liczba cykli:
 - W wariantcie minimalnym: 1 (najmniejsza liczba cykli w badaniach)

- W wariacie podstawowym: 4 (połowa maksymalnej liczby cykli planowanych we włączonych badaniach)
- W wariacie maksymalnym: 8 (maksymalna liczba cykli planowanych w badaniach)
- Średni ważony koszt za dawkę 100 i 130 mg/ m² oksaliplatyny obliczono na podstawie danych dotyczących cen leków zawierających tę substancję czynną z Obwieszczenia MZ z dnia 21 grudnia 2017 r. i danych sprzedażowych pochodzących z Komunikatu DGL za okres styczeń-wrzesień 2017. Średnia cena hurtowa brutto (równa wysokości limitu finansowania) za dawkę 100 mg/ m² wyniosła 71,69 PLN, natomiast za dawkę 130 mg/ m² 93,18 PLN.
- Leki będą dostępne dla pacjentów bezpłatnie.

Wyniki uproszczonej analizy wpływu na budżet z perspektywy płatnika publicznego wskazują, że w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o refundacji leków zawierających oksaliplatynę w analizowanych wskazaniach roczne wydatki płatnika wyniosą ok. 1,3 mln PLN przy przyjęciu podstawowych założeń dotyczących liczby cykli i dziennej dawki na poziomie 100 mg/m² i 1,71 mln PLN przy przyjęciu, iż dzienna dawka wynosi 130 mg/m².

Tabela 49. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania Agencji

Wariant	Koszt dla płatnika publicznego [mln zł]
Dawka 100 mg/m²	
Podstawowy	1,31
Minimalny	0,33
Maksymalny	2,63
Dawka 130 mg/m²	
Podstawowy	1,71
Minimalny	0,43
Maksymalny	3,41

Komentarz analityków Agencji

Powyższe oszacowania obarczone są znaczną niepewnością ze względu na fakt, iż założenia dotyczące liczebności populacji zostały oparte na opinii tylko jednego eksperta klinicznego.

9. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot zlecenia MZ

Na podstawie 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 2017 r., poz. 1844 z późn. zm.), w związku z art. 31n pkt 5 oraz art. 31s ust. 6 pkt 5 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r., o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2017 r., poz. 1938, z późn. zm.), pismem z dnia 29 listopada 2017 r. znak PLA.4604.957.2017.PP.1 (data wpływu do AOTMiT 5.12.2017) oraz pismem z dnia 7 grudnia 2017 r. znak: PLA.4604.957.2017.PP.2 (data wpływu do AOTMiT 7.12.2017 r.) Minister Zdrowia przekazał Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) zlecenie dotyczące oceny zasadności objęcia refundacją ze środków publicznych leków zawierających substancję czynną:

- oksaliplatyna (*oxaliplatinum*)

w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego, tj. we wskazaniach:

- chłoniak rozlany z dużych komórek B – DLBCL (ICD-10 C83, C85.7),
- chłoniak grudkowy – transformacja w DLBCL (ICD-10 C82, C83, C85.7),
- przewlekła białaczka limfocytowa/ chłoniak z małych limfocytów B – Zespół Richtera (ICD-10 C91, C83, C85.7),
- chłoniak z komórek płaszczka (ICD-10 C85.7),
- pozawęzłowy chłoniak z komórek T/NK typu nosowego i inne z komórek T (ICD-10 C84),
- chłoniak Hodgkina (ICD-10 C81).

Produkty lecznicze zawierające w składzie oksaliplatynę nie były przedmiotem oceny w Agencji w ww. wskazaniach.

Problem zdrowotny

Problem zdrowotnym niniejszego opracowania stanowią chłoniaki (ICD-10 C82-C84 i C.85.7) oraz przewlekła białaczka limfocytowa (C91.1). Chłoniaki oraz przewlekła białaczka limfocytowa należą do chorób limfoproliferacyjnych. Wśród chłoniaków wyróżnia się chłoniak Hodgkina i chłoniaki nieziarnicze (m.in.: chłoniak rozlany z dużych komórek B, chłoniak grudkowy, chłoniak z komórek płaszczka, chłoniaki z komórek T). Najczęściej występującą postacią chłoniaka spośród wszystkich nowotworów układu chłonnego (ok. 35%), w tym chłoniaków agresywnych (ok. 80%), stanowią chłoniaki rozlane z dużych komórek B (DLBCL). Według ostatnich danych Światowej Organizacji Zdrowia (WHO), co roku wzrasta o około 4-5% liczba zachorowań na chłoniaki, które stanowią 5.-6. przyczynę zgonów pośród wszystkich chorób nowotworowych. W Polsce szacuje się, że co roku zachorowuje około 6000 ludzi na chłoniaki nieziarnicze i około 1000 na ziarnicę złośliwą (chłoniaka Hodgkina).

Alternatywne technologie medyczne

Polskie i zagraniczne wytyczne kliniczne wskazują szereg schematów chemioterapii możliwych do zastosowania w ocenianych wskazaniach. Ponadto wśród opcji terapeutycznych wymienia się również autologiczne lub allogeniczne przeszczepienie komórek macierzystych wykonywane po chemioterapii i radioterapię, które nie zostały jednak wskazane przez eksperta Agencji, prof. Walewskiego. Należy jednak podkreślić, że wybór odpowiedniej interwencji jest rozpatrywany indywidualnie i zależy od szeregu czynników, w tym od wieku i wcześniejszej terapii pacjenta.

Analiza skuteczności

Do analizy klinicznej włączono:

- 2 niekontrolowane badanie II fazy dotyczące terapii DLBCL (Mounier 2013, Lopez 2008);
- 2 niekontrolowane badanie II fazy dotyczące terapii przewlekłej białaczki limfocytowej, która uległa transformacji do zespołu Richtera (Tsimeridou 2008, Tsimeridou 2013);
- 1 badanie eksperymentalne (Rodríguez 2007) oraz 1 badanie obserwacyjne (Obrador-Hevia 2016) i 1 serię przypadków (Lamm 2013) dotyczące terapii chłoniaka z komórek płaszczka ;
- 1 badanie retrospektywne (Wang 2016) i 1 badanie dodatkowe wskazane przez Konsultanta Krajowego (Bi 2015) dotyczące terapii nawrotowego pozawęzłowego chłoniaka z komórek T/NK typu nosowego,
- 1 niekontrolowane badanie II fazy dotyczące leczenia innych chłoniaków z komórek T (Yao 2013),

- 1 niekontrolowane badanie eksperymentalne dotyczące leczenia chłoniaka Hodgkina (Sibon 2011) i 1 serię przypadków (Gutierrez 2014) oraz
- 2 badania niekontrolowane II fazy dotyczące terapii łącznej populacji pacjentów cierpiących na chłoniaki stanowiące przedmiot niniejszej analizy (Park 2011, Witzig 2017).

Nie odnaleziono badań dotyczących terapii schematami zawierającymi oksaliplatynę pacjentów z chłoniakiem grudkowym transformującym do DLBCL.

Główne wyniki analizy skuteczności schematów zawierających oksaliplatynę w leczeniu chłoniaków stanowiących przedmiot niniejszej analizy zestawiono w tabeli poniżej.

Tabela 50. Podsumowanie wyników analizy klinicznej dotyczących skuteczności terapii

Wskazanie	Schemat leczenia	Badanie	OS	PFS	ORR (CR + PR)
DLBCL	R-GemOx	Mounier 2013	5-letnie 14% Mediana 11 mies.	5-letnie 13% Mediana 5 mies.	46%
		Lopez 2008	Roczne 41% Mediana 9,1 mies.	Roczne 29%	43%
CLL/SLL - zespół Richtera	OFAR	Tsimeridou 2008	bd	bd	46%
		Tsimeridou 2013	2-letnie 19,7% Mediana 6,6 mies.	bd	39%
MCL	R-GemOx	Rodríguez 2007	Roczne 58% Mediana 14,4 mies.	Roczne 45%	86%
		Obrador-Hevia 2016	Mediana 37 mies.	Mediana 28 mies.	83%
	R-ADOx	Lamm 2013	Mediana 20 mies.	Mediana 9,3 mies.	75%
Pozawęzłowy chłoniak z komórek T/NK typu nosowego	P-GemOx	Wang 2016	3-letnie 64,7%	3-letnie 38,6%	81,3%
	P-GemOx/GELOX	Bi 2015	5-letnie 75%	5-letnie 54%	87,5%
Inne chłoniaki z komórek T	GemOD	Yao 2013	Mediana 14 mies.	bd	25%
Chłoniak Hodgkina	IVOx	Sibon 2011	5-letnie 74% Mediana – nie osiągnięto dla mediany obserwacji 60 mies.	bd	76%
	GemOx	Gutierrez 2014	Mediana 26 mies.	Mediana 14 mies.	71%
Chłoniaki stanowiące przedmiot analizy	GIDOX	Park 2011	Mediana 6,2 mies.	bd	44%
	ROAD	Witzig 2017	5-letnie 41,7% Mediana 26 mies.	5-letnie 32,8% Mediana 11 mies.	58%

DLBCL - chłoniak rozlany z dużych komórek B (ang. *diffuse large B-cell lymphoma*); CLL – przewlekła białaczka limfocytowa (ang. *chronic lymphocytic leukemia*); SLL – chłoniak z małych limfocytów B (ang. *small lymphocytic lymphoma*); MCL – chłoniak z komórek płaszczka (ang. *mantle cell lymphoma*); ORR – całkowity odsetek odpowiedzi (ang. *overall response rate*); OS – całkowite przeżycie (ang. *overall survival*); PFS – przeżycie bez progresji choroby (ang. *progression-free survival*); bd – brak danych

R-GemOX - rytuksymab, gemcytamina, oksaliplatyna; OFAR – oksaliplatyna, fludarabina, cytarabina, rytuksymab; R-ADOx – (rytuksymab, cytarabina, deksametazon, oksaliplatyna); GELOX – (L-asparagina, gemcytabina, oksaliplatyna); GemOD – (gemcytabina, oksaliplatyna, deksametazon); IVOx – (ifosfamid, etopozyd, oksaliplatyna); GemOx – (gemcytabina, oksaliplatyna); GIDOX – (gemcytabina, ifosfamid, deksametazon, oksaliplatyna); ROAD – (rytuksymab, oksaliplatyna, arabinozyd cytozyny, deksametazon)

Do podstawowych ograniczeń analizy należy brak wysokiej jakości RCT i badań z grupą kontrolną z niższego poziomu dowodów naukowych, co uniemożliwiło przeprowadzenie analizy porównawczej. Należy również zaznaczyć, iż dowody naukowe w przypadku pozawęzłowego chłoniaka z komórek T/NK typu nosowego, innych chłoniaków z komórek T i chłoniaka Hodgkina dotyczą przede wszystkim nawrotowych postaci chorób.

Analiza bezpieczeństwa

W badaniach włączonych do analizy klinicznej najczęściej zgłaszanymi zdarzeniami niepożądanymi podczas terapii schematami zawierającymi oksaliplatynę były zdarzenia hematologiczne, w tym: anemia, neutropenia i trombocytopenia. Największą częstość występowania hematologicznych zdarzeń niepożądanych odnotowano w populacji pacjentów z DLBCL i CLL/SLL, która uległa transformacji do zespołu Richtera. Ze względu

na stosowanie w zakwalifikowanych badaniach oksaliplatyny w skojarzeniu z innymi lekami nie ma możliwości przeprowadzenia oceny bezpieczeństwa stosowania samej oksaliplatyny. Jednakże w badaniu Mounier 2013 dotyczącym DLBCL wskazano, że u kilku pacjentów należało wyłączyć oksaliplatynę z jednego lub kilku cykli terapii ze względu na istotną neurotoksyczność.

W dodatkowo włączonym do analizy bezpieczeństwa badaniu Tixier 2016, którego celem była ocena profilu bezpieczeństwa schematów chemioterapii zawierających sole platyny: DHAP, DHAC, DHAOC w populacji pacjentów z oporną lub nawrotową postacią choroby Hodgkina lub chłoniakiem nieziarniczym, niewydolność nerek występowała rzadziej u pacjentów stosujących schemat zawierający oksaliplatynę niż cisplatynę i karboplatynę (odpowiednio: 6,3%, 50,0%, 20,7%). Reakcje 3/4 stopnia dotyczyły tylko pacjentów leczonych cisplatyną (8,9%). Do najczęściej opisywanych reakcji należała toksyczność hematologiczna, w tym trombopenia, którą odnotowano u 62,5%, 72,4% i 39,2% pacjentów stosujących odpowiednio cisplatynę, karboplatynę i oksaliplatynę. Powyższe wyniki wskazują na lepszy profil bezpieczeństwa oksaliplatyny w porównaniu z innymi solami platyny. Należy jednak zwrócić uwagę na wysoki odsetek pacjentów zgłaszających neuropatię obwodową – 59,5% w przypadku oksaliplatyny w porównaniu do cisplatyny (9,5%) i karboplatyny (0,0%), w tym 11/47 pacjentów leczonych oksaliplatyną miało objawy 3/4 stopnia.

Rekomendacje kliniczne i refundacyjne

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 oksaliplatynę. W przypadku transformacji chłoniaka grudkowego żadne z wytycznych nie wskazywały na stosowanie oksaliplatyny, podobnie jak w przypadku chłoniaka z komórek płaszczka, przy którym jako opcję leczenia wskazywano przede wszystkim terapie oparte na rytuksymabie. W przypadku chłoniaka Hodgkina również nie wskazano na stosowanie oksaliplatyny, 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 oksaliplatyna w analizowanych wskazaniach.

Wydatki na finansowanie ocenianej technologii ze środków publicznych w Polsce

Oksaliplatyna jest aktualnie finansowana ze środków publicznych we wskazaniach obejmujących nowotwory układu pokarmowego. Refundowane są 3 produkty lecznicze każdy w 3 prezentacjach różniących się objętością.

Uproszczoną analizę wpływu na budżet (AWB) przeprowadzono zakładając, że pacjent przyjmuje dziennie 100 mg/m² lub 130 mg/m² oksaliplatyny. Oksaliplatynę przyjmuje się raz na cykl. Założono, że pacjent może stosować tylko jedną terapię zawierającą oksaliplatynę na rok. Zgodnie z opinią eksperta przyjęto, że liczba pacjentów którzy będą kwalifikowali się do terapii refundowaną oksaliplatyną w ramach analizowanych wskazań wyniesie 2694.

Dla wariantu pierwszego dotyczącego dawki 100 mg/m² najbardziej prawdopodobne wydatki NFZ na refundację oksaliplatyny w analizowanych wskazaniach przy założeniu, że pacjent przyjmuje średnio 4 cykle zawierające oksaliplatynę rocznie wyniosą 1,31 mln zł (minimalne przy założeniu 1 cyklu na rok – 0,33 mln zł, maksymalne przy założeniu 8 cykli na rok – 2,63 mln zł).

Dla wariantu drugiego AWB dotyczącego dawki 130 mg/m² najbardziej prawdopodobne wydatki NFZ na refundację oksaliplatyny w analizowanych wskazaniach przy założeniu, że pacjent przyjmuje średnio 4 cykle zawierające oksaliplatynę rocznie wyniosą 1,71 mln zł (minimalne przy założeniu 1 cyklu na rok – 0,43 mln zł, maksymalne przy założeniu 8 cykli na rok – 3,41 mln zł).

Powyższe oszacowania obarczone są znaczną niepewnością ze względu na fakt, iż założenie dotyczące liczebności populacji zostało oparte na opinii tylko jednego eksperta klinicznego.

Opinia ekspertów klinicznych

W toku prac nad niniejszym opracowaniem otrzymano 1 opinię eksperta klinicznego. Ekspert wyraził pozytywną opinię na temat możliwości stosowania analizowanej technologii we wnioskowanych wskazaniach, jednakże wskazał, iż leczenie schematami zawierającymi oksaliplatynę powinno być prowadzone w kolejnych liniach leczenia.

10. Źródła

Analiza kliniczna	
Bi 2015	X.-W. Bi, Radiotherapy and PGEMOX/GELOX regimen improved prognosis in elderly patients with early-stage extranodal NK/T-cell lymphoma, <i>Annals of Hematology</i> , 94 (2015) 1525-1533
Gutierrez 2014	Antonio Gutierrez, Jose Rodriguez, Jordi Martinez-Serra, Jordi Gines, Pilar Paredes, Florencia Garcia, Javier Vercher, Josep Balanzat, Raquel del Campo, Pilar Galan, Miguel Morey, Antonia Sampol, Andres Novo, Leyre Bento, Lucia Garcia, Joan Bargay, Joan Besalduch, Gemcitabine and oxaliplatin: an effective regimen in patients with refractory and relapsing Hodgkin lymphoma
Lamm 2013	W. Lamm, J. Drach, B. Kiesewetter, C. C. Zielinski, M. E. Mayerhofer, L. Mullauer, and M. Raderer, Rituximab, Ara-C, dexamethasone and Oxaliplatin (R-ADOX) is effective for treatment of elderly patients with relapsed Mantle cell lymphoma, <i>J. Cancer Res. Clin. Oncol.</i> , 139 (2013) 1771-1775.
Lopez 2008	A. Lopez, A. Gutierrez, A. Palacios, I. Blancas, M. Navarrete, M. Morey, A. Perello, J. Alarcon, J. Martinez, and J. Rodriguez, GEMOX-R regimen is a highly effective salvage regimen in patients with refractory/relapsing diffuse large-cell Lymphoma: a phase II study, <i>Eur. J. Haematol.</i> , 80 (2008) 127-132.
Mounier 2013	N. Mounier, Rituximab plus gemcitabine and Oxaliplatin in patients with refractory/relapsed diffuse large B-cell Lymphoma who are not candidates for high-dose therapy. A phase II Lymphoma study Association trial, <i>Haematologica</i> , 98 (2013) 1726-1731.
Obrador-Hevia 2016	A. Obrador -Hevia, Efficacy of the GemOx-R regimen leads to the identification of Oxaliplatin as a highly effective drug against Mantle Cell Lymphoma, <i>British Journal of Haematology</i> , 174 (2016) 899-910.
Park 2011	B.-B. Park, Salvage therapy with gemcitabine, ifosfamide, dexamethasone, and Oxaliplatin (GIDOX) for B-cell non-Hodgkin's Lymphoma: A consortium for improving survival of Lymphoma (CISL) trial, <i>Investigational New Drugs</i> , 29 (2011) 154-160.
Rodríguez 2007	J. Rodriguez, Rituximab, gemcitabine and Oxaliplatin: An effective regimen in patients with refractory and relapsing Mantle cell lymphoma, <i>Leukemia and Lymphoma</i> , 48 (2007) 2172-2178.
Sibon 2011	D. Sibon, M. Ertault, N. C. Al, B. C. de, P. Franchi, J. Briere, K. E. de, N. Beranger, C. Thieblemont, and P. Brice, Combined ifosfamide, etoposide and oxaliplatin chemotherapy, a low-toxicity regimen for first-relapsed or refractory Hodgkin lymphoma after ABVD/EBVP: a prospective monocentre study on 34 patients, <i>Br. J. Haematol.</i> , 153 (2011) 191-198.
Tixier 2016	F. Tixier, F. Ranchon, A. Iltis, N. Vantard, V. Schwiertz, E. Bachy, F. Bouafia-Sauvy, C. Sarkozy, J. F. Tournamille, E. Gyan, G. Salles, and C. Rioufol, Comparative toxicities of 3 platinum-containing chemotherapy regimens in relapsed/refractory lymphoma patients, <i>Hematol. Oncol.</i> , (2016)
Tsimeridou 2008	Phase I-II study of oxaliplatin, fludarabine, cytarabine, and rituximab combination therapy in patients with Richter's syndrome or fludarabine-refractory chronic lymphocytic leukemia, <i>J. Clin. Oncol.</i> , 26 (2008) 196-203
Tsimeridou 2013	Phase I-II clinical trial of oxaliplatin, fludarabine, cytarabine, and rituximab therapy in aggressive relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia or Richter syndrome, <i>Clinical Lymphoma, Myeloma and Leukemia</i> , 13 (2013) 568-574
Yao 2013	Yao, Y.y., Tang, Y., Zhu, Q., Zhuang, Y., Cheng, Y.m., Wang, L., and Zou, L.f. (2013): Gemcitabine, oxaliplatin and dexamethasone as salvage treatment for elderly patients with refractory and relapsed peripheral T-cell lymphoma. <i>Leukemia & Lymphoma</i> , 54:1194-1200
Wang 2016	Efficacy of combined gemcitabine, oxaliplatin and pegaspargase (P-gemox regimen) in patients with newly diagnosed advancedstage or relapsed/refractory extranodal NK/T-cell lymphoma
Witzig 2017	Long-term Follow-up of Chemoimmunotherapy with Rituximab, Oxaliplatin, Cytosine Arabinoside, Dexamethasone (ROAD) in Patients With Relapsed CD20+ B-Cell NonHodgkin Lymphoma: Results of a study of the Mayo Clinic Cancer Research Consortium (MCCRC) MC0485 now known as Academic and Community Cancer Research United (ACCRU)

Pozostałe publikacje

AOTM-OT-4350-7/2013	Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Zomikos (kwas zoledronowy) we wskazaniu: prewencja powłkań kostnych u pacjentów z zaawansowanym hormonoopornym rakiem gruczołu krokowego z przerzutami do kości, Analiza weryfikacyjna, 13.06.2013 r.
AOTM-OT-431-16/2014	Nelarabina we wskazaniu: Inne i nieokreślone chłoniaki z komórek T (C84.5) - Program leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej Raport ws. oceny świadczenia opieki zdrowotnej, 24.06.2014 r.
ChPL OT	Charakterystyka Produktu Leczniczego Oxaliplatinum Accord, 5 mg/ml, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 19.04.2012
ChPL OK	Charakterystyka Produktu Leczniczego Oxaliplatin Kabi, 5 mg/ml, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji 01.12.2016

ChPL OA	Charakterystyka Produktu Leczniczego Oxaliplatinum Accord Oxaliplatin Teva, 5 mg/ml, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji 02.05.2016.
Opinia RP nr 23/2014	Rekomendacja Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych nr 23/2014 z dnia 27 stycznia 2014 r w sprawie usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych świadczenia opieki zdrowotnej obejmującego podanie oksaliplatyny w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodu ICD-10: C83.9 – chłoniak nieziarniczy rozlany nieokreślony, C85.9 – chłoniak nieziarniczy nieokreślony, realizowanego w ramach programu chemioterapii niestandardowej
OT.4351.25.2016	Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku Pixuvri (piksantron) w ramach programu lekowego: „Piksantron w leczeniu chłoniaków złośliwych (ICD-10 C 83, C 85)”, Analiza weryfikacyjna, 12.08.2016 r.
OT.4351.22.2017	Wnioski o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktów leczniczych Zydelig (idelalizyb) w ramach programu lekowego: „Leczenie przewlekłej białaczki limfocytowej idelalizybem w skojarzeniu z rytuksymabem (ICD-10 91.1)”, Analiza weryfikacyjna, 04.08.2017 r.
OT.4351.37.2016	Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku Imbruvica (ibrutinib) w ramach programu lekowego: „Ibrutin b w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego chłoniaka z komórek płaszczka (ICD-10 C85.7, C83.1)”, Analiza weryfikacyjna, 29.12.2016 r.
Stanowisko RP nr 29/2014	Stanowisko Rady Przejrzystości nr 29/2014 z dnia 27 stycznia 2014 r. w sprawie usunięcia świadczenia obejmującego podawanie oksaliplatyny w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodu ICD-10: C83.9, C85.9 realizowanego w ramach „Programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”
Szczeklik 2015	Gajewski P. (red.) Interna Szczeklika 2015. Podręcznik chorób wewnętrznych. Kraków: Medycyna Praktyczna, 2015
Świerkowska-Czeneszew 2012	Świerkowska-Czeneszew M, et al, Diagnostyka i leczenie chłoniaków z obwodowych limfocytów T ze szczególnym uwzględnieniem postaci enteropatycznej (EATL), Borgis - Postępy Nauk Medycznych 9/2012, s. 720-724

Wytyczne

ESMO_2015_CLL	Eichhorst B. et al; ESMO Guidelines Committee — Chronic lymphocytic leukaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up†. Annals of Oncology 26 (Supplement 5): v78–v84, 2015
ESMO 2015_DLBCL	Tilly H, et al; ESMO Guidelines Committee — Diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up†. Annals of Oncology 26 (Supplement 5): v116–v125, 2015
ESMO 2015_PTCL	D'Amore F, ESMO Guidelines Committee — Peripheral T-cell lymphomas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up†. Annals of Oncology 26 (Supplement 5): v108–v115, 2015
ESMO 2016_FL	Dreyling M, et al; ESMO Guidelines Working Group — Newly diagnosed and relapsed follicular lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up†. Annals of Oncology 27 (Supplement 5): v83–v90, 2016
ESMO 2017_HL	Eichenauer D A, et al; ESMO Guidelines Working Group — Hodgkin's lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up†. Annals of Oncology 25 (Supplement 3): v70–iii75, 2014
ESMO 2017_MCL	Dreyling M, et al; ESMO Guidelines Working Group — Newly diagnosed and relapsed mantle cell lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up†. Annals of Oncology 28 (Supplement 4): iv62–iv71, 2017
NICE 2016_NHL	The National Institute for Health and Care Excellence: Non-Hodgkin's lymphoma: diagnosis and Management, NICE guideline, 20 Lipca 2016
NICE 2017_FL	The National Institute for Health and Care Excellence: Treating follicular lymphoma. NICE Pathway, 21 listopada 2017
PTOK 2013_CLL	Warzocha K.; Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych — 2013 r. Przewlekła białaczka limfocytowa
PTOK_2013_DLBCL	Warzocha K.; Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych — 2013 r. Chłoniaki rozlane z dużych komórek B
PTOK 2013_FL	Lech-Marańda E.; Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych — 2013 r. Chłoniak grudkowy.
PTOK 2013_HL	Wróbel T.; Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych — 2013 r. Chłoniak Hodgkina.
PTOK 2013_MCL	Walewski J.; Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych — 2013 r. Chłoniak z komórek płaszczka.
PTOK 2013_T_NK	Warzocha T.; Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych — 2013 r. Nowotwory z dojrzałych komórek T i NK.

11. Załączniki

11.1. Strategie wyszukiwania publikacji

DLBCL

Tabela 51. Strategia wyszukiwania w bazie Medline (data ostatniego wyszukiwania: 20.12.2017 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
1	Search Oxaliplatinum[Title/Abstract]	12
2	Search Oxaliplatin[Title/Abstract]	8405
3	Search Eloxatin[Title/Abstract]	79
4	Search "oxaliplatin" [Supplementary Concept]	5213
5	Search (((Oxaliplatinum[Title/Abstract]) OR Oxaliplatin[Title/Abstract]) OR Eloxatin[Title/Abstract]) OR "oxaliplatin" [Supplementary Concept]	9226
6	Search "Lymphoma, Large B-Cell, Diffuse"[Mesh]	17424
7	Search diffuse large B-cell lymphoma[Title/Abstract]	9341
8	Search Lymphoma*[Title/Abstract]	158628
9	Search Histiocytic[Title/Abstract]	6656
10	Search Diffuse[Title/Abstract]	130084
11	Search Large B-Cell[Title/Abstract]	12243
12	Search Large-Cell[Title/Abstract]	13374
13	Search (Large B-Cell[Title/Abstract]) OR Large-Cell[Title/Abstract]	24986
14	Search ((Diffuse[Title/Abstract]) AND ((Large B-Cell[Title/Abstract]) OR Large-Cell[Title/Abstract])) AND Lymphoma*[Title/Abstract]	12946
15	Search (Histiocytic[Title/Abstract]) AND Lymphoma*[Title/Abstract]	2175
16	Search ((Histiocytic[Title/Abstract]) AND Lymphoma*[Title/Abstract]) AND Diffuse[Title/Abstract]	632
17	Search (((("Lymphoma, Large B-Cell, Diffuse"[Mesh]) OR diffuse large B-cell lymphoma[Title/Abstract]) OR (((Diffuse[Title/Abstract]) AND ((Large B-Cell[Title/Abstract]) OR Large-Cell[Title/Abstract]))) AND Lymphoma*[Title/Abstract])) OR ((Histiocytic[Title/Abstract]) AND Lymphoma*[Title/Abstract])) OR (((Histiocytic[Title/Abstract]) AND Lymphoma*[Title/Abstract]) AND Diffuse[Title/Abstract])	25101
18	Search (((((Oxaliplatinum[Title/Abstract]) OR Oxaliplatin[Title/Abstract]) OR Eloxatin[Title/Abstract]) OR "oxaliplatin" [Supplementary Concept])) AND (((("Lymphoma, Large B-Cell, Diffuse"[Mesh]) OR diffuse large B-cell lymphoma[Title/Abstract]) OR (((Diffuse[Title/Abstract]) AND ((Large B-Cell[Title/Abstract]) OR Large-Cell[Title/Abstract]))) AND Lymphoma*[Title/Abstract])) OR ((Histiocytic[Title/Abstract]) AND Lymphoma*[Title/Abstract])) OR (((Histiocytic[Title/Abstract]) AND Lymphoma*[Title/Abstract]) AND Diffuse[Title/Abstract]))	17

Tabela 52. Strategia wyszukiwania w bazie Embase (data ostatniego wyszukiwania: 20.12.2017 r.)

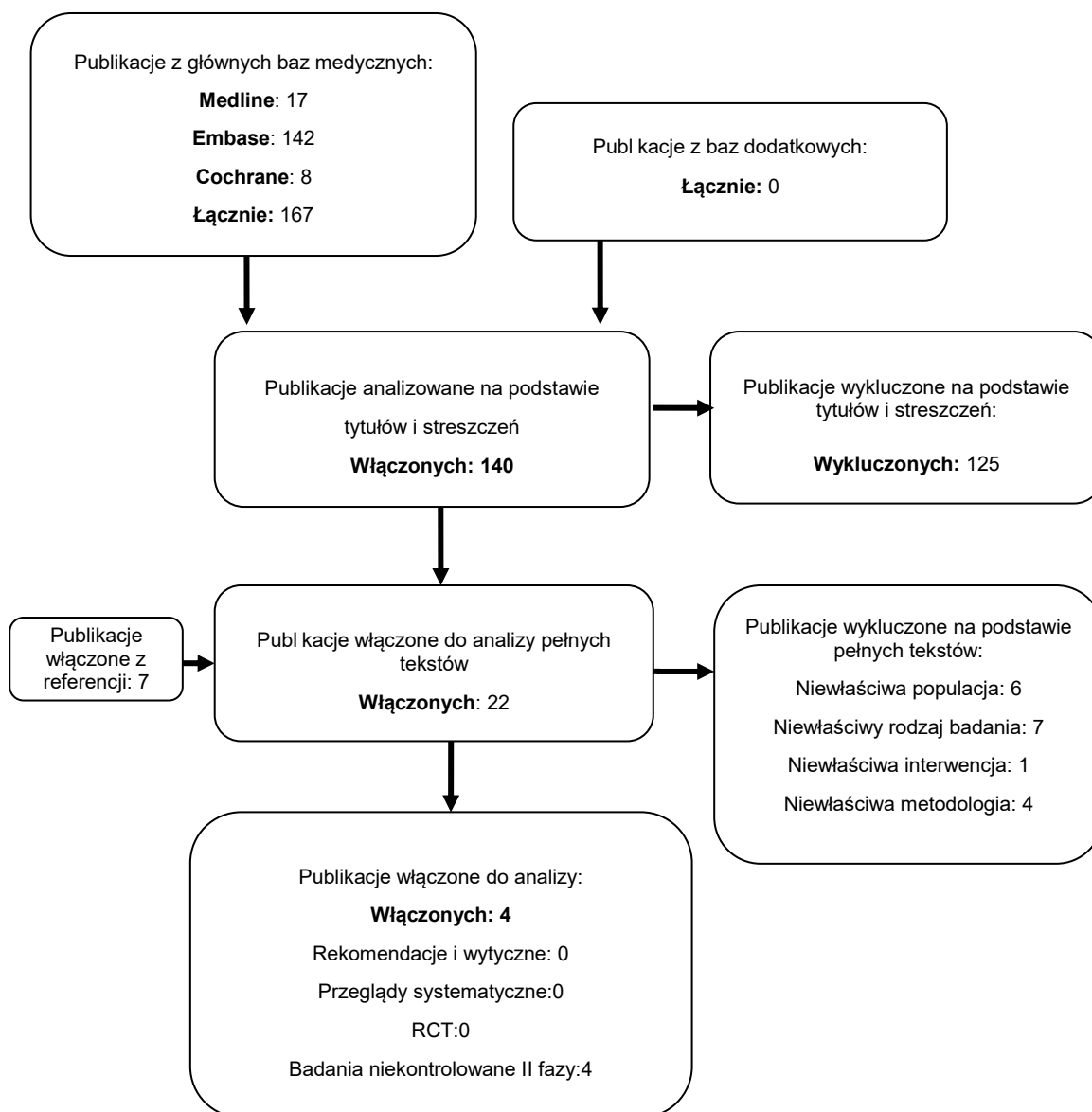
Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
1	Oxaliplatinum.ab,kw,ti.	32
2	exp oxaliplatin/	32143
3	Oxaliplatin.ab,kw,ti.	15171
4	Eloxatin.ab,kw,ti.	101
5	1 or 2 or 3 or 4	33242
6	diffuse large B-cell lymphoma.ab,kw,ti.	17316
7	exp diffuse large B cell lymphoma/	3821

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
8	"Lymphoma*".ab,kw,ti.	222809
9	Histiocytic.ab,kw,ti.	8082
10	Diffuse.ab,kw,ti.	181389
11	Large B-Cell.ab,kw,ti.	21941
12	Large-Cell.ab,kw,ti.	18732
13	11 or 12	39458
14	8 and 10 and 13	22365
15	8 and 9	2621
16	8 and 9 and 10	752
17	14 or 15 or 16	24817
18	5 and 17	142

Tabela 53. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane (data ostatniego wyszukiwania: 20.12.2017 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	Oxaliplatinum:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	1
#2	Oxaliplatin:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	2162
#3	Eloxatin:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	2
#4	#1 or #2 or #3	2162
#5	diffuse large B-cell lymphoma:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	922
#6	MeSH descriptor: [Lymphoma, Large B-Cell, Diffuse] explode all trees	230
#7	Lymphoma	8796
#8	Histiocytic	71
#9	Diffuse	3760
#10	Large B-Cell	1206
#11	Large-Cell	832
#12	#10 or #11	1678
#13	#7 and #12 and #9	1009
#14	#7 and #8	54
#15	#7 and #8 and #9	46
#16	#5 or #6 or #13 or #14 or #15	1039
#17	#4 and #16	8

Diagram metodologii dotyczącej włączenia badań dot . DLBCL



Przewlekła białaczka limfocytowa – Zespół Richtera

Tabela 54. Strategia wyszukiwania w bazie Medline (data ostatniego wyszukiwania: 20.12.2017 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
1	Search Oxaliplatinum[Title/Abstract]	12
2	Search Oxaliplatin[Title/Abstract]	8405
4	Search "oxaliplatin" [Supplementary Concept]	5213
5	Search Eloxatin[Title/Abstract]	79
6	Search (((Oxaliplatinum[Title/Abstract]) OR Oxaliplatin[Title/Abstract]) OR "oxaliplatin" [Supplementary Concept]) OR Eloxatin[Title/Abstract]	9226
7	Search Chronic Lymphocytic Leukemia[Title/Abstract]	14442
9	Search "Leukemia, Lymphocytic, Chronic, B-Cell"[Mesh]	14261
10	Search B Cell[Title/Abstract]	102037
11	Search Leukemia*[Title/Abstract]	201969

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
13	Search Lymphoma*[Title/Abstract]	158628
14	Search Lymphocytic[Title/Abstract]	46975
15	Search (Leukemia*[Title/Abstract]) OR Lymphoma*[Title/Abstract]	337822
16	Search (((Leukemia*[Title/Abstract]) OR Lymphoma*[Title/Abstract])) AND Lymphocytic[Title/Abstract]	25098
17	Search (B Cell[Title/Abstract]) AND ((Leukemia*[Title/Abstract]) OR Lymphoma*[Title/Abstract])	45951
18	Search Small-Cell Lymphoma[Title/Abstract]	102
19	Search Richter's syndrome[Title/Abstract]	294
20	Search Small-Cell[Title/Abstract]	69914
21	Search (Lymphoma*[Title/Abstract]) AND Small-Cell[Title/Abstract]	2905
22	Search Lymphoplasmacytoid[Title/Abstract]	405
23	Search (Lymphoplasmacytoid[Title/Abstract]) AND Lymphoma*[Title/Abstract]	292
24	Search (((((((Chronic Lymphocytic Leukemia[Title/Abstract]) OR "Leukemia, Lymphocytic, Chronic, B-Cell"[Mesh]) OR (((Leukemia*[Title/Abstract]) OR Lymphoma*[Title/Abstract])) AND Lymphocytic[Title/Abstract])) OR ((B Cell[Title/Abstract]) AND ((Leukemia*[Title/Abstract]) OR Lymphoma*[Title/Abstract]))) OR Small-Cell Lymphoma[Title/Abstract]) OR Richter's syndrome[Title/Abstract]) OR ((Lymphoma*[Title/Abstract]) AND Small-Cell[Title/Abstract])) OR ((Lymphoplasmacytoid[Title/Abstract]) AND Lymphoma*[Title/Abstract])	70721
25	Search (((((((Oxaliplatinum[Title/Abstract]) OR Oxaliplatin[Title/Abstract]) OR "oxaliplatin" [Supplementary Concept]) OR Eloxatin[Title/Abstract])) AND (((((((Chronic Lymphocytic Leukemia[Title/Abstract]) OR "Leukemia, Lymphocytic, Chronic, B-Cell"[Mesh]) OR (((Leukemia*[Title/Abstract]) OR Lymphoma*[Title/Abstract])) AND Lymphocytic[Title/Abstract])) OR ((B Cell[Title/Abstract]) AND ((Leukemia*[Title/Abstract]) OR Lymphoma*[Title/Abstract]))) OR Small-Cell Lymphoma[Title/Abstract]) OR Richter's syndrome[Title/Abstract]) OR ((Lymphoma*[Title/Abstract]) AND Small-Cell[Title/Abstract])) OR ((Lymphoplasmacytoid[Title/Abstract]) AND Lymphoma*[Title/Abstract])	48

Tabela 55. Strategia wyszukiwania w bazie Embase (data ostatniego wyszukiwania: 20.12.2017 r.)

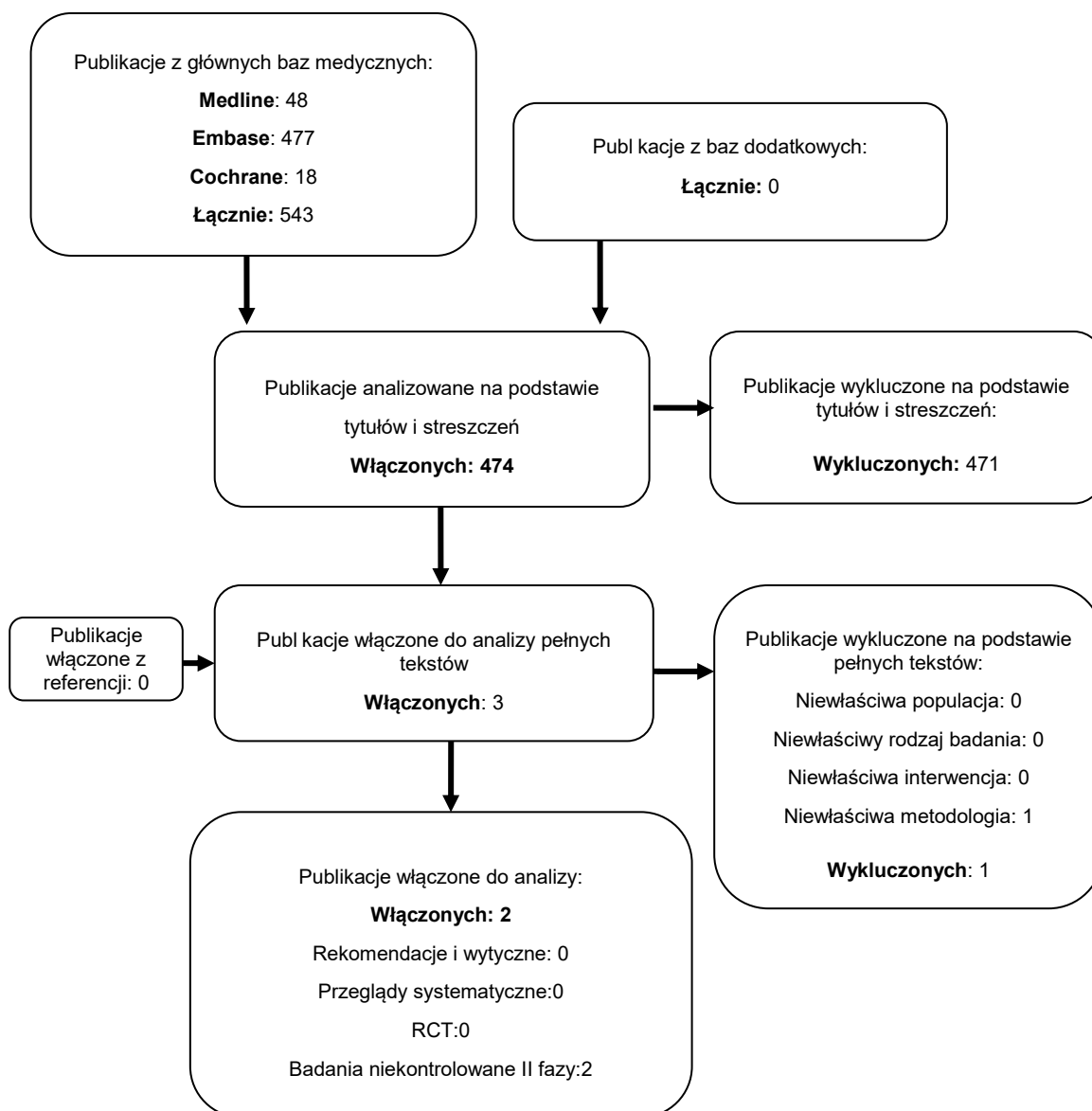
Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
1	Oxaliplatinum.ab,kw,ti.	32
2	Oxaliplatin.ab,kw,ti.	15171
3	oxaliplatin/	32143
4	Eloxatin.ab,kw,ti.	101
5	1 or 2 or 3 or 4	33242
6	Chronic Lymphocytic Leukemia.ab,kw,ti.	22683
7	exp chronic lymphatic leukemia/	38613
8	B Cell.ab,kw,ti.	145048
9	"Leukemia*".ab,kw,ti.	267903
10	"Lymphoma*".ab,kw,ti.	222809
11	Lymphocytic.ab,kw,ti.	64942
12	9 or 10	456257
13	8 and 12	69732
14	11 and 12	35970
15	Small-Cell Lymphoma.ab,kw,ti.	128
16	Richter's syndrome.ab,kw,ti.	453
17	Small-Cell.ab,kw,ti.	107282
18	10 and 17	4483
19	Lymphoplasmacytoid.ab,kw,ti.	507

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
20	10 and 19	369
21	6 or 7 or 13 or 14 or 15 or 16 or 18 or 20	114508
22	5 and 21	477

Tabela 56. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane (data ostatniego wyszukiwania: 20.12.2017 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	Oxaliplatinum:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	1
#2	Oxaliplatin:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	2162
#3	Eloxatin:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	2
#4	#1 or #2 or #3	2162
#5	MeSH descriptor: [Leukemia, Lymphocytic, Chronic, B-Cell] explode all trees	297
#6	Chronic Lymphocytic Leukemia:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	1041
#7	B Cell:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	12869
#8	Leukemia:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	9754
#9	Lymphoma:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	7943
#10	#8 or #9	15614
#11	Lymphocytic:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	1795
#12	#7 and #10	2879
#13	#11 and #10	1435
#14	Small-Cell Lymphoma:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	196
#15	Richter's syndrome:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	8
#16	Small-Cell:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	9059
#17	Lymphoplasmacytoid:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	9
#18	#9 and #17	9
#19	#16 and #9	196
#20	#5 or #6 or #12 or #13 or #14 or #15 or #18 or #19	3909
#21	#4 and #20	18

Diagram metodologii dotyczącej włączenia badań dot. przewlekłej białaczki limfocytowej – Zespołu Richtera



Chłoniak z komórek płaszczą

Tabela 57. Strategia wyszukiwania w bazie Medline (data ostatniego wyszukiwania: 20.12.2017 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
1	Search Oxaliplatinum[Title/Abstract]	12
2	Search Oxaliplatin[Title/Abstract]	8405
4	Search "oxaliplatin" [Supplementary Concept]	5213
5	Search Eloxatin[Title/Abstract]	79
6	Search (((Oxaliplatinum[Title/Abstract]) OR Oxaliplatin[Title/Abstract]) OR "oxaliplatin" [Supplementary Concept]) OR Eloxatin[Title/Abstract]	9226
7	Search mantle cell lymphoma[Title/Abstract]	3852
9	Search "Lymphoma, Mantle-Cell"[Mesh]	2535
10	Search Lymphoma*[Title/Abstract]	158628

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
11	Search Mantle Cell[Title/Abstract]	4308
13	Search Mantle-Zone[Title/Abstract]	686
14	Search Poorly-Differentiated[Title/Abstract]	17654
15	Search ((Mantle Cell[Title/Abstract]) OR Mantle-Zone[Title/Abstract]) OR Poorly-Differentiated[Title/Abstract]	22532
16	Search (((Mantle Cell[Title/Abstract]) OR Mantle-Zone[Title/Abstract]) OR Poorly-Differentiated[Title/Abstract])) AND Lymphoma*[Title/Abstract]	5333
17	Search Centrocytic[Title]	90
18	Search (Centrocytic[Title]) AND Lymphoma*[Title/Abstract]	88
19	Search (((mantle cell lymphoma[Title/Abstract]) OR "Lymphoma, Mantle-Cell"[Mesh]) OR (((Mantle Cell[Title/Abstract]) OR Mantle-Zone[Title/Abstract]) OR Poorly-Differentiated[Title/Abstract])) AND Lymphoma*[Title/Abstract])) OR ((Centrocytic[Title]) AND Lymphoma*[Title/Abstract])	5696
20	Search (((((Oxaliplatinum[Title/Abstract]) OR Oxaliplatin[Title/Abstract]) OR "oxaliplatin" [Supplementary Concept]) OR Eloxatin[Title/Abstract])) AND (((mantle cell lymphoma[Title/Abstract]) OR "Lymphoma, Mantle-Cell"[Mesh]) OR (((Mantle Cell[Title/Abstract]) OR Mantle-Zone[Title/Abstract]) OR Poorly-Differentiated[Title/Abstract])) AND Lymphoma*[Title/Abstract])) OR ((Centrocytic[Title]) AND Lymphoma*[Title/Abstract]))	9

Tabela 58. Strategia wyszukiwania w bazie Embase (data ostatniego wyszukiwania: 20.12.2017 r.)

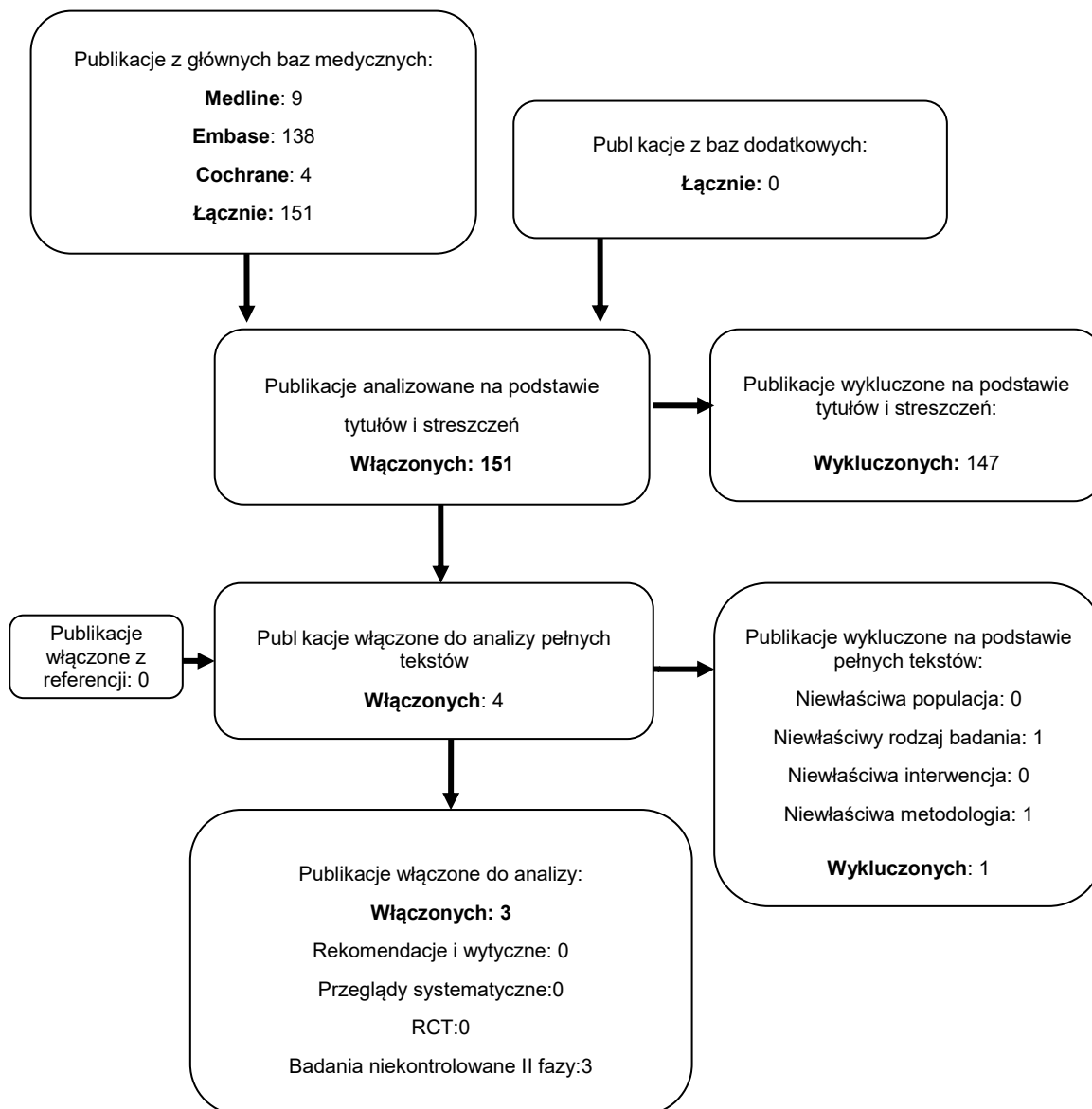
Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
1	Oxaliplatinum.ab,kw,ti.	32
2	Oxaliplatin.ab,kw,ti.	15171
3	oxaliplatin/	32143
4	Eloxatin.ab,kw,ti.	101
5	1 or 2 or 3 or 4	33242
6	mantle cell lymphoma.ab,kw,ti.	7193
7	exp mantle cell lymphoma/	9567
8	"Lymphoma*".ab,kw,ti.	222809
9	Mantle Cell.ab,kw,ti.	8047
10	Mantle-Zone.ab,kw,ti.	791
11	Poorly-Differentiated.ab,kw,ti.	24905
12	Centrocytic.ab,kw,ti.	572
13	9 or 10 or 11 or 12	34068
14	8 and 13	9904
15	6 or 7 or 14	12752
16	5 and 15	138

Tabela 59. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane (data ostatniego wyszukiwania: 20.12.2017 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	Oxaliplatinum:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	1
#2	Oxaliplatin:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	2162
#3	Eloxatin:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	2
#4	#1 or #2 or #3	2162
#5	MeSH descriptor: [Lymphoma, Mantle-Cel] explode all trees	64
#6	mantle cell lymphoma:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	404

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#7	Lymphoma:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	7943
#8	Mantle Cell:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	414
#9	Mantle-Zone:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	1
#10	Poorly-Differentiated:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	248
#11	Centrocytic:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	14
#12	#8 or #9 or #10 or #11	672
#13	#12 and #7	438
#14	#5 or #6 or #13	438
#15	#4 and #14	4

Diagram metodologii dotyczącej włączenia badań dot. chłoniaka z komórek płaszczka



Pozawęzłowy chłoniak z komórek NK/T typu nosowego i inne z komórek T

Tabela 60. Strategia wyszukiwania w bazie Medline (data ostatniego wyszukiwania: 20.12.2017 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
1	Search Oxaliplatinum[Title/Abstract]	12
2	Search Oxaliplatin[Title/Abstract]	8408
4	Search "oxaliplatin" [Supplementary Concept]	5213
5	Search Eloxatin[Title/Abstract]	79
6	Search (((Eloxatin[Title/Abstract]) OR "oxaliplatin" [Supplementary Concept]) OR Oxaliplatin[Title/Abstract]) OR Oxaliplatinum[Title/Abstract]	9229
7	Search T-cell lymphoma[Title/Abstract]	12578
9	Search extranodal NK/T-cell lymphoma, nasal type[Title/Abstract]	1
10	Search Lymphoma*[Title/Abstract]	158645
11	Search Extranodal[Title/Abstract]	7448
13	Search T Cell[Title/Abstract]	237529
14	Search (T Cell[Title/Abstract]) OR Extranodal[Title/Abstract]	243147
15	Search (((T Cell[Title/Abstract]) OR Extranodal[Title/Abstract])) AND Lymphoma*[Title/Abstract]	30576
16	Search ((((((Eloxatin[Title/Abstract]) OR "oxaliplatin" [Supplementary Concept]) OR Oxaliplatin[Title/Abstract]) OR Oxaliplatinum[Title/Abstract])) AND (((T-cell lymphoma[Title/Abstract]) OR extranodal NK/T-cell lymphoma, nasal type[Title/Abstract]) OR (((T Cell[Title/Abstract]) OR Extranodal[Title/Abstract])) AND Lymphoma*[Title/Abstract]))	27

Tabela 61. Strategia wyszukiwania w bazie Embase (data ostatniego wyszukiwania: 20.12.2017 r.)

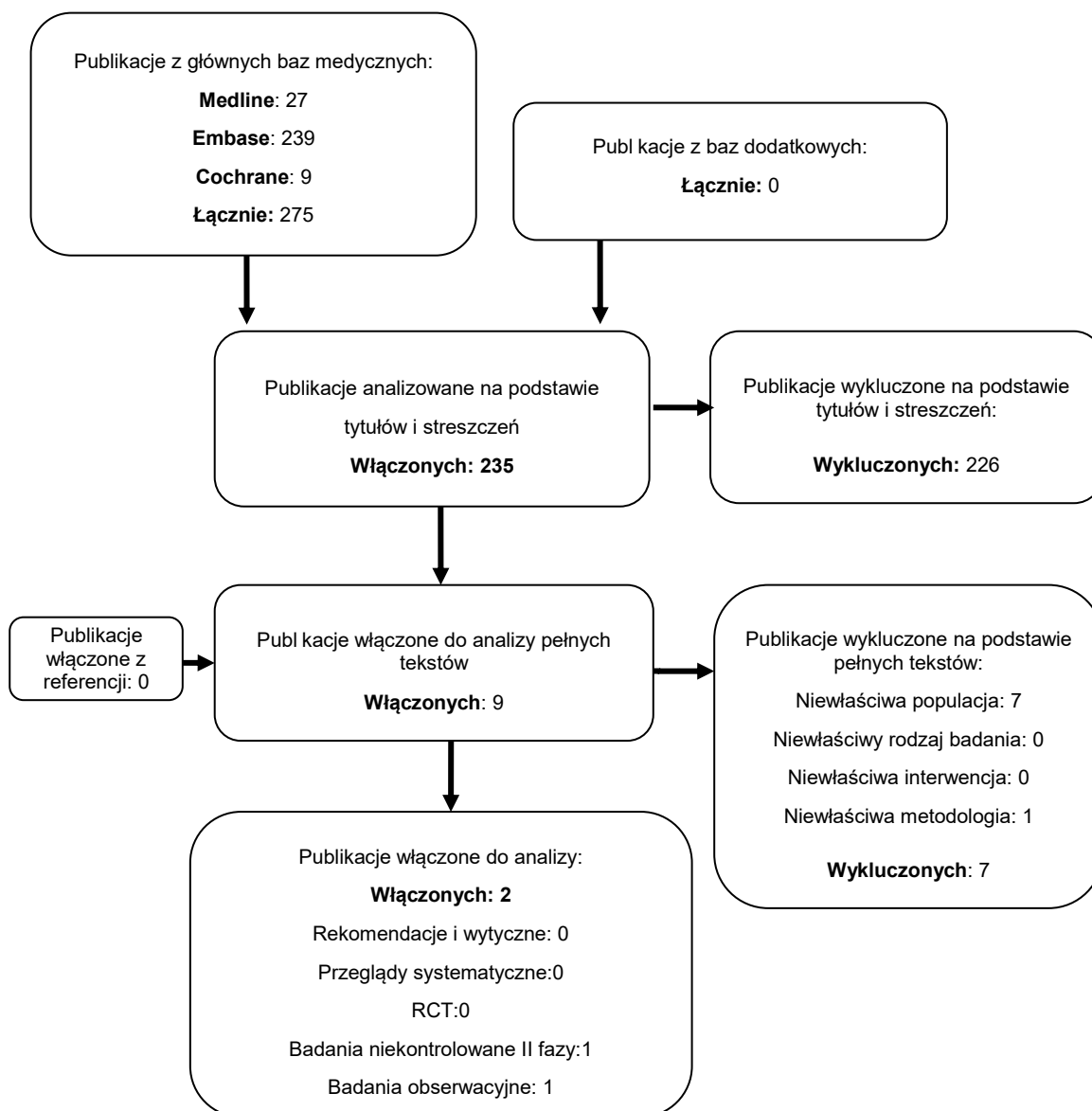
Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
1	Oxaliplatinum.ab,kw,ti.	32
2	Oxaliplatin.ab,kw,ti.	15178
3	oxaliplatin/	32149
4	Eloxatin.ab,kw,ti.	101
5	1 or 2 or 3 or 4	33249
6	T-cell lymphoma.ab,kw,ti.	18436
7	T cell lymphoma/	16297
8	"extranodal NK/T-cell lymphoma, nasal typ".ab,kw,ti.	0
9	"Lymphoma*".ab,kw,ti.	222877
10	Extranodal.ab,kw,ti.	11481
11	T Cell.ab,kw,ti.	318628
12	10 or 11	327329
13	9 and 12	44296
14	6 or 7 or 8 or 13	48836
15	5 and 14	239

Tabela 62. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane (data ostatniego wyszukiwania: 20.12.2017 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	Oxaliplatinum:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	1
#2	Oxaliplatin:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	2162
#3	Eloxatin:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	2
#4	#1 or #2 or #3	2162

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#5	T-cell lymphoma:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	754
#6	Lymphoma:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	7943
#7	Extranodal:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	282
#8	T Cell:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	12787
#9	nasal type:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	822
#10	#7 or #8 or #9	13759
#11	#10 and #6	1186
#12	#5 or #11	1186
#13	#12 and #4	9

Diagram metodologii dotyczącej włączenia badań dot. pozawęzłowego chłoniaka z komórek NK/T typu nosowego i inne z komórek T



Chłoniak Hodgkina

Tabela 63. Strategia wyszukiwania w bazie Medline (data ostatniego wyszukiwania: 20.12.2017 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
1	Search Oxaliplatinum[Title/Abstract]	12
2	Search Oxaliplatin[Title/Abstract]	8408
4	Search "oxaliplatin" [Supplementary Concept]	5213
5	Search Eloxatin[Title/Abstract]	79
6	Search (((Eloxatin[Title/Abstract]) OR "oxaliplatin" [Supplementary Concept]) OR Oxaliplatin[Title/Abstract]) OR Oxaliplatinum[Title/Abstract]	9229
7	Search Hodgkin's lymphoma[Title/Abstract]	22038
9	Search Hodgkin Disease[Title/Abstract]	1508
10	Search "Hodgkin Disease"[Mesh]	32794
11	Search Disease[Title/Abstract]	2645965
13	Search Granuloma[Title/Abstract]	25269
14	Search Lymphoma*[Title/Abstract]	158645
15	Search ((Disease[Title/Abstract]) OR Granuloma[Title/Abstract]) OR Lymphoma*[Title/Abstract]	2781335
16	Search Hodgkin*[Title/Abstract]	62463
17	Search Malignant[Title/Abstract]	335086
18	Search (Hodgkin*[Title/Abstract]) OR Malignant[Title/Abstract]	388202
19	Search (((Disease[Title/Abstract]) OR Granuloma[Title/Abstract]) OR Lymphoma*[Title/Abstract]) AND ((Hodgkin*[Title/Abstract]) OR Malignant[Title/Abstract])	145262
20	Search ((Hodgkin's lymphoma[Title/Abstract]) OR "Hodgkin Disease"[Mesh]) OR (((Disease[Title/Abstract]) OR Granuloma[Title/Abstract]) OR Lymphoma*[Title/Abstract]) AND ((Hodgkin*[Title/Abstract]) OR Malignant[Title/Abstract])	153527
21	Search (((((Eloxatin[Title/Abstract]) OR "oxaliplatin" [Supplementary Concept]) OR Oxaliplatin[Title/Abstract]) OR Oxaliplatinum[Title/Abstract]) AND ((Hodgkin's lymphoma[Title/Abstract]) OR "Hodgkin Disease"[Mesh]) OR (((Disease[Title/Abstract]) OR Granuloma[Title/Abstract]) OR Lymphoma*[Title/Abstract])) AND ((Hodgkin*[Title/Abstract]) OR Malignant[Title/Abstract]))	121

Tabela 64. Strategia wyszukiwania w bazie Embase (data ostatniego wyszukiwania: 20.12.2017 r.)

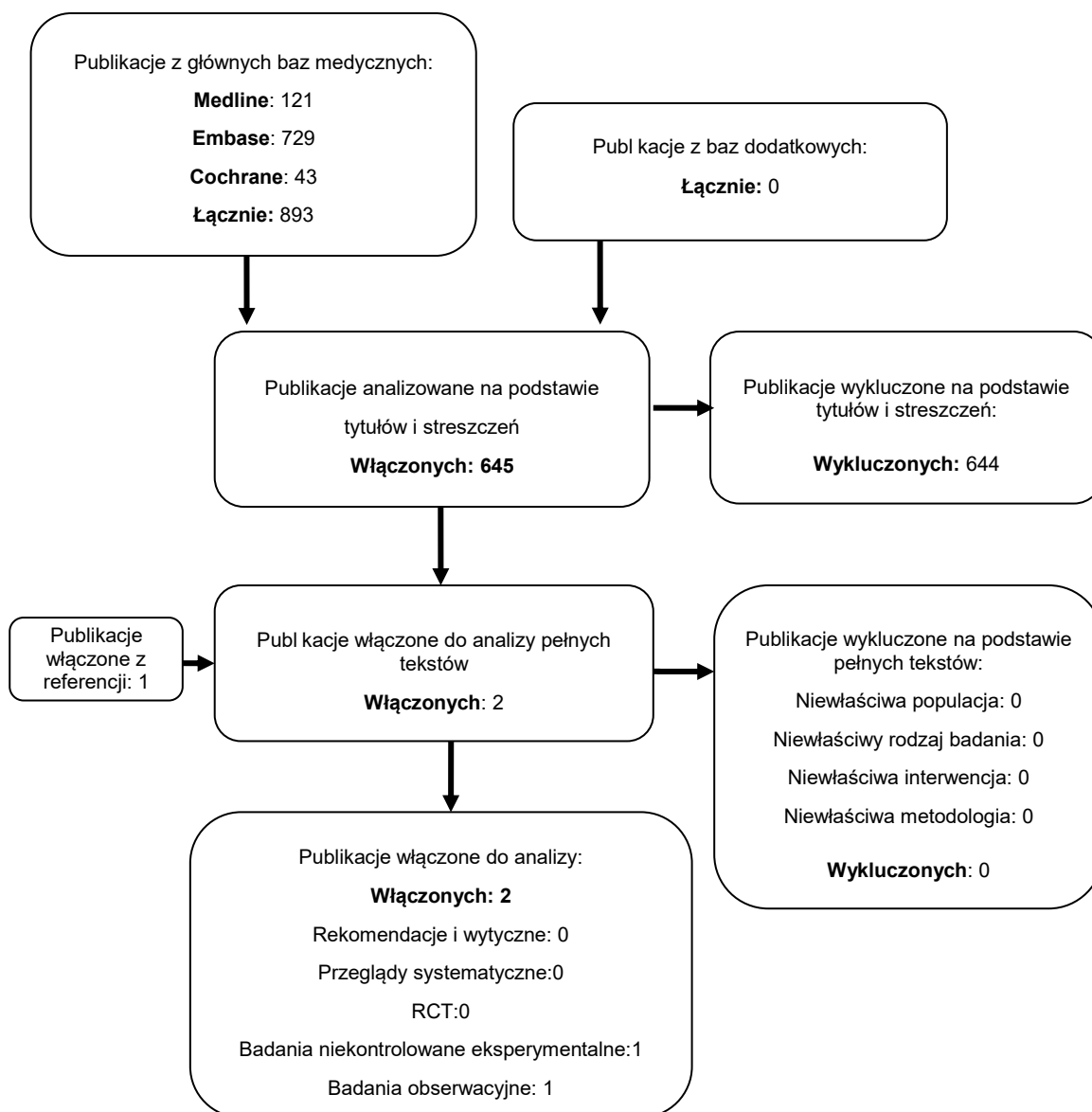
Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
1	Oxaliplatinum.ab,kw,ti.	32
2	Oxaliplatin.ab,kw,ti.	15178
3	oxaliplatin/	32149
4	Eloxatin.ab,kw,ti.	101
5	1 or 2 or 3 or 4	33249
6	"Hodgkin* lymphoma".ab,kw,ti.	55194
7	"Hodgkin* Disease".ab,kw,ti.	22306
8	Disease.ab,kw,ti.	3739815
9	Granuloma.ab,kw,ti.	30621
10	"Lymphoma*".ab,kw,ti.	222877
11	8 or 9 or 10	3914756
12	"Hodgkin*".ab,kw,ti.	85072
13	Malignant.ab,kw,ti.	447894
14	12 or 13	520570

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
15	11 and 14	205792
16	6 or 7 or 15	205792
17	5 and 16	729

Tabela 65. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane (data ostatniego wyszukiwania: 20.12.2017 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	Oxaliplatinum:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	1
#2	Oxaliplatin:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	2162
#3	Eloxatin:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	2
#4	#1 or #2 or #3	2162
#5	Hodgkin's lymphoma:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	1837
#6	MeSH descriptor: [Hodgkin Disease] explode all trees	687
#7	Hodgkin Disease:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	2687
#8	Disease:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	271873
#9	Granuloma:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	366
#10	Lymphoma*:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	8243
#11	#8 or #9 or #10	276332
#12	Hodgkin*:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	4357
#13	Malignant:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	8106
#14	#12 or #13	12101
#15	#11 and #14	8155
#16	#5 or #6 or #7 or #15	8155
#17	#16 and #4	43

Diagram metodologii dotyczącej włączenia badań dot. chłoniaka Hodgkina



Chłoniak grudkowy – transformacja DLBCL

Tabela 66. Strategia wyszukiwania w bazie Medline (data ostatniego wyszukiwania: 20.12.2017 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
1	Search Oxaliplatin[Title/Abstract]	12
2	Search Oxaliplatin[Title/Abstract]	8405
4	Search "oxaliplatin" [Supplementary Concept]	5213
5	Search Eloxatin[Title/Abstract]	79
6	Search (((Oxaliplatin[Title/Abstract]) OR Oxaliplatin[Title/Abstract]) OR "oxaliplatin" [Supplementary Concept]) OR Eloxatin[Title/Abstract]	9226
7	Search Follicular Lymphoma[Title/Abstract]	5254
9	Search Lymphoma[Title/Abstract]	140695
10	Search Lymphoma*[Title/Abstract]	158628
11	Search Follicular[Title/Abstract]	58191

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
13	Search Nodular[Title/Abstract]	31251
14	Search (Lymphoma*[Title/Abstract]) AND Follicular[Title/Abstract]	9131
15	Search (Nodular[Title/Abstract]) AND Lymphoma*[Title/Abstract]	3097
16	Search Brill-Symmers[Title/Abstract]	227
17	Search Disease[Title/Abstract]	2645405
18	Search (Brill-Symmers[Title/Abstract]) AND Disease[Title/Abstract]	192
19	Search (((Follicular Lymphoma[Title/Abstract]) OR ((Lymphoma*[Title/Abstract]) AND Follicular[Title/Abstract])) OR ((Nodular[Title/Abstract]) AND Lymphoma*[Title/Abstract])) OR ((Brill-Symmers[Title/Abstract]) AND Disease[Title/Abstract])	11896
20	Search (((((Oxaliplatinum[Title/Abstract]) OR Oxaliplatin[Title/Abstract]) OR "oxaliplatin" [Supplementary Concept]) OR Eloxatin[Title/Abstract])) AND (((Follicular Lymphoma[Title/Abstract]) OR ((Lymphoma*[Title/Abstract]) AND Follicular[Title/Abstract])) OR ((Nodular[Title/Abstract]) AND Lymphoma*[Title/Abstract])) OR ((Brill-Symmers[Title/Abstract]) AND Disease[Title/Abstract]))	6

Tabela 67. Strategia wyszukiwania w bazie Embase (data ostatniego wyszukiwania: 20.12.2017 r.)

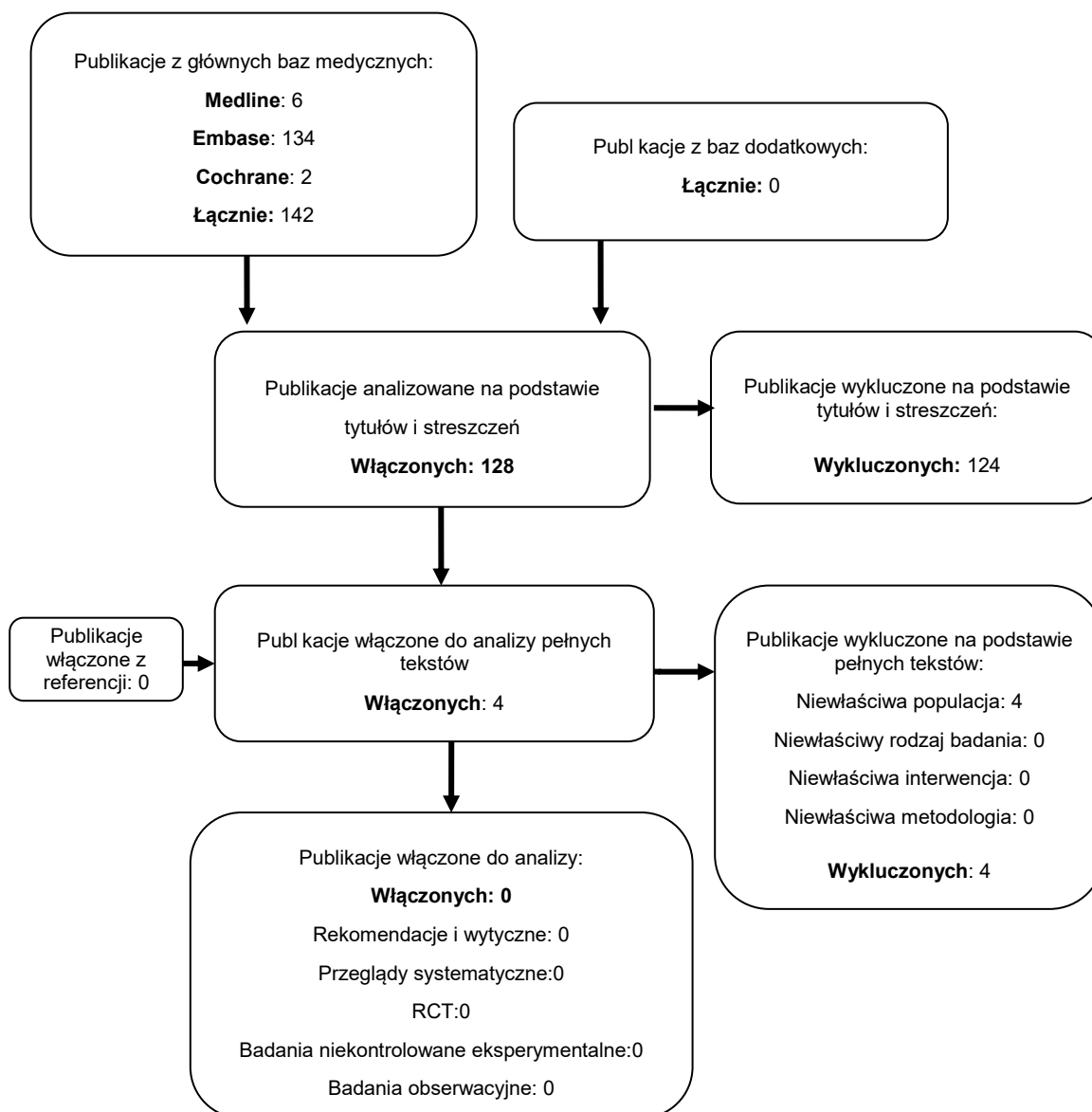
Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
1	Oxaliplatinum.ab,kw,ti.	32
2	Oxaliplatin.ab,kw,ti.	15171
3	exp oxaliplatin/	32143
4	Eloxatin.ab,kw,ti.	101
5	1 or 2 or 3 or 4	33242
6	Follicular Lymphoma.ab,kw,ti.	9362
7	exp follicular lymphoma/	13468
8	"Lymphoma*".ab,kw,ti.	222809
9	Follicular.ab,kw,ti.	77556
10	Nodular.ab,kw,ti.	43686
11	8 and 9	14627
12	8 and 10	4930
13	Brill-Symmers.ab,kw,ti.	149
14	Disease.ab,kw,ti.	3737357
15	13 and 14	125
16	6 or 7 or 11 or 12 or 15	23039
17	5 and 16	134

Tabela 68. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane (data ostatniego wyszukiwania: 20.12.2017 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	Oxaliplatinum:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	1
#2	Oxaliplatin:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	2162
#3	Eloxatin:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	2
#4	#1 or #2 or #3	2162
#5	Follicular Lymphoma:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	854
#6	MeSH descriptor: [Lymphoma, Follicular] explode all trees	200
#7	Lymphoma:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	7943
#8	Lymphomas:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	1078

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#9	Follicular:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	3274
#10	Nodular:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	596
#11	Nodular:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	596
#12	#7 and #9	854
#13	#7 and #10	94
#14	#8 and #9	158
#15	#8 and #10	29
#16	#5 or #6 or #12 or #13 or #14 or #15	966
#17	#4 and #16	2

Diagram metodologii dotyczącej włączenia badań dot. chłoniaka grudkowego – transformacja DLBCL



Siła zaleceń wytycznych klinicznych

Poziom dowodów według ESMO:

- I Dowody pochodzą z co najmniej 1 dużego RCT o niskim ryzyku błędu systematycznego lub z metaanalizy dobrze przeprowadzonych RCT pozbawionych heterogeniczności.
- II Dowody pochodzą z małych lub dużych RCT, obarczonych ryzykiem błędu systematycznego lub z metaanaliz takich badań lub metaanaliz badań heterogenicznych.
- III Dowody pochodzą z prospektywnych badań kohortowych.
- IV Dowody pochodzą z retrospektywnych badań kohortowych lub badań kliniczno-kontrolnych.
- V Dowody pochodzą z badań bez grupy kontrolnej, opisów przypadków, opinii eksperckich.

Siła zaleceń:

- A Silne dowody na skuteczność terapii, znaczne korzyści kliniczne, silne zalecenia.
- B Silne lub umiarkowane dowody na skuteczność terapii, ograniczone korzyści kliniczne, terapia zalecana.
- C Niewystarczające dowody dotyczące skuteczności lub korzyści kliniczne nie przeważają ryzyka lub wad związanych z zastosowaniem interwencji, terapia zalecana opcjonalnie.
- D Dowody umiarkowanej jakości świadczące o braku skuteczności lub o negatywnych wynikach interwencji, terapia niezalecana.
- E Silne dowody świadczące na niekorzyść interwencji, terapia nigdy niezalecana.

Siła rekomendacji interwencji w publikacjach NICE wyrażana jest za pomocą użytych czasowników:

<u>Czasownik</u>	<u>Znaczenie</u>
<i>Must/must not</i>	Istnieje prawny obowiązek/zakaz zastosowania danej interwencji lub postępowanie wbrew rekomendacji niesie ze sobą skutki niezwykle poważne lub zagrażające życiu.
<i>Offer/refer/advise</i>	Silna rekomendacja. Autorzy rekomendacji są pewni, że dla znacznej większości pacjentów dana interwencja przyniesie więcej korzyści niż strat oraz jest efektywna kosztowo. Zaprzeczenia podobnych wyrażen (np. <i>do not offer</i>) stosowane są do interwencji, dla których autorzy są pewni, że nie będą one korzystne dla większości pacjentów.
<i>Consider</i>	Autorzy publikacji są pewni, że dana interwencja przyniesie więcej korzyści niż szkód dla większości pacjentów i jest kosztowo efektywna, ale inne metody mogą być podobnie efektywne kosztowo. Wybór interwencji lub całkowita rezygnacja zależą bardziej od preferencji pacjenta niż od siły rekomendacji.