



IGNORANTIA NOCET

Cyramza® (ramucyrumab) w leczeniu dorosłych chorych na zaawansowanego gruczolaka żołądka lub połączenia przełykowo-żołądkowego, u których wykazano progresję choroby po wcześniejszej chemioterapii zawierającej pochodną platyny i fluoropirymidynę

Analiza problemu decyzyjnego i analiza kliniczna
Wersja 1.0

Wykonawca:
MAHTA Sp. z o.o.
ul. Rejtana 17/5
02 - 516 Warszawa
Tel. 22 542 41 54
E-mail: biuro@mahta.pl

Przygotowano dla:
Eli Lilly Sp. z o.o.

Warszawa, 10 grudnia 2015 r.

Osoby do kontaktu:



MAHTA Sp. z o.o.

Warszawa 02-516
ul. Tadeusza Rejtana 17



zarejestrowana w Sądzie Rejonowym dla m.st. Warszawy, XII Wydział Gospodarczy Krajowego Rejestru Sądowego

KRS: 0000331173
N P: 521-352-90-98
REGON: 141874221

Kapitał zakładowy:
5 000,00 PLN
opłacony w pełnej wysokości

nr rachunku bankowego:
mBank
35 1140 2017 0000 4702 1008 6223

Autorzy	Wykonywane zadania
[REDACTED]	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ kontrola jakości; ⊗ kontrola merytoryczna
[REDACTED]	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ koncepcja analizy; ⊗ tworzenie strategii wyszukiwania; ⊗ konsensus podczas selekcji badań; ⊗ ocena krytyczna badań włączonych do analizy; ⊗ opracowanie analizy statystycznej; ⊗ opis ograniczeń; ⊗ kontrola obliczeń; ⊗ podsumowanie i wnioski końcowe
[REDACTED]	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ tworzenie strategii wyszukiwania; ⊗ przeszukiwanie baz i przeprowadzanie selekcji badań; ⊗ ocena krytyczna badań włączonych do analizy; ⊗ opracowanie analizy statystycznej; ⊗ ocena homogeniczności badań; ⊗ opracowywanie wyników
[REDACTED]	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ analiza problemu zdrowotnego; ⊗ opracowanie wytycznych i rekomendacji; ⊗ uzasadnienie wyboru komparatorów; ⊗ definicja punktów końcowych; ⊗ dyskusja
[REDACTED]	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ ocena krytyczna badań włączonych do analizy; ⊗ opracowywanie wyników; ⊗ definicja punktów końcowych; ⊗ opis ograniczeń; ⊗ dyskusja
[REDACTED]	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ przeszukiwanie baz i przeprowadzanie selekcji badań; ⊗ ocena krytyczna badań włączonych do analizy; ⊗ opracowywanie wyników
[REDACTED]	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ przeszukiwanie baz i przeprowadzanie selekcji badań; ⊗ ocena krytyczna badań włączonych do analizy; ⊗ opracowywanie wyników
[REDACTED]	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ analiza problemu zdrowotnego; ⊗ opracowanie wytycznych i rekomendacji; ⊗ uzasadnienie wyboru komparatorów
[REDACTED]	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ analiza problemu zdrowotnego

Zgodnie z procedurami firmy MAHTA Sp. z o.o. raport został poddany wewnętrznej kontroli jakości, korekcie językowej oraz kontroli merytorycznej przez 


Konflikt interesów:

Raport wykonano na zlecenie firmy Eli Lilly Sp. z o. o., która finansowała pracę.

Autorzy nie mieli innego rodzaju konfliktu interesów.

Spis treści

Indeks skrótów	8
1. Cel analizy.....	18
2. Metodyka.....	18
3. Problem zdrowotny – zaawansowany gruczolakorak żołądka lub połączenia przełykowo-żołądkowego	21
3.1. Populacja docelowa	21
3.2. Definicja i klasyfikacja	21
3.2.1. Zaawansowanie i resekcyjność nowotworu	23
3.2.2. Stan sprawności.....	27
3.3. Epidemiologia	28
3.1. Etiologia i czynniki ryzyka.....	37
3.2. Patomechanizm	38
3.3. Objawy.....	39
3.4. Rozpoznanie	39
3.5. Rokowanie i czynniki rokownicze	40
3.6. Leczenie	41
3.6.1. Zagraniczne i polskie wytyczne kliniczne.....	41
3.6.2. Rekomendacje dotyczące finansowania terapii w analizowanym wskazaniu ...	54
3.6.3. Aktualna praktyka kliniczna w Polsce	57
4. Interwencja – ramucyrumab	58

4.1. Status leku sierocego (ang. <i>orphan drug</i>).....	59
5. Uzasadnienie wyboru komparatorów.....	60
5.1. Komparatory	63
5.1.1. BSC	63
5.1.2. Paklitaksel.....	71
6. Przegląd systematyczny	72
6.1. Źródła danych	72
6.2. Selekcja odnalezionych badań.....	73
6.3. I etap przeglądu – opracowania wtórne.....	73
6.3.1. Strategia wyszukiwania	73
6.3.2. Kryteria włączenia i wykluczenia badań.....	74
6.3.3. Badania włączone	75
6.4. II etap przeglądu – badania pierwotne.....	78
6.4.1. Strategia wyszukiwania	78
6.4.2. Kryteria włączenia i wykluczenia badań.....	79
6.4.3. Badania włączone	82
6.5. Ocena jakości badań.....	86
6.6. Analiza statystyczna.....	86
6.6.1. Porównanie pośrednie RAM + PAK vs BSC.....	86
6.6.2. Porównanie bezpośrednie RAM + PAK vs PAK	93

6.7. Charakterystyka włączonych opracowań wtórnych – przeglądów systematycznych.....	95
6.8. Włączone badania pierwotne	98
6.8.1. Charakterystyka włączonych badań pierwotnych	98
6.8.2. Punkty końcowe	107
6.8.3. Ocena homogeniczności	120
6.8.4. Ocena w skali GRADE	129
6.9. Porównanie RAM + PAK względem BSC	130
6.9.1. Ocena skuteczności	130
6.9.2. Ocena bezpieczeństwa	135
6.10. Porównanie RAM + PAK względem PAK	144
6.10.1. Ocena skuteczności	144
6.10.2. Zgony	152
6.10.3. Ocena bezpieczeństwa	154
6.11. Dodatkowa ocena bezpieczeństwa	183
6.11.1. Analiza bezpieczeństwa przedstawiona w ChPL	183
6.11.2. Analiza bezpieczeństwa przedstawiona w dokumencie FDA.....	186
6.11.3. Podsumowanie.....	188
7. Ograniczenia.....	189
8. Podsumowanie i wnioski końcowe	192
9. Dyskusja	199

10. Załączniki	203
10.1. Porównanie RAM + PAK względem PAK – dane w podgrupach	203
10.1.1. Ocena skuteczności	203
10.1.2. Ocena bezpieczeństwa	213
10.2. Wyniki badania ankietowego	222
10.3. Objasnienia poziomów rekomendacji i siły dowodów	227
10.4. Zakończone (nieopublikowane), trwające lub planowane badania kliniczne	229
10.5. Sprawdzenie zgodności analizy klinicznej z minimalnymi wymaganiami opisanymi w <i>Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań</i>	230
10.6. Strategia wyszukiwania w bazach głównych	232
10.6.1. I etap	232
10.6.2. II etap	237
10.7. Strategia wyszukiwania w bazach dodatkowych i rejestrze badań klinicznych	245
10.8. Charakterystyka przeglądów systematycznych włączonych do analizy	248
10.9. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do analizy	250
10.10. Badania wykluczone na podstawie pełnych tekstów	278
10.11. Skale oceny jakości badań	283
11. Spis tabel	286
12. Spis rysunków	293
13. Bibliografia.....	294

Indeks skrótów

Skrót	Rozwinięcie
ADRReports	ang. <i>European database of suspected adverse drug reaction reports</i> – Europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w Polsce
AHS	ang. <i>Alberta Health Services</i> - organizacja odpowiedzialna za służbę zdrowia w kanadyjskiej prowincji Alberta
ASCO	ang. <i>American Society of Clinical Oncology</i> – Amerykańskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej
ATC	klasyfikacja anatomiczno-terapeutyczno-chemiczna
BSC	ang. <i>best supportive care</i> – najlepsze postępowanie wspomagające
CENTRAL	ang. <i>The Cochrane Central Register of Controlled Trials</i> – baza z publikacjami badań randomizowanych z grupą kontrolną w ramach The Cochrane Library
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	ang. <i>confidence interval</i> – przedział ufności
CIS	cisplatyna
CRD	ang. <i>Centre for Reviews and Dissemination</i> – Centrum Przeglądów i Rozpowszechniania brytyjskiej służby zdrowia
CrI	ang. <i>credible interval</i> – przedział wiarygodności, jest bayesowskim odpowiednikiem przedziału ufności
CTCAE	ang. <i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i> – powszechne kryteria terminologiczne dla zdarzeń niepożądanych
DOC	docetaksel
ECOG	ang. <i>Eastern Cooperative Oncology Group</i> – Wschodnia Grupa Współpracy Onkologicznej
EMA	ang. <i>European Medicines Agency</i> – Europejska Agencja Leków
EORTC QLQ C-30	ang. <i>European Organisation for Research and Treatment of Cancer</i> – Europejska Organizacja Badań i Leczenia Raka; ang. <i>Quality of Life Questionnaire-Core 36</i> – kwestionariusz oceniający jakość życia
EQ-5D	ang. <i>EuroQol-5 Dimension</i> – kwestionariusz oceniający jakość życia
EQ-5D-3L	ang. <i>EuroQoL five-dimension three-level health status questionnaire</i> – kwestionariusz oceniający jakość życia
ESMO	ang. <i>European Society for Medical Oncology</i> – Europejskie Towarzystwo Onkologii Medycznej
ESSO	ang. <i>European Society of Surgical Oncology</i> – Europejskie Towarzystwo Chirurgii Onkologicznej
ESTRO	ang. <i>European Society for Radiotherapy and Oncology</i> – Europejskie Towarzystwo Radioterapii Onkologicznej
FDA	ang. <i>Food and Drug Administration</i> – Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków
FOLFIRI/mFOLFIRI	fluorouracyl + leukoworyna + irynotekan; zmodyfikowany schemat FOLFIRI (modyfikacja dawki leukoworyny)

Skrót	Rozwinięcie
GGN	górna granica normy
GPPŻ	gruczolakorak połączenia przełykowo-żołądkowego
GRADE	ang. <i>The Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation</i> – system służący do oceny jakości danych i klasyfikacji siły zaleceń
GŻ	gruczolakorak żołądka
HAS	fr. <i>Haute Autorité de Santé</i> – Francuska Agencja Oceny Technologii Medycznych
HER2	ang. <i>human epidermal growth factor receptor 2</i> – ludzki czynnik wzrostu naskórka
HR	ang. <i>hazard ratio</i> – hazard względny
ICMR	ang. <i>Indian Council of Medical Research</i> – Indyjska Rada Badań Medycznych
IQR	ang. <i>interquartile range</i> – rozstęp kwartylny
IRY	irynotekan
ITT	ang. <i>intention-to-treat</i> – populacja zgodna z zaplanowanym leczeniem
IS	istotność statystyczna
MedDRA	ang. <i>The Medical Dictionary for Regulatory Activities</i> – system służący do klasyfikacji zdarzeń/działań niepożądanych wg kategorii zaburzeń (układów i narządów)
MeSH	ang. <i>Medical Subject Headings</i> – system metadanych, którego celem jest indeksowanie artykułów medycznych i książek o tej tematyce
MZ	Minister Zdrowia
n	liczba chorych w grupie, u których wystąpiło zdarzenie
N	liczba chorych w grupie
NCCN	ang. <i>National Comprehensive Cancer Network</i> – Narodowa Sieć Referencyjnych Ośrodków Onkologicznych
NHS	ang. <i>National Health Service</i> – Brytyjska Narodowa Służba Zdrowia
NICE	ang. <i>National Institute for Health and Care Excellence</i> – agencja oceny technologii medycznych w Wielkiej Brytanii
NMA	ang. <i>network metaanalysis</i> – metaanaliza sieciowa
NNH	ang. <i>number needed to harm</i> – liczba chorych, których poddanie określonej interwencji przez określony czas wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego lub niewystąpieniem jednego korzystnego punktu końcowego
NNT	ang. <i>number needed to treat</i> – liczba chorych, których trzeba poddać danej interwencji przez określony czas, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy lub uniknąć jednego niekorzystnego punktu końcowego
OR	ang. <i>odds ratio</i> – iloraz szans
OS	ang. <i>overall survival</i> – czas przeżycia całkowitego
PAK	paklitaksel
pCODR	ang. <i>The pan-Canadian Oncology Drug Review</i> – instytucja powołana przez kanadyjskie Ministerstwo Zdrowia odpowiedzialne za ocenę dowodów klinicznych oraz efektywności ekonomicznej nowych leków
PFS	ang. <i>progression free survival</i> – czas przeżycia wolnego od progresji choroby
PH	ang. <i>proportional hazard</i> – ryzyko proporcjonalne

Skrót	Rozwinięcie
PICOS	ang. <i>population, intervention, comparison, outcome, study design</i> – populacja, interwencja, komparatory, punkty końcowe, metodyka
PLC	placebo
PRISMA	ang. <i>Preferred Reporting Items of Systematic reviews and Meta-Analyses</i> – preferowany sposób raportowania wyników przeglądów systematycznych i metaanaliz
PTOK	Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej
RAM	ramucyrumab
QALY	ang. <i>quality-adjusted life year</i> – liczba lat życia skorygowana jego jakością
RCT	ang. <i>randomized controlled trial</i> – randomizowane badanie kliniczne
RD	ang. <i>risk difference</i> – różnica ryzyka
RECIST	ang. <i>Response Evaluation Criteria In Solid Tumors</i> – kryteria oceny odpowiedzi na leczenie przeciwnowotworowe
SCA	ang. <i>Saskatchewan Cancer Agency</i> – agencja znajdująca się na terenie prowincji Saskatchewan w Kanadzie, zajmująca się prewencją, diagnostyką, badaniem i opieką nad chorymi na nowotwory
SD	ang. <i>standard deviation</i> – odchylenie standardowe
TEAE	ang. <i>treatment-emergent adverse event</i> – zdarzenia niepożądane, które pojawiły się w trakcie lub do 30 dni od zakończenia leczenia lub które występowały przed leczeniem, ale w jego trakcie lub do 30 dni od jego zakończenia nasiliły się
TK	tomografia komputerowa
TNM	ang. <i>tumor-nodes-metastases</i> – system klasyfikacji opisujący anatomiczną rozległość choroby (guz-węzły chłonne-przerzuty)
UHN	ang. <i>University Health Network</i> – organizacja w Kanadzie, zajmująca się opieką zdrowotną i badaniami klinicznymi
URPLWMI PB	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
VEGF	ang. <i>Vascular Endothelial Growth Factor</i> – czynnik wzrostu śródbłonna naczyniowego
WHO	ang. <i>World Health Organization</i> – Światowa Organizacja Zdrowia

Streszczenie

Zgodnie z *Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu* (dalej nazywanym *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań*), w ramach analizy klinicznej dla leku Cyramza® (ramucyrumab) stosowanego w leczeniu dorosłych chorych na miejscowo zaawansowanego nieoperacyjnego lub przerzutowego gruczolaka żołądka (GŻ) lub połączenia przełykowo-żołądkowego (GPPŻ), u których wykazano progresję choroby po pierwszej linii chemioterapii zawierającej pochodną platyny i fluoropirymidynę, wykonano porównawczą analizę skuteczności i bezpieczeństwa w/w produktu leczniczego z refundowanymi technologiami opcjonalnymi (BSC oraz PAK).

METODYKA

W ramach analizy klinicznej przedstawiono problem zdrowotny oraz określono praktykę kliniczną leczenia dorosłych chorych na miejscowo zaawansowanego nieoperacyjnego lub przerzutowego gruczolaka żołądka lub połączenia przełykowo-żołądkowego, u których wykazano progresję choroby po pierwszej linii chemioterapii zawierającej pochodną platyny i fluoropirymidynę, na podstawie zagranicznych i polskich wytycznych oraz opinii ekspertów klinicznych. Następnie dokonano wyboru komparatorów dla ramucyrumabu stosowanego z paklitakselem (RAM + PAK) oraz wykonano przegląd systematyczny. Przegląd został przeprowadzony zgodnie z Wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT), stanowiącymi załącznik do Zarządzenia nr 1/2010 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 4 stycznia 2010 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej, *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań* oraz zasadami przedstawionymi w „*Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*”, wersja 5.1.0.

WYBÓR KOMPparatorów I WYNIK PRZEGLĄDU SYSTEMATYCZNEGO

Na podstawie odnalezionych zagranicznych i polskich wytycznych klinicznych, opinii ekspertów oraz finansowania terapii w leczeniu dorosłych chorych na miejscowo

zaawansowanego nieoperacyjnego lub przerzutowego gruczolaka żołądka lub połączenia przełykowo-żołądkowego, u których wykazano progresję choroby po pierwszej linii chemioterapii zawierającej pochodną platyny i fluoropirymidynę, jako potencjalne komparatory wskazano najlepsze postępowanie wspomagające (BSC, ang. *best supportive care*) oraz paklitaksel (PAK).

W wyniku wykonanego I etapu przeglądu systematycznego odnaleziono 3 opracowania wtórne – *Abdel-Rahman 2015*, *EUnetHTA 2015* i *Wang 2015*, spełniające kryteria włączenia do analizy. Bazy informacji medycznej dla opracowania *EUnetHTA 2015*, którego cel był najbardziej zbliżony do celu niniejszego operacowania, zostały zamknięte w maju 2014 roku, mogły więc od tego czasu pojawić się nowe dane dla analizowanej technologii medycznej. Dla pozostałych dwóch odnalezionych przeglądów bazy medyczne zostały zamknięte w późniejszym terminie (w publikacji *Abdel-Rahman 2015* w kwietniu 2015 roku, a w publikacji *Wang 2015* we wrześniu 2014 roku), jednakże w przeglądach tych oceniano tylko częstość wybranych zdarzeń niepożądanych. W związku z tym uznano za zasadne przeprowadzenie kolejnego etapu przeszukiwania. Ponadto, na podstawie odnalezionych opracowań wtórnych stwierdzono, iż istnieje co najmniej jedno badanie RCT porównujące RAM + PAK względem PAK, niemniej jednak najprawdopodobniej nie ma dostępnych badań bezpośrednio porównujących analizowaną interwencję z BSC lub umożliwiających przeprowadzenie porównania pośredniego przez jedną wspólną referencję.

W związku z powyższym zdecydowano o przeprowadzeniu II etapu przeglądu w taki sposób, aby możliwe było odnalezienie badań, które mogą posłużyć do wykonania porównań bezpośrednich, pośrednich lub nawet wielokrotnie pośrednich, także z zastosowaniem statystyki bayesowskiej. Oprócz przeszukiwania przeprowadzonego w głównych bazach informacji medycznych, w celu odnalezienia wszystkich danych spełniających kryteria włączenia do analizy, przeszukano również bazy abstraktów konferencyjnych.

W II etapie przeglądu odnaleziono 1 badanie randomizowane (*RAINBOW* – 1 publikacja pełnotekstowa: *Wilke 2014*, 4 abstrakty konferencyjne: *Muro 2015*, *Taberero 2015*, *Wilke 2014b* oraz *Wilke 2014c*) bezpośrednio porównujące badaną interwencję w populacji docelowej z jednym z komparatorów (PAK). Nie odnaleziono natomiast żadnych badań pozwalających na bezpośrednie porównanie RAM + PAK z BSC. Nie odnaleziono także badań, które umożliwiałyby porównanie pośrednie przez jedną wspólną referencję. W

konsekwencji do analizy włączono badania umożliwiające skonstruowanie sieci dowodów naukowych łączących RAM + PAK z BSC:

- ⊕ badanie *COUGAR-02* (publikacja *Ford 2014*), porównujące docetaksel (DOC) vs BSC;
- ⊕ badanie *Higuchi 2014*, porównujące irynotekan (IRY) + cisplatynę (CIS) vs IRY;
- ⊕ badanie *REGARD* (publikacja *Fuchs 2014*), porównujące RAM vs BSC;
- ⊕ badanie *Roy 2013*, porównujące IRY vs DOC¹;
- ⊕ badanie *Sym 2013*, porównujące IRY vs mFOLFIRI;
- ⊕ badanie *Thuss-Patience 2011*, porównujące IRY vs BSC;
- ⊕ badanie *TRICS* (publikacja *Nishikawa 2015*), porównujące IRY + CIS vs IRY;
- ⊕ badanie *WJOG 4007* (publikacja *Hironaka 2013*), porównujące IRY vs PAK.

W ramach przeglądu stron urzędów zajmujących się nadzorem i monitorowaniem bezpieczeństwa produktów leczniczych pod kątem informacji skierowanych do osób wykonujących zawody medyczne, odnaleziono 2 dokumenty, spełniające kryteria włączenia do niniejszego przeglądu systematycznego, zawierające dodatkowe dane dotyczące profilu bezpieczeństwa ocenianej technologii medycznej:

- ⊕ 1 dokument wydany przez EMA (ang. *European Medicines Agency* – Europejska Agencja Leków): *Charakterystyka Produktu Leczniczego (ChPL) Cyramza®*;
- ⊕ 1 dokument wydany przed FDA (ang. *Food and Drug Administration* – Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków) zawierający charakterystykę produktu Cyramza®, z którego uwzględniono ostrzeżenia dotyczące stosowania leku.

¹ w badaniu analizowano skuteczność oraz bezpieczeństwo stosowania u chorych PEP02, IRY oraz DOC. Ze względu na kryterium interwencji niniejszej analizy, postanowiono przedstawić jedynie dane dla grupy IRY oraz grupy DOC

RAM + PAK vs BSC

Ocena skuteczności

Przeprowadzone analizy z zastosowaniem porównań wielokrotnie pośrednich oraz metaanaliz sieciowych wykazały, iż ramucyrumab stosowany w skojarzeniu z paklitakselem jest terapią skuteczniejszą w porównaniu do BSC.

Udowodniono, że stosowanie RAM + PAK istotnie statystycznie wydłuża OS względem BSC. Szacuje się, że ryzyko wystąpienia zgonu w grupie przyjmującej opiniowaną technologię medyczną jest o 66% mniejsze względem tego ryzyka wśród chorych otrzymujących BSC. Wynik ten został potwierdzony obliczeniami z wykorzystaniem statystyki bayesowskiej, gdzie ryzyko wystąpienia zgonu w grupie RAM + PAK oszacowano na 65% mniejsze względem tego ryzyka w grupie BSC. W wyniku analiz wykazano także, że opiniowana technologia medyczna stosowana w skojarzeniu z paklitakselem istotnie statystycznie wydłuża PFS w porównaniu do BSC. Ponieważ analiza PFS wymagała przyjęcia szeregu założeń (nie odnaleziono badań umożliwiających wykonanie porównania RAM + PAK względem BSC), wykonanie obliczeń wiązało się z koniecznością ustalenia poziomu niepewności odnoszącego się do wspomnianych założeń. W wyniku przeprowadzenia szeregu analiz otrzymano wynik, w którym ryzyko wystąpienia progresji choroby lub zgonu jest o 73% niższe względem tego ryzyka w grupie BSC. W opinii analityków uzyskane różnice mogą być także istotne klinicznie.

Ocena bezpieczeństwa

Wyniki niniejszej analizy wskazują, że ramucyrumab stosowany w skojarzeniu z paklitakselem może być uznany za terapię bezpieczną. Należy jednak mieć na uwadze częstsze występowanie neutropenii (nawet ≥ 3 . stopnia nasilenia) – co wykazano także w porównaniu opiniowanej technologii medycznej względem PAK. Możliwe, że w tym przypadku różnica między grupami jest istotna także klinicznie. Nie zaobserwowano jednak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w częstości występowania gorączki neutropenicznej ≥ 3 . stopnia nasilenia.

Wyniki analizy bezpieczeństwa należy traktować ze szczególną ostrożnością, ponieważ badania włączone do analizy nie zostały zaprojektowane tak, aby możliwe było wykazanie różnic między badanymi grupami w odniesieniu do profilu bezpieczeństwa. Ponadto, okres

obserwacji nie był spójny dla analizowanych grup chorych. Wyniki analiz mają więc jedynie charakter poglądowy.

RAM + PAK vs PAK

Ocena skuteczności

Analiza danych pochodzących z badania *RAINBOW* wykazała, iż stosowanie ramucyrumabu w skojarzeniu z paklitakselem jest skuteczniejsze w porównaniu z paklitakselem stosowanym w monoterapii.

Zastosowanie terapii skojarzonej (RAM + PAK) wiąże się z istotnie statystycznie dłuższym czasem przeżycia całkowitego (OS, ang. *overall survival*) względem tego przeżycia podczas stosowania PAK w monoterapii. Wyniki hazardu względnego (HR, ang. *hazard ratio*) dla OS w populacji z 1. regionu geograficznego (najbardziej zbliżonego do populacji polskiej) wyniósł 0,726 (95% CI: 0,580; 0,909). W opinii analityków oraz w oparciu o wnioski autorów przeglądu *EUnetHTA 2015* uzyskany wynik można uznać za istotny klinicznie.

Analiza jakości życia (istotnego klinicznie punktu końcowego) oceniana za pomocą europejskiego kwestionariusza jakości życia EORTC QLQ-C30 (ang. *European Organisation for Research and Treatment of Cancer, Quality of Life Questionnaire*) wykazała, iż zastosowanie RAM łącznie z PAK nie spowoduje większego obniżenia jakości życia niż stosowanie jedynie PAK – jakość życia przy stosowaniu RAM + PAK lub PAK można uznać za porównywalną. Podczas analizy jakości życia za pomocą europejskiego kwestionariusza EQ-5D (ang. *EuroQoL five-dimension questionnaire*) także wykazano, że RAM + PAK nie spowoduje większego obniżenia jakości życia niż stosowanie PAK samodzielnie.

Udowodniono, że zastosowanie RAM + PAK będzie się wiązało z istotnie statystycznie (a także klinicznie – w opinii analityków) dłuższym czasem przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS, ang. *progression-free survival*) w porównaniu do PAK. Parametr HR dla PFS przy uwzględnieniu populacji z 1. regionu geograficznego wyniósł 0,631 (95% CI: 0,506; 0,786). Ponadto, wykazano iż przy stosowaniu RAM łącznie z PAK możliwe jest uzyskanie istotnie statystycznie (możliwe, że także klinicznie – w opinii analityków) dłuższego czasu do wystąpienia progresji choroby.

U chorych leczonych RAM + PAK, w porównaniu z chorymi leczonymi PAK możliwe jest istotnie statystycznie częstsze uzyskanie kontroli choroby oraz odpowiedzi na leczenie

(odpowiedź obiektywna). Progresję choroby raportowano blisko dwa razy częściej w grupie PAK, natomiast stabilizacja choroby występowała w zbliżonych odsetkach chorych w obu grupach. W oparciu o otrzymane wyniki, można stwierdzić, że po zastosowaniu RAM + PAK możliwe jest uzyskanie lepszej odpowiedzi na leczenie (częściej i przez dłuższy czas). W opinii analityków różnice między analizowanymi grupami mogą zostać uznane za klinicznie istotne.

Ocena bezpieczeństwa

Na podstawie przedstawionych częstości występowania zdarzeń lub działań niepożądanych możliwe jest wnioskowanie, iż dodanie ramucyrumabu do terapii paklitakselem nie powoduje znacznego pogorszenia profilu bezpieczeństwa, należy się jednak liczyć z tym, że niektóre ze zdarzeń mogą wystąpić częściej. Z uwagi na różniące się okresy leczenia w obydwu grupach, nie jest zasadne szacowanie istotności statystycznej różnic między grupami, a obserwowanie istotnych klinicznie różnic między analizowanymi terapiami w opinii analityków jest mało prawdopodobne (z wyjątkiem neutropenii, która występowała wyjątkowo często – chociaż nie wiązało się to z częstym występowaniem gorączki neutropenicznej).

Zaobserwowano, iż ciężkie zdarzenia niepożądane w badaniu wystąpiły u zbliżonego odsetka chorych. Natomiast zdarzenia niepożądane raportowane w czasie leczenia (TEAE, ang. *treatment-emergent adverse events*) raportowano u niemal wszystkich chorych biorących udział w badaniu RAINBOW. U 81,7% chorych z grupy RAM + PAK oraz u 62,6% chorych z grupy PAK były to zdarzenia ≥ 3 . stopnia nasilenia. Najczęstsze TEAE (występujące u $\geq 25\%$ chorych w którejkolwiek z grup) to zdarzenia dotyczące przede wszystkim zaburzeń krwi i układu chłonnego oraz żołądka i jelit, ale również inne zdarzenia, tj. łysienie czy zmęczenie.

W badaniu zaobserwowano wyraźną różnicę w częstości występowania zdarzeń niepożądanych szczególnego zainteresowania tj. krwawienia/krwotoku, krwawienia z nosa oraz nadciśnienia (częściej w przypadku RAM + PAK). Podczas oceny immunogenności nie odnotowano różnic pomiędzy grupą przyjmującą RAM + PAK i grupą PAK. Przerwanie leczenia obserwowano z podobną częstością między analizowanymi grupami.

Uzupełniająca ocena bezpieczeństwa

Na podstawie dokumentów odnalezionych w ramach uzupełniającej oceny bezpieczeństwa uznano, iż podczas leczenia ramucyrumabem należy zwracać szczególną uwagę na

możliwość wystąpienia tętnicznych incydentów zakrzepowo-zatorowych, zaburzeń żołądka i jelit tj. perforacji przewodu pokarmowego, krwawienia, nadciśnienia tętniczego, zaburzenia gojenia się ran, zaburzeń czynności wątroby, białkomoczu i innych zaburzeń czynności nerek oraz reakcji w miejscu podania. W sytuacji wystąpienia tych zdarzeń o ciężkim nasileniu, należy czasowo lub definitywnie zakończyć leczenie ramucyrumabem.

WNIOSKI

Analiza skuteczności wykazała, iż stosowanie ramucyrumabu w skojarzeniu z paklitakselem jest skuteczniejsze w porównaniu zarówno z BSC, jak i w porównaniu z paklitakselem stosowanym w monoterapii. Wyniki porównania RAM + PAK względem BSC wskazują, że ramucyrumab stosowany w skojarzeniu z paklitakselem może być uznany za terapię o akceptowalnym bezpieczeństwie. Należy jednak mieć na względzie częstsze występowanie neutropenii (nawet ≥ 3 . stopnia nasilenia), chociaż występowanie gorączki neutropenicznej nie było znaczące i nie odnotowano statystycznie istotnej różnicy między grupami w częstości jej występowania. Natomiast analiza profilu bezpieczeństwa RAM+PAK w porównaniu z PAK wskazuje, iż dodanie ramucyrumabu do terapii paklitakselem nie spowoduje znacznego pogorszenia profilu bezpieczeństwa, należy się jednak liczyć z tym, że niektóre ze zdarzeń mogą wystąpić częściej.

Główne wnioski z analizy skuteczności oraz bezpieczeństwa wyciągnięto na podstawie istotnych klinicznie punktów końcowych.

W związku z faktem, iż gruczolakorak żołądka lub połączenia przełykowo-żołądkowego po niepowodzeniu I linii leczenia uznany został za chorobę rzadką o zagrażającym życiu i wyniszczającym charakterze, EMA nadała ramucyrumabowi status „leku sierocego”, uznając go za korzystną opcję leczniczą w tej grupie chorych. Status ten w pewnym stopniu usprawiedliwia wysoki koszt leku związany z koniecznością zwrotu nakładów poniesionych w związku z prowadzonymi badaniami oraz zakłada brak obowiązku przeprowadzenia pełnej analizy ekonomicznej, a jedynie obowiązek uzasadnienia ceny leku.

Na podstawie uzyskanych wyników stwierdzono, iż zasadnym jest stosowanie RAM + PAK w praktyce klinicznej i należy go uznać za najskuteczniejszą metodę dostępną obecnie w terapii opisywanej populacji, a tym samym uznać za zasadne wnioskowanie o finansowanie w ramach zaproponowanego *Programu lekowego*.

1. Cel analizy

Zgodnie z *Rozporządzeniem Ministra Zdrowia (MZ) w sprawie minimalnych wymagań* celem analizy klinicznej dla leku Cyramza® (ramucyrumab) stosowanego w leczeniu chorych na zaawansowanego gruczolakoraka żołądka lub połączenia przelykowo-żołądkowego jest wykonanie porównawczej analizy skuteczności i bezpieczeństwa w/w produktu leczniczego z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną. W sytuacji, gdyby nie istniała ani jedna technologia opcjonalna, analiza kliniczna powinna obejmować porównanie z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiednio dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu.

2. Metodyka

Zgodnie z *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań* analiza kliniczna powinna zawierać:

- ⊕ opis problemu zdrowotnego, uwzględniający przegląd dostępnych w literaturze naukowej wskaźników epidemiologicznych, w tym współczynników zapadalności i rozpowszechnienia stanu klinicznego wskazanego we wniosku, w szczególności odnoszących się do polskiej populacji;
 - ⊕ opis technologii opcjonalnych, z wyszczególnieniem refundowanych technologii opcjonalnych, z określeniem sposobu i poziomu ich finansowania;
 - ⊕ przegląd systematyczny badań pierwotnych wyselekcjonowanych w zakresie:
 - ⊕ charakterystyki populacji, w której przeprowadzone były badania, zgodnej z populacją docelową wskazaną we wniosku refundacyjnym;
 - ⊕ charakterystyki technologii zastosowanych w badaniach, m.in. wnioskowaną technologię;
 - ⊕ parametrów skuteczności i bezpieczeństwa, stanowiących przedmiot badań;
 - ⊕ metodyki badań;
 - ⊕ wskazanie opublikowanych przeglądów systematycznych odnośnie opiniowanej technologii medycznej w populacji uwzględnionej we wniosku refundacyjnym.
-

Przegląd systematyczny wykonany w ramach analizy klinicznej przeprowadzono zgodnie z Wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT), stanowiącymi załącznik do Zarządzenia nr 1/2010 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 4 stycznia 2010 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej, *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań* oraz zasadami przedstawionymi w „*Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*”, wersja 5.1.0.

Zgodnie z *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań* przegląd systematyczny zawiera:

- ⊕ porównanie z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku jej braku – z inną technologią opcjonalną;
- ⊕ wskazanie wszystkich badań spełniających kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego;
- ⊕ opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych;
- ⊕ opis procesu selekcji badań, w szczególności liczby doniesień naukowych wykluczonych w poszczególnych etapach selekcji oraz przyczyn wykluczenia na etapie selekcji pełnych tekstów – w postaci diagramu;
- ⊕ charakterystykę każdego z badań włączonych do przeglądu w postaci tabelarycznej, z uwzględnieniem:
 - ⊕ opisu metodyki badania w tym wskazania czy dane badanie zostało zaprojektowane w metodyce umożliwiającej wskazanie wyższości/równoważności/nie mniejszej skuteczności technologii wnioskowanej od technologii opcjonalnej;
 - ⊕ kryteriów selekcji osób podlegających rekrutacji do badania;
 - ⊕ opisu procedury przypisania osób badanych do technologii;
 - ⊕ charakterystyki grupy osób badanych;
 - ⊕ charakterystyki procedur, którym zostały poddane osoby badane;
 - ⊕ wykazu wszystkich parametrów podlegających ocenie w badaniu;
 - ⊕ informacji na temat odsetka osób, które przestały uczestniczyć przed jego zakończeniem;
 - ⊕ wskazania źródeł finansowania badania;

-
- ⊕ zestawienie wyników uzyskanych w każdym z badań w zakresie zgodnym z kryteriami selekcji badań pierwotnych w odniesieniu do parametrów skuteczności i bezpieczeństwa w postaci tabelarycznej;
 - ⊕ informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, aktualne na dzień złożenia wniosku, pochodzące w szczególności ze źródeł stron internetowych URPLW MiPB (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych), EMA (ang. *European Medicines Agency* – Europejska Agencja Leków), FDA (ang. *Food and Drug Administration* – Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków).
-

3. Problem zdrowotny – zaawansowany gruczolakorak żołądka lub połączenia przełykowo-żołądkowego

3.1. Populacja docelowa

Populację docelową dla ramucyrumabu (lek Cyramza®), stosowanego w skojarzeniu z paklitakselem, wskazaną w projekcie programu lekowego, stanowią dorośli chorzy na miejscowo zaawansowanego nieoperacyjnego lub przerzutowego gruczolaka żołądka (GŻ) lub połączenia przełykowo-żołądkowego (GPPŻ), u których wykazano progresję choroby po pierwszej linii chemioterapii zawierającej pochodną platyny i fluoropirymidynę. Zgodnie z zapisem programu lekowego populację docelową stanowią wyłącznie chorzy w stanie sprawności 0 lub 1 w skali ECOG (ang. *Eastern Cooperative Oncology Group* – Wschodnia Grupa Współpracy Onkologicznej), w związku z tym populacja została zawężona względem populacji wskazanej w *Charakterystyce Produktu Leczniczego Cyramza®*.

3.2. Definicja i klasyfikacja

Rak żołądka należy do złośliwych nowotworów żołądka [32, 62, 91]. Termin rak (ang. *carcinoma*) oznacza, iż jest to nowotwór (ang. *cancer*) powstający z komórek nabłonkowych pochodzenia endodermalnego lub ektodermalnego. Około 90-95% wszystkich raków żołądka to gruczolaki [32, 74].

Zgodnie z Międzynarodową Klasyfikacją Chorób i Problemów Zdrowotnych ICD-10 nowotwory złośliwe żołądka obejmują kod C16, w tym oznaczenia alfanumeryczne dzielone na następujące podtypy:

- ⊕ C16.0 Wpust, w tym: ujście wpustowe, połączenie przełykowo-wpustowe, połączenie przełykowo-żołądkowe, przełyk i żołądek;
- ⊕ C16.1 Dno żołądka;

- ⊕ C16.2 Trzon żołądka;
- ⊕ C16.3 Ujście odźwiernika, w tym: ujście żołądka;
- ⊕ C16.4 Odźwiernik, w tym: część odźwiernikowa, kanał odźwiernika;
- ⊕ C16.5 Krzywizna mniejsza żołądka, umiejscowienie nieokreślone, w tym: krzywizna mniejsza żołądka niesklasyfikowana w C16.1-C16.4;
- ⊕ C16.6 Krzywizna większa żołądka, umiejscowienie nieokreślone, w tym: krzywizna większa żołądka niesklasyfikowana w C16.0-C16.4;
- ⊕ C16.8 Zmiana przekraczająca granice jednego umiejscowienia w obrębie żołądka;
- ⊕ C16.9 Żołądek, umiejscowienie nieokreślone, w tym: rak żołądka bliżej nieokreślony [91].

Rak połączenia przełykowo-żołądkowego może być teoretycznie traktowany jako nowotwór przełyku lub żołądka. W niniejszym opracowaniu przyjęto podejście zgodne z przedstawioną klasyfikacją ICD-10, w której rak połączenia przełykowo-żołądkowego należy do nowotworów żołądka – a dokładnie, ze względu na pochodzenie z komórek nabłonkowych (endodermalnego lub ektodermalnego) – do raków żołądka [32, 74].

Rak żołądka występuje w dowolnej części żołądka (tzn. może obejmować dowolne oznaczenia alfanumeryczne w obrębie kodu C16 w klasyfikacji ICD-10), natomiast rak połączenia przełykowo-żołądkowego jest zdefiniowany, jako zmiana, której centrum umiejscowione jest w odległości 5 cm poniżej lub powyżej od anatomicznego wpustu żołądka [83].

Istnieją różne klasyfikacje raków żołądka, najczęściej używana jest jednak klasyfikacja wg Laurena i klasyfikacja WHO² [40].

² ang. *World Health Organization* – Światowa Organizacja Zdrowia

Histokliniczna klasyfikacja Laurena uwzględnia morfologię komórek i sposób naciekania gruczolaka żołądka. Wyróżnia ona dwa typy raka żołądka:

- ⊕ typ rozlany – gruczolaki typu rozlanego cechują się obecnością pojedynczych komórek lub małych gniazd raka o niewielkiej kohezji; rozrastają się śródściennie z rozproszonymi komórkami nowotworowymi, nie tworząc wyraźnych granic; ze względu na wysoki stopień złośliwości charakteryzują się gorszym rokowaniem;
- ⊕ typ jelitowy – gruczolaki typu jelitowego cechują się morfologicznym podobieństwem do błony śluzowej jelita; w strukturze przeważa budowa gruczołowa z komórkami przypominającymi cylindryczne komórki jelitowe oraz obecność komórek kubkowych wytwarzających kwaśne mukopolisacharydy; towarzyszy im zwykle zanikowe zapalenie błony śluzowej wraz z metaplastją jelitową; typ jelitowy charakteryzuje się rozprężającym sposobem naciekania i lepszym rokowaniem [75].

Klasyfikacja WHO z 2010 roku wyróżnia 4 główne histologiczne typy raka gruczołowego żołądka: brodawkowaty, cewkowy, śluzowy i z komórek sygnetowatych [40].

W przypadku połączenia przełykowo-żołądkowego, w zależności od lokalizacji, wyróżnia się trzy typy raka (zapropozowane przez m.in. Siewerta i Steina):

- ⊕ typ I – guz dystalnej części przełyku, zwykle powstaje w obszarze metaplastji jelitowej przełyku (przykładem której jest przełyk Barretta) i może naciekać połączenie przełykowo-żołądkowe od góry;
- ⊕ typ II – właściwy guz wpustu żołądka, wywodzący się z komórek nabłonka wpustu żołądka lub którego podłożem jest krótki segment metaplastji jelitowej połączenia przełykowo-żołądkowego;
- ⊕ typ III – guz podwpustowy naciekający połączenie przełykowo-żołądkowe i dystalną część przełyku od dołu [83].

3.2.1. Zaawansowanie i resekcyjność nowotworu

Stopień zaawansowania klinicznego raka żołądka i połączenia przełykowo-żołądkowego ocenia się stosując klasyfikację TNM (system klasyfikacji opisujący anatomiczną rozległość

choroby), oceniającą guz (T – ang. *tumor*), zajęcie regionalnych węzłów chłonnych (N – ang. *node*) oraz obecność lub brak przerzutów odległych (M – ang. *metastases*) [75, 82, 92, 93]. W przypadku raka połączenia przełykowo-żołądkowego dodatkowo ocenia się złośliwość histologiczną (G – ang. *grade*) nowotworu [75, 93] na podstawie stopnia zróżnicowania komórek guza, gdzie:

- ⊕ GX — nie można określić zróżnicowania;
- ⊕ G1 — rak dobrze zróżnicowany;
- ⊕ G2 — rak średnio zróżnicowany;
- ⊕ G3 — rak mało zróżnicowany;
- ⊕ G4 — rak niezróżnicowany (brak zróżnicowania, czyli anaplazja bardzo dużego stopnia) [109].

Tabela 1.
Klasyfikacja klinicznego zaawansowania gruczolakoraka żołądka i połączenia przełykowo-żołądkowego według TNM

Sposób oznaczenia	Rak żołądka	Gruczolakorak połączenia przełykowo-żołądkowego
	Interpretacja	
Guz pierwotny		
TX	Nie można ocenić guza pierwotnego.	
T0	Nie stwierdza się obecności guza pierwotnego.	
Tis	Rak przedinwazyjny – <i>in situ</i> (rak śródnabłonkowy nienaciekający blaszki właściwej błony śluzowej).	Dysplazja dużego stopnia.
T1	Guz nacieka blaszkę właściwą, blaszkę mięśniową błony śluzowej lub warstwę podśluzową: <ul style="list-style-type: none"> ⊕ T1a – guz nacieka blaszkę właściwą lub blaszkę mięśniową błony śluzowej; ⊕ T1b – guz nacieka warstwę podśluzową. 	
T2	Guz nacieka warstwę mięśniową*.	
T3	Guz nacieka tkankę łączną znajdującą się pod warstwą surowiczą, ale nie nacieka otrzewnej trzewnej ani otaczających struktur**.	Guz nacieka przydanek (zewnątrzną warstwę ściany przełyku, którą stanowi okoprytytkowa tkanka łączna).

Sposób oznaczania	Rak żołądka	Gruczolakorak połączenia przełykowo-żołądkowego
	Interpretacja	
T4	<p>Guz nacieka otrzewną trzewną lub sąsiadujące struktury**:</p> <ul style="list-style-type: none"> • T4a – guz nacieka otrzewną trzewną; • T4b – guz nacieka sąsiadujące struktury. 	<p>Guz nacieka struktury sąsiadujące z przełykiem:</p> <ul style="list-style-type: none"> • T4a – guz możliwy do usunięcia operacyjnego, naciekający opłucną, osierdzie lub przeponę; • T4b – guz niemożliwy do usunięcia operacyjnego, naciekający pozostałe struktury sąsiadujące z przełykiem, np. aorta, trzon kręgu czy tchawica.
Regionalne węzły chłonne		
NX	Nie można ocenić regionalnych węzłów chłonnych.	
N0	Nie stwierdza się przerzutów w regionalnych węzłach chłonnych***.	
N1	Obecne są przerzuty w 1-2 regionalnych węzłach chłonnych.	
N2	Obecne są przerzuty w 3-6 regionalnych węzłach chłonnych.	
N3	<p>Obecne są przerzuty w ≥ 7 regionalnych węzłach chłonnych:</p> <ul style="list-style-type: none"> • N3a – obecne są przerzuty w 7-15 regionalnych węzłach chłonnych; • N3b – obecne są przerzuty w ≥ 16 regionalnych węzłach chłonnych. 	Obecne są przerzuty w ≥ 7 regionalnych węzłach chłonnych.
Przerzuty odległe		
M0	Nie stwierdza się przerzutów odległych.	
M1	Stwierdza się obecność przerzutów odległych.	
Stopnie zaawansowania		
Stopień 0	Tis, N0, M0	Tis, N0, M0, GX/G1
Stopień IA	T1, N0, M0	T1, N0, M0, GX/G1/G2
Stopień IB	T2, N0, M0 lub T1, N1, M0	T1, N0, M0, G3 lub T2, N0, M0, GX/G1/G2
Stopień IIA	T3, N0, M0 lub T2, N1, M0 lub T1, N2, M0	T2, N0, M0, G3
Stopień IIB	T4a, N0, M0 lub T3, N1, M0 lub T2, N2, M0 lub T1, N3, M0	T3, N0, M0, dowolne G lub T1/T2, N1, M0, dowolne G
Stopień IIIA	T4a, N1, M0 lub T3, N2, M0 lub T2, N3, M0	T1/T2, N2, M0, dowolne G lub T3, N1, M0, dowolne G lub T4a, N0, M0, dowolne G
Stopień IIIB	T4b, N0-1, M0 lub T4a, N2, M0 lub T3, N3, M0	T3, N2, M0, dowolne G
Stopień IIIC	T4b, N2/N3, M0 lub T4a, N3, M0	T4a, N1/N2, M0, dowolne G lub T4b, dowolne N, M0, dowolne G lub dowolne T, N3, M0, dowolne G
Stopień IV	dowolne T, dowolne N, M1	dowolne T, dowolne N, M1, dowolne G

* rak żołądka może naciekać warstwę mięśniową ściany żołądka i szerzyć się więzadłem żołądkowo-okrężniczym i żołądkowo-wątrobowym albo siecią większą lub mniejszą, jednak nie przerywa ciągłości otrzewnej trzewnej pokrywającej wymienione struktury – w takim przypadku guz jest klasyfikowany,

jako T3; jeśli ciągłość otrzewnej trzewnej pokrywającej więzadła żołądkowe lub sieć zostanie przerwana, guz należy zaklasyfikować jako T4

** do struktur/narządów sąsiednich zalicza się: śledzionę, okrężnicę poprzeczną, wątrobę, przeponę, trzustkę, ścianę jamy brzusznej, nadnercze, nerkę, jelito cienkie i przestrzeń zaotrzewnową; śródściennie szerzenie się nowotworu do dwunastnicy i przełyku klasyfikuje się, biorąc pod uwagę największą głębokość naciekania w wymienionych odcinkach przewodu pokarmowego, w tym także w obrębie żołądka

*** rak żołądka: kategorię N0 należy stosować wówczas, gdy nie stwierdza się przerzutów w żadnym z przebadanych węzłów chłonnych, niezależnie od całkowitej liczby węzłów usuniętych i poddanych badaniu – regionalne węzły chłonne żołądka: węzły wpustowe, węzły położone wzdłuż krzywizny mniejszej, naczyń żołądkowych krótkich, naczyń żołądkowo-sieciowych, węzły nad- i pododźwiernikowe, węzły położone wzdłuż tętnicy żołądkowej lewej, tętnicy wątrobowej wspólnej, wokół pnia trzewnego, węzły wnęki śledziony, węzły położone wzdłuż tętnicy śledzionowej, węzły więzadła wątrobowo-dwunastniczego, węzły na tylnej powierzchni głowy trzustki, węzły położone wzdłuż tętnicy/żyły krezkowej górnej, wzdłuż naczyń okrężniczych środkowych, w rozwarze aortalnym, wokół aorty brzusznej, na przedniej powierzchni głowy trzustki, zdłuż dolnego brzegu trzustki, węzły podprzeponowe, węzły położone w rozwarze przełykowym przepony, węzły okołoprzełykowe w dolnej części klatki piersiowej, węzły nadprzeponowe, śródpiersiowe tylne; regionalne węzły chłonne połączenia przełykowo-żołądkowego obejmują węzły od okołoprzełykowych szyjnych do węzłów chłonnych pnia trzewnego

Źródło: opracowanie własne na podstawie [56, 92, 93]

Odnaleziono różne definicje zaawansowanego (miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego) raka żołądka i połączenia przełykowo-żołądkowego:

- ⊕ wg polskich wytycznych zaawansowany rak żołądka to rak w stopniu T3/T4 [75];
- ⊕ wg *Podręcznika chorób wewnętrznych* pod redakcją dr med. Piotra Gajewskiego wczesny rak żołądka to rak obejmujący jedynie błonę śluzową (ew. błonę podśluzową), nienaciekający błony mięśniowej ściany żołądka [32]. Zgodnie z podziałem, w którym rak żołądka dzieli się na postać wczesną lub zaawansowaną [44], można przyjąć, iż postać zaawansowana obejmuje zmiany naciekające struktury inne niż błonę śluzową żołądka (stopień \geq T2);
- ⊕ wg amerykańskich specjalistów wczesny rak żołądka obejmuje błonę śluzową i/lub podśluzową, a także może obejmować przerzuty do węzłów chłonnych – w związku z tym można przyjąć, że postać zaawansowana raka żołądka obejmuje guzy T2-T4 i/lub postać z przerzutami odległymi (cecha M1) [44];
- ⊕ wg wytycznych NCCN (ang. *National Comprehensive Cancer Network* – Narodowa Sieć Referencyjnych Ośrodków Onkologicznych) zaawansowany rak żołądka obejmuje guzy T2-T4, w tym: miejscowo zaawansowany rak połączenia przełykowo-żołądkowego obejmuje guzy T3 lub daje przerzuty do 1-2 regionalnych węzłów chłonnych, a przerzutowy obejmuje stopień IV zaawansowania klinicznego według klasyfikacji TNM [105, 106];

- ⊕ wg wytycznych ESMO (ang. *European Society for Medical Oncology* – Europejskie Towarzystwo Onkologii Medycznej) miejscowo zaawansowany rak połączenia przełykowo-żołądkowego obejmuje guzy T3-T4 z lub bez przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych oraz bez przerzutów odległych, natomiast rak z przerzutami definiowany jest poprzez obecność przerzutów odległych [100];
- ⊕ wg ICMR (ang. *Indian Council of Medical Research* – Indyjska Rada Badań Medycznych) miejscowo zaawansowany rak żołądka to rak T3-T4 wraz z obecnymi przerzutami do węzłów chłonnych, natomiast rak przerzutowy to rak z przerzutami odległymi lub w stopniu T4 [102].

W niniejszym opracowaniu przyjęto następującą definicję dla zaawansowanego (miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami) raka żołądka oraz połączenia przełykowo-żołądkowego: lokalizacja zmiany T3-T4 i/lub obecność przerzutów odległych (cecha M1).

Według SCA (ang. *Saskatchewan Cancer Agency* – agencja znajdująca się na terenie prowincji Saskatchewan w Kanadzie, zajmująca się prewencją, diagnostyką, badaniem i opieką nad chorymi na nowotwory), chorzy na potencjalnie resekcyjny GŻ lub GPPŻ, to chorzy na nowotwór w stopniu zaawansowania I-III wg klasyfikacji TNM – potencjalnie nieresekcyjne jest tylko stadium IV [107, 108]. Natomiast w opinii NCCN rak żołądka jest rozpatrywany jako nieresekcyjny, jeżeli istnieje dowód na zajęcie przez zmianę otrzewnej (w tym pozytywny wynik cytologii płynu lub popłuczyn otrzewnej), obecne są przerzuty odległe lub nowotwór jest w stadium miejscowo zaawansowanym (wysokie prawdopodobieństwo lub potwierdzona obecność przerzutów w węzłach chłonnych N3 lub N4; zajęcie głównych struktur naczyniowych lub przyleganie do nich – z wyjątkiem naczyń krwionośnych śledziony) [105]. Z kolei rak połączenia przełykowo-żołądkowego rozpatrywany jest jako nieresekcyjny, jeżeli zmiana zajęła węzły chłonne położone w dołach nadobojczykowych, guz znajduje się w stopniu zaawansowania klinicznego T4b z zajęciem serca, głównych naczyń, tchawicy, wątroby, trzustki, płuc lub śledziony, masywnej limfadenopatii w wielu miejscach (większość przypadków) lub gdy guz daje przerzuty [106]. W związku z różnym definiowaniem nieresekcyjności GŻ lub GPPŻ przez wymienione wyżej organizacje, w niniejszym opracowaniu przyjęto możliwie szerokie definicje nieresekcyjności raka żołądka i połączenia przełykowo-żołądkowego, tj. definicje NCCN.

3.2.2. Stan sprawności

Do obiektywnej oceny ogólnej sprawności dorosłego chorego stosuje się skalę sprawności Karnofsky'ego lub WHO/Zubroda/ECOG. Zestawienie obydwu skal przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 3.
Porównanie skal służących do obiektywnej oceny sprawności chorych

Skala sprawności Karnofsky'ego		Skala WHO/Zubroda/ECOG	
Punktacja	Interpretacja	Punktacja	Interpretacja
100	Stan prawidłowy, brak dolegliwości i objawów choroby.	0	Sprawność prawidłowa, zdolność do samodzielnego wykonywania codziennych czynności.
90	Zachowana prawidłowa aktywność, niewielkie dolegliwości i objawy choroby.	1	Obecność objawów choroby, możliwość chodzenia i wykonywania lekkiej pracy.
80	Zachowana niemal pełna aktywność (wymaga pewnego wysiłku), niewielkie dolegliwości i objawy choroby.		
70	Brak możliwości wykonywania pracy lub niezachowana aktywność, samodzielność przy codziennych czynnościach.	2	Zdolność do wykonywania czynności osobistych, niezdolność do pracy, chory spędza w łóżku około połowy dnia.
60	Stan wymagający okresowej opieki, przy zachowanej zdolności do samodzielnego spełniania większości codziennych potrzeb.		
50	Stan wymagający znacznej opieki i częstych interwencji medycznych.	3	Ograniczona zdolność wykonywania czynności osobistych, chory spędza w łóżku ponad połowę dnia.
40	Niepełnosprawność wymagająca szczególnej opieki.		
30	Niepełnosprawność o ciężkim nasileniu, wskazania do hospitalizacji, zagrożenie życia.	4	Konieczność opieki osoby drugiej, chory spędza w łóżku cały dzień.
20	Stan poważnej choroby, bezwzględna konieczność hospitalizacji i prowadzenia leczenia wspomagającego.		
10	Stan gwałtownego narastania zagrożenia życia.		
0	Zgon	5	Zgon

Źródło: opracowanie własne na podstawie [52, 85]

Zgodnie z programem lekowym, którego projekt załączono do wniosku, populację docelową w niniejszym opracowaniu stanowią wyłącznie chorzy w stanie sprawności 0-1 wg klasyfikacji WHO/Zubroda lub ECOG.

3.3. Epidemiologia

Mimo stałego spadku zachorowalności na raka żołądka, nowotwór ten pozostaje czwartym najczęstszym nowotworem i drugą przyczyną zgonów nowotworowych na świecie [44, 54].

W Polsce, mimo iż zachorowalność na raka żołądka zmniejszyła się w ciągu ostatnich 4 dekad niemal 3-krotnie, pozostaje szóstym najczęściej występującym nowotworem złośliwym wśród mężczyzn oraz jedenastym wśród kobiet [32]. W 2010 roku nowotwory złośliwe żołądka stanowiły około 5% zachorowań na nowotwory u mężczyzn oraz 3% u kobiet [54].

Zachorowalność w Polsce

W Polsce, zgodnie z danymi epidemiologicznymi dostępnymi na stronie Krajowego Rejestru Nowotworów, w 2012 roku odnotowano 5 439 zachorowań na nowotwór złośliwy żołądka u dorosłych chorych³ [54]. Dodatkowo, odnaleziono także informację, iż łagodne nowotwory żołądka stanowią 5-10% (średnio 7,5%) wszystkich nowotworów żołądka [43]. W związku z tym można oszacować, iż liczba nowych dorosłych chorych na nowotwór żołądka (niezależnie od złośliwości) w 2012 r. wynosiła ok. 5 880⁴ (uwzględniono także wielkość populacji chorych z nowotworem łagodnym, aby możliwe było określenie ogólnej liczby chorych na raka żołądka na podstawie posiadanych informacji, że rak żołądka stanowi około 90% wszystkich nowotworów żołądka – szczegóły poniżej).

Populację docelową w ramach niniejszej analizy stanowią dorośli chorzy na miejscowo zaawansowanego nieoperacyjnego lub przerzutowego GŻ lub GPPŻ, u których wykazano progresję choroby po pierwszej linii chemioterapii zawierającej pochodną platyny i fluoropirymidynę (populacja zgodna z projektem programu lekowego).

Uwzględniając fakt, że rak połączenia przełykowo-żołądkowego jest rodzajem raka żołądka (wniosek na podstawie klasyfikacji ICD-10 oraz pochodzenia wspomnianych nowotworów), rak żołądka stanowi około 90% wszystkich nowotworów żołądka [62], a także że

³ zakładka „baza online”, raporty, tabele, rodzaj raportu „ICD, liczba, wsp., %”, parametry generowania raportu: cała Polska, mężczyźni i kobiety, zachorowania, wiek od 15 do 85+ (ten sam wynik dla wieku od 20 do 85+), rok od 2012 do 2012, standaryzacja populacja świata, zachorowania dla kodu ICD-10: C16 nowotwór złośliwy żołądka

⁴ $100\% \times 5\,439 / 92,5\% = 5\,880$

gruczolakorak żołądka stanowi 90-95% (średnio 92,5%) raków żołądka [2, 32], można oszacować, iż roczna zachorowalność na GŻ (w tym GPPŻ) wynosi ok. 4 895 osób⁵. Zaawansowany rak żołądka diagnozowany jest u ok. 92-95% (średnio 93,5%) chorych [54]. U ok. 50% chorych z zaawansowaną postacią guza wykonanie operacji żołądka nie jest możliwe (rak nieoperacyjny) [29]. W związku z powyższym można wnioskować, iż roczna zachorowalność na GŻ (w tym GPPŻ) miejscowo zaawansowanego nieoperacyjnego lub z przerzutami (chorzy z przerzutami są klasyfikowani jako chorzy nieresekcyjni) wynosi ok. 2 288 chorych⁶.

Według polskich wytycznych [75] standardem postępowania u chorych na zaawansowanego nieoperacyjnego GŻ lub GPPŻ jest leczenie paliatywne (I linia leczenia może obejmować chemioradioterapię lub chemioterapię w przypadku raka miejscowo zaawansowanego, nieoperacyjnego, albo chemioterapię lub chirurgię paliatywną w przypadku raka przerzutowego), do którego, zgodnie z wynikami badania ankietowego, kwalifikuje się [REDACTED]. Nie odnaleziono jednak danych, u jakiego odsetka z tych chorych stosuje się chemioterapię. Spośród chorych leczonych za pomocą chemioterapii, średnio ok. [REDACTED] I linii chemioterapii schematy zawierające pochodną platyny i fluoropirymidynę (zgodnie z wynikami badania ankietowego). Uwzględniając powyższe dane, do leczenia paliatywnego w ramach I linii chemioterapii z zastosowaniem schematów zawierających pochodne platyny i fluoropirymidynę kwalifikuje się maksymalnie 1 464⁷ osób rocznie (podejście konserwatywne – chorych tych może być mniej, ponieważ nie wszyscy mogą przyjmować chemioterapię w ramach leczenia paliatywnego). Po zastosowaniu I linii chemioterapii u ok. 20% chorych można oczekiwać zmiany statusu nowotworu z nieresekcyjnego na resekcyjny [80], a więc roczną zachorowalność na zaawansowanego nieresekcyjnego GŻ lub GPPŻ po I linii chemioterapii można oszacować na maksymalnie **1 171⁸ osób**.

Chorobowość w Polsce

[REDACTED]

Nie odnaleziono danych dotyczących rozpowszechnienia gruczolakoraka żołądka lub połączenia przelykowo-żołądkowego miejscowo zaawansowanego nieoperacyjnego lub z przerzutami, w przypadku których wykazano progresję choroby po I linii chemioterapii zawierającej pochodną platyny i fluoropirymidynę w Polsce. Według danych europejskich, częstość występowania raka żołądka szacuje się na nie więcej niż 4 osoby na 10 000 [30]. W niniejszym opracowaniu przyjęto, iż w Polsce częstość ta jest prawdopodobnie zbliżona.

Na podstawie powyższych informacji oraz danych Głównego Urzędu Statystycznego [34] dotyczących liczby osób dorosłych w Polsce w 2014 roku (stan na 30 grudnia 2014 roku – 31 535 606), oszacowano iż chorobowość na raka żołądka wynosi ok. 12 600 osób⁹.

W celu oszacowania wielkości populacji docelowej (chorobowości) skorzystano z danych dla zachorowalności, które uzupełniono o chorych, u których wcześniej zdiagnozowano GŻ lub GPPŻ w stadium zaawansowanym i postaci resekcyjnej, a następnie wystąpiła u nich progresja do postaci nieresekcyjnej. W oszacowaniach nie uwzględniono chorych we wczesnym stadium choroby i progresją do zaawansowanego stadium nieresekcyjnego, ponieważ chorzy Ci już w momencie diagnozy stanowią niewielki odsetek analizowanej populacji (5-8%) [54], a po wykluczeniu chorych np., u których możliwe jest przeprowadzenie operacji, u których wystąpi zgon w trakcie leczenia, populacja ta będzie jeszcze mniej liczna.

Jak wspomniano wcześniej, u ok. 50% chorych z zaawansowaną postacią guza wykonanie operacji żołądka nie jest możliwe, co oznacza, iż u mniej więcej połowy chorych guz jest resekcyjny. U części chorych z resekcyjnym guzem wystąpi progresja choroby do guza nieresekcyjnego – nie odnaleziono danych, u jakiego odsetka. Odnaleziono natomiast informację, iż nawrót choroby po resekcji guza występuje u około 40-65% (średnio 52,5%) chorych [29]. Uwzględniając tych chorych, przy założeniu, iż średnio ■■■ z nich kwalifikuje się do I leczenia paliatywnego (dane pochodzące z ankiety), a spośród chorych przyjmujących chemioterapię średnio 81% otrzymuje schemat zawierający pochodną platyny

⁹ 31 535 606 x 4/10 000 = 12 614,24

i fluoropirymidynę, chorobowość względem zachorowalności ulegnie zwiększeniu o maksymalnie 769¹⁰ osób rocznie.

Podsumowując, populacja chorych na miejscowo zaawansowanego nieoperacyjnego lub z przerzutami GŻ (w tym GPPŻ) po 1 linii chemioterapii zawierającej pochodną platyny i fluoropirymidynę, uwzględniająca także chorych z guzem zaawansowanym operacyjnym, u których nastąpiła progresja do guza nieoperacyjnego (populacja chorych, u których technologia wnioskowana może zostać zastosowana), wynosi maksymalnie 1940¹¹ osób.

Opisane powyżej parametry potrzebne do obliczenia zachorowalności i chorobowości przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 2.
Parametry służące do oszacowania zachorowalności i chorobowości na zaawansowanego nieresekcyjnego GŻ lub GPPŻ po 1 linii chemioterapii zawierającej pochodną platyny i fluoropirymidynę

Parametr	Odsetek	Źródło
Zachorowalność		
Odsetek chorych na łagodny nowotwór żołądka wśród wszystkich chorych na nowotwór żołądka (niezależnie od złośliwości)	Średnio 7,5%	Holzheimer 2001 [43]
Odsetek chorych na raka żołądka wśród wszystkich chorych na nowotwór żołądka (niezależnie od złośliwości)	Ok. 90,0%	Marlicz [62]
Odsetek chorych z gruczolakorakiem żołądka wśród wszystkich chorych na raka żołądka	Średnio 92,5%	American Cancer Society [2], Gajewski 2012 [32]
Odsetek chorych w danym stadium zaawansowania raka żołądka	Stadium wczesne	Średnio 6,5%
	Stadium zaawansowane	Średnio 93,5%
Odsetek chorych na zaawansowanego raka żołądka, u których operacja nie jest możliwa (rak nieoperacyjny)	Ok. 50,0%	Dicken 2005 [29]
Odsetek chorych leczonych z powodu rozpoznania pierwotnego choroby nieoperacyjnej kwalifikujących się do leczenia paliatywnego I linii	████████	Badanie ankietowe



Parametr	Odsetek	Źródło
Odsetek chorych przyjmujących chemioterapię I linii zawierającą pochodną platyny i fluoropirymidynę wśród wszystkich chorych leczonych za pomocą chemioterapii	Ok. 81,0%	
Odsetek chorych, u których po zastosowaniu I linii chemioterapii można oczekiwać zmiany statusu nowotworu z nieresekcyjnego na resekcyjny	Ok. 20,0%	Schildberg 2014 [80]
Chorobowość		
Odsetek chorych na zaawansowanego raka żołądka, u których możliwa jest operacja (rak resekcyjny)	Ok. 50,0%	Dicken 2005 [29]
Odsetek chorych z nawrotem choroby po resekcji guza	Średnio 52,5%	
Odsetek chorych, u których doszło do wznowy choroby po leczeniu radykalnym, kwalifikujących się do leczenia paliatywnego I linii	██████████	Badanie ankietowe
Odsetek chorych przyjmujących chemioterapię I linii zawierającą pochodną platyny i fluoropirymidynę wśród wszystkich chorych przyjmujących chemioterapię w ramach I linii leczenia paliatywnego	██████████	

Należy zwrócić uwagę na fakt, że w obliczeniach uwzględniono jedynie chorych zdiagnozowanych w danym roku i nie brano pod uwagę kumulacji chorych z lat poprzednich. Wynika to z faktu, że mediana czasu przeżycia wolnego od progresji choroby u chorych stosujących w I linii chemioterapii schematy epirubicyna + oksaliplatyna + kapecytabina, docetaksel + cisplatyna + fluorouracyl, cisplatyna + fluorouracyl znajduje się w przedziale 4,0-7,4 miesiące [45, 69, 72, 81, 84, 94, 87, 88]. Oznacza to, że około połowa chorych doświadczy progresji choroby w czasie 7,4 miesiąca leczenia I linią chemioterapii. W związku z relatywnie krótką medianą czasu przeżycia wolnego od progresji choroby uzasadnione jest przyjęcie, że wszyscy chorzy z I linii w ciągu roku doświadczą progresji choroby. Jest to założenie konserwatywne, ponieważ część chorych może umrzeć w trakcie I linii leczenia (w badaniach klinicznych czas przeżycia wolnego od progresji choroby definiuje się, jako czas do progresji choroby lub zgonu), jednak bez znajomości warunkowego rozkładu czasu przeżycia całkowitego nie jest możliwe wyznaczenie odsetka chorych, którzy umierają w trakcie leczenia. Należy jednak zauważyć, że część chorych po progresji choroby nie będzie kwalifikować się do kolejnej linii leczenia w związku z np. pogorszeniem stanu sprawności, zespołem wyniszczenia nowotworowego czy działaniami niepożądanymi chemioterapii.

Populacja docelowa wskazana we wniosku refundacyjnym

Populację docelową w ramach niniejszej analizy stanowią dorośli chorzy w stanie sprawności 0 lub 1 w skali ECOG (populacja zgodna z projektem programu lekowego). Na podstawie posteru *Brown 2015* [10] przyjęto, iż w analizowanej populacji odsetek chorych z ECOG równym 0 lub 1 wynosi ok. 53%¹². W związku z powyższym populacja dorosłych chorych na miejscowo zaawansowanego nieoperacyjnego lub z przerzutami GŻ (w tym GPPŻ) w stanie sprawności 0 lub 1 w skali ECOG po I linii chemioterapii zawierającej pochodną platyny i fluoropirymidynę, uwzględniająca także chorych z guzem zaawansowanym operacyjnym, u których nastąpiła progresja do guza nieoperacyjnego, wynosi maksymalnie 1 028¹³ osób.

Dodatkowo w analizie rozważono zapisy z projektu *Programu lekowego*, związane z przeciwwskazaniami do stosowania RAM+PAK:

- ⊕ wyniki badania morfologii krwi z rozmazem:
 - ⊕ liczba granulocytów $\geq 1\ 500/\text{mm}^3$,
 - ⊕ liczba trombocytów $\geq 100\ 000/\text{mm}^3$;
- ⊕ wyniki badania czynności wątroby i nerek:
 - ⊕ obliczony klirens kreatyniny $\geq 50\ \text{ml/min}$.

W celu oszacowania odsetka chorych z powyżej wymienionymi kryteriami włączenia do *Programu lekowego*, wykorzystano częstość występowania zdarzeń niepożądanych u chorych stosujących I linię chemioterapii. Na podstawie publikacji *Turkeli 2015* [84], *Waddel 2013* [87], *Okines 2010* [69] oraz *Schønermann 2008* [81] oszacowano odsetek chorych ze zdarzeniami niepożądanymi (trombocytopenia, neutropenia, nefrotoksyczność) stopnia 3. lub większego. Uznano, że wystąpienie tych zdarzeń niepożądanych będzie mieć wpływ na wyniki badań niezbędnych do kwalifikacji do *Programu lekowego*. Trombocytopenia

¹² uwzględniono odsetek chorych z ECOG równym 0 lub 1, którzy przerwali I linię chemioterapii (7% z ECOG równym 0 oraz 46% z ECOG równym 1)

¹³ $1940 \times 53\% = 1028,2$

(małopłytkowość) to obniżenie liczby płytek krwi poniżej 150 000/mm³ [32]. Zgodnie ze skalą nasilenia działań niepożądanych wg WHO (patrz: Zarządzenie NFZ 85/2014/DGL [95]) obniżenie liczby płytek krwi poniżej 99 000/mm³¹⁴ stanowi działanie niepożądane stopnia 1., natomiast małopłytkowość stopnia 3. to obniżenie liczby płytek krwi poniżej 49 000/mm³ a zatem ponad dwukrotnie poniżej poziomu dopuszczalnego w kryteriach *Programu lekowego*. Przyjęto, że neutropenia może wiązać się z obniżeniem liczby granulocytów (granulocyty obejmują neutrofile, bazofile i eozynofile). Neutropenia definiowana jest jako obniżenie liczby neutrofilii poniżej 1 500/mm³ [32]. Zgodnie ze skalą nasilenia działań niepożądanych wg WHO obniżenie liczby granulocytów do poziomu poniżej 900/mm³ stanowi zdarzenie niepożądane stopnia 3., a zatem o ok. 1/3 poniżej poziomu dopuszczalnego w kryteriach *Programu lekowego*. W związku z powyższym należy uznać, że wykorzystanie zdarzeń niepożądanych neutropenii i trombocytopenii 3. stopnia nasilenia jest rozwiązaniem konserwatywnym. Nefrotoksyczność (ang. *renal toxicity*) definiuje się jako chorobę lub dysfunkcję nerek, spowodowaną lekami lub substancjami chemicznymi [3]. Klirens kreatyniny jest jednym z wyznaczników nieprawidłowej funkcji nerek – wartość <50 ml/min. oznacza zaburzenie czynności nerek o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu [38]. Na podstawie kryteriów CTCAE [64] można wnioskować, iż nefrotoksyczność stopnia 2. lub wyższego odpowiada zaburzeniom czynności nerek o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu. W niniejszej analizie uwzględniono tylko nefrotoksyczność stopnia 3. lub 4., nie odnaleziono publikacji pozwalających na oszacowanie częstości występowania nefrotoksyczności stopnia 2. lub 5. – wykorzystanie odsetka chorych bez powyższych zdarzeń niepożądanych jest rozwiązaniem konserwatywnym.

W tabeli poniżej wskazano odsetki chorych z poszczególnymi zdarzeniami niepożądanymi w analizowanych publikacjach.

Tabela 3.
Odsetek chorych z trombocytopenią, neutropenią lub nefrotoksycznością na podstawie badań: Turkeli 2015, Waddel 2013, Okines 2010 oraz Schønnermann 2008

Zdarzenie niepożądane	Stopień nasilenia	Częstość występowania poszczególnych zdarzeń niepożądanych [%]			
		Turkeli	Waddel 2013	Okines 2010	Schønnermann Średnia

¹⁴ w źródle podano błędnie jednostki „mm²” zamiast mm³

		2015	Grupa badana	Grupa kontrolna	Grupa badana	Grupa kontrolna		
Trombocytopenia	3	b/d	2,6	1,1	0,0	0,0	1,9	-
	4-5	b/d	1,5	0,0			0,0	
	Suma 3, 4 lub 5	7,8	4,1	1,1	0,0	0,0	1,9	
Neutropenia	3	b/d	17,3	8,3	b/d	b/d	15,1	-
	4-5	b/d	10,5	4,3	b/d	b/d	1,9	
	Suma 3, 4 lub 5	10,9	27,8	12,7	15,4	37,5	17,0	20,2
Nefrotoksyczność	3, 4 lub 5	7,8	b/d	b/d	b/d	b/d	b/d	7,8

Przy założeniu, że zdarzenia niepożądane występują niezależnie wyznaczono odsetek chorych bez trombocytopenii, neutropenii, nefrotoksyczności 3. lub wyższego stopnia nasilenia po I linii chemioterapii ze wzoru:

$$(1 - 2,5\%)(1 - 20,2\%)(1 - 7,8\%)$$

Przyjęto, iż oszacowany odsetek chorych (71,7%) spełnia 7. i 8. kryterium projektu *Programu lekowego*.

W związku z powyższym można oszacować, iż populacja docelowa wskazana we wniosku (dorośli chorzy na miejscowo zaawansowanego nieoperacyjnego lub z przerzutami GŻ (w tym GPPŻ) w stanie sprawności 0 lub 1 w skali ECOG po I linii chemioterapii zawierającej pochodną platyny i fluoropirymidynę, w tym także chorzy z guzem zaawansowanym operacyjnym, u których nastąpiła progresja do guza nieoperacyjnego, spełniający 7. i 8. kryterium projektu *Programu lekowego*) wynosi maksymalnie 738¹⁵ osób.

Zaznaczyć należy, iż w analizie nie uwzględniono wszystkich kryteriów kwalifikacji wskazanych w projekcie *Programu lekowego*.

¹⁵ 1028 x 71,7% = 737,287

W analizie nie brano pod uwagę nadwrażliwości na jakąkolwiek substancję pomocniczą, co jest standardowym założeniem, stosowanym ze względu na brak takich danych.

Zaznaczyć również należy, że szacowanie liczby chorych z przeciwwskazaniami wpłynęłoby na wzrost niepewności wyniku analizy (nie ma przykładowo żadnych danych informujących u ilu chorych przeciwwskazania mogą występować łącznie, ile kobiet może opóźnić kwalifikację do programu z uwagi na ciążę, ile kobiet rezygnuje z karmienia piersią w momencie kwalifikacji do programu itp.). Nie uwzględnienie wymienionych przeciwwskazań nie zwiększa niepewności wyniku i powoduje, że otrzymane oszacowanie populacji docelowej jest wykonane w sposób konserwatywny. Ewentualne uwzględnienie wszystkich przeciwwskazań może jedynie zmniejszyć liczbę tych chorych.

Powyższe podejście jest także konserwatywne.

W związku z powyższym oszacowanie populacji docelowej wskazanej we wniosku zostało dokonane w oparciu o najlepsze dostępne dane.

3.1. Etiologia i czynniki ryzyka

Wskazuje się na istnienie kilku czynników ryzyka wystąpienia nowotworów żołądka, niektórych specyficznych dla raka żołądka, innych dla raka połączenia przełykowo-żołądkowego, co podkreśla odmienność etiologii obu nowotworów.

Przeważająca część raków żołądka powstaje z powodu przewlekłego zapalenia błony śluzowej. Z kolei rak połączenia przełykowo-żołądkowego nie podlega tej regule i zmiany nowotworowe mogą pojawić się w niezmięnionej zapalnie błonie śluzowej [32].

Do czynników, które znacznie zwiększają ryzyko zachorowania na raka żołądka, zalicza się:

- ⊕ dietę bogatą w wędzoną, soloną lub marynowaną żywność, suszone ryby i mięso oraz rafinowane węglowodany [7, 13, 51, 57];
 - ⊕ zakażenie wewnętrznej błony śluzowej żołądka bakterią *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) [24];
 - ⊕ rak żołądka wśród członków rodziny w wywiadzie [6];
-

- ⊕ palenie papierosów [51, 57];
- ⊕ a także: płeć męską, rasę inną niż kaukaska, niski status społeczno-ekonomiczny, otyłość i brak aktywności fizycznej [27, 51].

Ponadto, częstość występowania raka żołądka zwiększa się wraz z wiekiem [51].

Badaniom poddano także inne czynniki, takie jak: niska konsumpcja owoców i warzyw, nieprawidłowa higiena jamy ustnej i stosowanie niesteroidowych leków przeciwzapalnych lub statyn, jednakże ich związek z występowaniem raka żołądka nie jest jednoznaczny [51].

Najważniejszymi czynnikami ryzyka dla gruczolakoraka połączenia przełykowo-żołądkowego są:

- ⊕ przełyk Barretta (powikłanie choroby refluksowej przełyku);
- ⊕ palenie papierosów;
- ⊕ otyłość;
- ⊕ choroba refluksowa przełyku [11, 25].

W przypadku gruczolakoraka połączenia przełykowo-żołądkowego wykazano związek odwrotnie proporcjonalny pomiędzy zakażeniem *H. pylori*, a występowaniem tego nowotworu. Jednakże mechanizmy tego związku nie są obecnie dobrze poznane [11, 49].

3.2. Patomechanizm

Jak wspomniano powyżej (Rozdział 3.1), zdecydowana większość przypadków raka żołądka powstaje w zmienionej zapalnie błonie śluzowej. W przypadku najczęstszej postaci raka żołądka (typ jelitowy) zapalenie to ma charakter przewlekły i prowadzi poprzez stopniową destrukcję gruczołów do zaniku błony śluzowej żołądka. Tak powstają zmiany metaplastyczne (komórki odmienne czynnościowo i morfologicznie od swojej macierzy), następnie dysplastyczne (zaburzenia w budowie komórek, ich strukturze, dojrzewaniu i różnicowaniu) i ostatecznie powstaje rak inwazyjny [32].

Podczas kancerogenezy raka żołądka następuje nagromadzenie zaburzeń genetycznych i molekularnych, w tym: aktywacja onkogenów, nadekspresja receptorów czynników wzrostu, inaktywacja genów supresorowych transformacji nowotworowej, genów naprawy DNA i molekuł adhezji komórkowej. Następuje także utrata heterogeniczności i mutacje punktowe genów supresorowych transformacji nowotworowej, a także wyciszenie supresorów nowotworowych poprzez metylację wysp CpG (odcinków DNA) [44].

3.3. Objawy

Charakterystycznymi objawami raka żołądka są: dyspepsja, dyskomfort w jamie brzusznej, przewlekły ból w nadbrzuszu, utrata apetytu, niedożywienie, wczesne uczucie sytości, utrata masy ciała, nudności, wymioty, trudności w połykaniu, niedokrwistość i krwawienie [9, 32, 58]. Rak połączenia przełykowo-żołądkowego może wywoływać zwłaszcza następujące objawy: trudności w połykaniu, ból podczas połykania oraz utratę masy ciała [2, 43]. Ponieważ objawy są niespecyficzne i występują bardzo późno, diagnoza często może nastąpić w zaawansowanym stadium choroby [32].

3.4. Rozpoznanie

Za złoty standard w diagnostyce raka żołądka uznaje się endoskopię, która pozwala na bezpośrednią wizualizację błony śluzowej żołądka, wykrycie bardzo małych zmian już we wczesnej postaci nowotworu oraz pobranie próbek błony śluzowej do oceny histopatologicznej [4, 60, 77]. Czułość diagnostyczna endoskopii sięga 98% [35]. Ponadto, w celu oceny przerzutów, rutynowo wykonuje się tomografię komputerową (TK), za pomocą której można wykryć przerzuty do wątroby i przerzuty odległe (cecha M). Jednakże wykorzystanie tej metody może być związane z błędną oceną zajęcia węzłów chłonnych (cecha N) oraz stopnia inwazji guza pierwotnego (cecha T). W związku z tym, w badaniu endoskopowym używa się dodatkowo ultradźwięków (ultrasonografia endoskopowa), co umożliwi ocenę stopnia inwazji guza oraz zajęcia regionalnych węzłów chłonnych [33]. Za najbardziej inwazyjną z metod diagnostycznych nowotworu żołądka uważana jest laparoscopia, lecz jest ona o 23% bardziej dokładna w porównaniu do TK w diagnostyce przerzutów do otrzewnej, wskazujących na brak możliwości wykonania radykalnej operacji raka żołądka [8, 59].

Rozpoznanie raka żołądka powinno być potwierdzone w badaniu histologicznym, łącznie z określeniem typu histologicznego nowotworu oraz statusu HER2 (ang. *human epidermal growth factor receptor 2* – ludzki czynnik wzrostu naskórka). Podstawową metodą oceny receptora HER2 jest immunohistochemiczne określenie nadekspresji (HER2-dodatni), a w przypadkach o granicznej wartości dodatkowo można ocenić amplifikację genu HER2 metodą fluorescencyjnej hybrydyzacji *in situ* [14, 75].

3.5. Rokowanie i czynniki rokownicze

U chorych na raka żołądka we wczesnym stadium odnotowano około 90% odsetek ponad 10-letnich przeżyć [41]. W przypadku diagnozy zaawansowanego raka żołądka, gdzie zwykle zajęte są także węzły chłonne, rokowanie jest złe. Odsetek chorych na zaawansowanego raka żołądka z pięcioletnim przeżyciem wynosi 10-15%, a w przypadku grupy chorych operowanych z intencją operacji radykalnej – 30%. Rokowanie po operacji radykalnej zależy od rozległości usuniętej zmiany, głębokości nacieków oraz liczby zajętych węzłów chłonnych [32]. W nieresekcyjnym, zaawansowanym raku żołądka, pomimo stosowania standardowej złożonej z kilku leków chemioterapii, mediana przeżyć rzadko wynosi więcej niż 10 miesięcy [29].

Co więcej, rokowanie u chorych z guzami HER2-dodatnimi jest gorsze pod względem 10-letnich przeżyć, niż u chorych z guzami HER2-ujemnymi [48].

Rokowanie w przypadku diagnozy gruczolakoraka połączenia przełykowo-żołądkowego jest złe [5, 37]. Odsetek 5-letnich przeżyć po resekcji wynosi poniżej 30%. Rokowanie GPPŻ jest raczej zależne od liczby zajętych węzłów chłonnych, niż od ich lokalizacji [15].

Rokowanie w raku żołądka jest uzależnione od następujących czynników:

- ⊕ wielkość guza;
- ⊕ zajęcie regionalnych węzłów chłonnych i naczyń krwionośnych,
- ⊕ lokalizacja guza – rak proksymalnej części żołądka związany jest z niższym odsetkiem rocznego przeżycia całkowitego w porównaniu do raka umiejscowionego w dalszej części żołądka;

- ⊕ stopień zaawansowania klinicznego określonego w klasyfikacji TNM;
- ⊕ złośliwość histologiczna nowotworu;
- ⊕ perforacja guza;
- ⊕ konieczność przeprowadzania transfuzji preparatów krwi;
- ⊕ potrzeba nagłej interwencji chirurgicznej [29].

Przypuszczalnymi czynnikami prognostycznymi raka żołądka są prawdopodobne markery nowotworowe: białko p53, kadheryna E, antygen CD-34, CA 72-4 i CEA, gen c-ErbB2 [29].

3.6. Leczenie

Informacje odnośnie zalecanego sposobu postępowania w leczeniu dorosłych chorych na zaawansowanego, nieoperacyjnego GŻ lub GPPŻ po niepowodzeniu I linii chemioterapii zawierającej pochodną platyny i fluoropirymidynę przedstawiono w poniższych rozdziałach.

Szczegółowo opisano zagraniczne i polskie wytyczne kliniczne oraz praktykę kliniczną w Polsce określoną na podstawie wyników ankiety przeprowadzonej wśród ekspertów klinicznych. Nie odnaleziono natomiast żadnych rekomendacji.

3.6.1. Zagraniczne i polskie wytyczne kliniczne

W niniejszym rozdziale przedstawiono opis zagranicznych i polskich wytycznych klinicznych dotyczących leczenia dorosłych chorych na miejscowo zaawansowanego nieoperacyjnego lub przerzutowego GŻ lub GPPŻ po niepowodzeniu I linii chemioterapii zawierającej pochodną platyny i fluoropirymidynę.

W wyniku przeszukiwania baz medycznych i stron internetowych odnaleziono wiele publikacji, opisujących aktualne standardy postępowania w leczeniu analizowanej populacji chorych. Spośród nich wybrano publikacje najnowsze (od 2013 roku) i opublikowane przez wiodące organizacje (w związku z odnalezieniem wytycznych europejskich, nie opisywano wytycznych dla poszczególnych krajów Europy – wyjątek stanowią polskie wytyczne). Ostatecznie przeanalizowano 11 dokumentów (10 dokumentów opublikowanych przez

zagraniczne organizacje oraz 1 dokument wydany przez polską organizację), opisujących aktualne standardy postępowania w leczeniu analizowanej populacji chorych.

Wytyczne zagraniczne i polskie

Organizacja / Autorzy	Rok wydania	Cel
Wytyczne zagraniczne		
NCCN	2015	Leczenie raka żołądka [105] Leczenie raka przełyku i połączenia przełykowo-żołądkowego [106]
UHN ¹⁶	2015	Leczenie raka żołądka [112] Leczenie raka przełyku i połączenia przełykowo-żołądkowego [111]
ESMO, ESSO ¹⁷ , ESTRO ¹⁸	2014	Leczenie raka żołądka [99]
ICMR	2014	Leczenie raka żołądka [102]
Koreańska grupa ekspertów	2014	Leczenie raka żołądka [103]
SCA	2014	Leczenie raka żołądka i połączenia przełykowo-żołądkowego [108] Leczenie raka przełyku i połączenia przełykowo-żołądkowego [107]
AHS ¹⁹	2013	Leczenie raka żołądka [97]
ESMO	2013	Leczenie raka przełyku i połączenia przełykowo-żołądkowego [100]
Wytyczne polskie		
PTOK ²⁰	2013	Leczenie raka przełyku i połączenia przełykowo-żołądkowego, a także raka żołądka [75]

Analizę terapii zalecanych w wytycznych ograniczono do populacji wskazanej we wniosku refundacyjnym (określonej w projekcie programu lekowego).

Większość zagranicznych wytycznych w leczeniu miejscowo zaawansowanego nieoperacyjnego lub przerzutowego GŻ lub GPPŻ w dobrym stanie sprawności po

¹⁶ ang. *University Health Network* – organizacja w Kanadzie, zajmująca się opieką zdrowotną i badaniami klinicznymi

¹⁷ ang. *European Society of Surgical Oncology* – Europejskie Towarzystwo Chirurgii Onkologicznej

¹⁸ ang. *European Society of Radiotherapy and Oncology* – Europejskie Towarzystwo Radioterapii Onkologicznej

¹⁹ ang. *Alberta Health Services* - organizacja odpowiedzialna za służbę zdrowia w kanadyjskiej prowincji Alberta

²⁰ Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej

niepowodzeniu I linii chemioterapii, mogącej zawierać m.in. pochodną platyny i fluoropirymidynę, zaleca: **zapropozowanie choremu uczestnictwa w badaniu klinicznym** (wg NCCN jest to najlepsza opcja terapeutyczna dla chorych na nowotwór) lub **zastosowanie chemioterapii**. W opinii koreańskiej grupy ekspertów, nie istnieje standardowy schemat chemioterapii w analizowanej populacji chorych. Część wytycznych wskazuje, iż wybór terapii zależny jest od różnych czynników – wymieniane są m.in.: obecność antygenu HER2, wcześniejsze leczenie, choroby współistniejące, dostępność i profil toksyczności leku, aspekt ekonomiczny czy preferencje chorego. Spośród chemioterapii wymienianych w wytycznych najczęściej wskazuje się **paklitaksel**. Następne w kolejności są:

- ⊕ docetaksel (DOC);
- ⊕ irynotekan (IRY);
- ⊕ irynotekan + fluorouracyl + leukoworyna;
- ⊕ irynotekan + cisplatyna (CIS);
- ⊕ fluoropirymidyna (np. fluorouracyl/kapecytabina) + platyna (np. cisplatyna, karboplatyna);
- ⊕ epirubicyna + cisplatyna + kapecytabina/fluorouracyl;
- ⊕ ramucyrumab (RAM) – w monoterapii lub w skojarzeniu z paklitakselem.

Spośród powyższych chemioterapii najczęściej wskazywane, jako preferowane lub zalecane są:

- ⊕ paklitaksel (PAK);
- ⊕ docetaksel;
- ⊕ irynotekan;

- ⊕ irynotekan + fluorouracyl + leukoworyna (FOLFIRI/mFOLFIRI²¹);
- ⊕ irynotekan + cisplatyna;
- ⊕ ramucyrumab – w monoterapii lub w skojarzeniu z PAK.

Większość wytycznych ukazało się przed opublikowaniem wyników randomizowanego badania *RAINBOW*, wskazującego na skuteczne i bezpieczne działanie RAM w skojarzeniu z PAK – można w związku z tym podejrzewać, iż nowsze wytyczne, które pojawią się w najbliższym czasie, będą jeszcze częściej zalecać RAM w skojarzeniu z PAK w analizowanej populacji chorych. Dodatkowo, część zagranicznych wytycznych klinicznych (NCCN, ESMO-ESSO-ESTRO, ICMR, SCA) wskazuje, iż w analizowanej populacji chorych można stosować także **leczenie paliatywne/BSC**²² (zwane dalej **BSC**), które według NCCN zależne jest od rodzaju występujących objawów choroby i może obejmować m.in. zabiegi endoskopowe, radiografię zabiegową, radioterapię wiązką zewnętrzną, zabieg chirurgiczny, założenie dostępu dojelitowego, gastrostomię odbarczającą, leki przeciwbólowe, a nawet chemioterapię.

Według polskich wytycznych z 2013 roku, u chorych na zaawansowanego raka żołądka lub połączenia przełykowo-żołądkowego w dobrym stanie ogólnym (stopień sprawności 0-1 wg ECOG) po I linii chemioterapii wskazane jest ponowne zastosowanie **chemioterapii**, **chemioradioterapii** (tylko u chorych na GŻ z niedokrwistością oraz zwężeniem/niedrożnością w okolicy wpustu lub odźwiernika lub u chorych na GPPŻ, jeżeli nie wykorzystano tego sposobu leczenia wcześniej) lub **chirurgii paliatywnej** (tylko u chorych na przerzutowego GŻ – w wytycznych nie wskazano, w ramach której linii leczenia zalecane jest to postępowanie).

Podsumowanie zagranicznych i polskich wytycznych klinicznych zamieszczono w poniższej tabeli, a wyjaśnienia poziomów rekomendacji oraz siły dowodów znajdują się w załączniku (Rozdział 1.1).

²¹ zmodyfikowany schemat FOLFIRI (modyfikacja dawki leukoworyny)

²² ang. *best supportive care* – najlepsze postępowanie wspomagające

Tabela 4.

Podsumowanie zagranicznych i polskich wytycznych klinicznych dotyczących leczenia dorosłych chorych na miejscowo zaawansowanego nieoperacyjnego lub przerzutowego gruczolakoraka żołądka, lub połączenia przełykowo-żołądkowego w dobrym stanie sprawności po niepowodzeniu I linii chemioterapii zawierającej pochodną platyny i fluoropirymidynę

Organizacja i rok wydania wytycznych	Sposób postępowania	Poziom rekomendacji / siła dowodu
Zagraniczne wytyczne kliniczne GŹ		
NCCN 2015a	<p>U chorych w stanie sprawności w skali Karnofsky'ego $\geq 60\%$ lub w skali ECOG ≤ 2 stosuje się terapię systemową, proponuje się uczestnictwo w badaniu klinicznym (zgodnie z przekonaniem zespołu NCCN, udział w badaniu klinicznym stanowi najlepszą opcję leczenia dla chorych na nowotwór) lub stosuje się BSC.</p> <p style="text-align: center;"><u>Terapia systemowa:</u></p> <p>Wybór terapii zależy od wcześniejszego leczenia, stanu sprawności chorych, chorób współistniejących i profilu toksyczności.</p> <p>Schematy chemioterapii składające się z dwóch leków cytotoksycznych są preferowaną opcją terapeutyczną u chorych na zaawansowanego raka żołądka ze względu na niższą toksyczność. Schematy chemioterapii składające się z 3 leków cytotoksycznych powinny być zarezerwowane dla chorych w dobrym stanie sprawności, u których regularnie można kontrolować występowanie objawów toksyczności.</p> <p>Preferowane mogą być modyfikacje schematów o 1. poziomie rekomendacji lub schematy o poziomie rekomendacji 2A lub 2B.</p> <p><u>Preferowanymi terapiami są:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ ramucyrumab + paklitaksel (1); ⊗ ramucyrumab (1); ⊗ docetaksel (1); ⊗ paklitaksel (1); ⊗ irynotekan (1). <p><u>Inne schematy leczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ irynotekan + cisplatyna; ⊗ irynotekan + kapecytabina (2B); ⊗ irynotekan + fluorouracyl + leukoworyna (2B); ⊗ docetaksel + irynotekan (2B). <p><u>Alternatywne schematy, których stosowanie można rozważyć:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ mitomycyna + irinotekan (2B); ⊗ mitomycyna + leukoworyna + fluorouracyl (2B). <p>Dozwolone są inne schematy leków cytotoksycznych, biorąc pod uwagę ich dostępność, preferencje lekarza oraz przeciwwskazania stwierdzone u chorego.</p> <p style="text-align: center;"><u>BSC</u></p> <p>W zależności od objawów zaleca się co następuje:</p> <p><u>Krwawienie</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ ostre krwawienie o ciężkim nasileniu (krwiste wymioty lub smoliste stolce): 	2A chyba, że wskazano inaczej (1, 2B)

Organizacja i rok wydania wytycznych	Sposób postępowania	Poziom rekomendacji / siła dowodu
	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ endoskopowe zabiegi hemostatyczne; ⊗ techniki radiografii zabiegowej z wykorzystaniem angiografii z embolizacją, w przypadku gdy zabiegi endoskopowe nie przyniosły korzyści; ⊗ radioterapia wiązką zewnętrzną; ⊗ przewlekła utrata krwi z guza: ⊗ radioterapia wiązką zewnętrzną. <p>Niedrożność</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ zabieg endoskopowy; ⊗ zabieg chirurgiczny; ⊗ założenie dostępu dojelitowego celem nawadniania i żywienia chorego, w przypadku gdy endoskopowe poszerzenie światła jelita nie może zostać wykonane lub jest nieskuteczne; ⊗ gastrostomia odbarczająca, w przypadku gdy endoskopowe poszerzenie światła jelita nie może zostać wykonane lub jest nieskuteczne; ⊗ radioterapia wiązką zewnętrzną; ⊗ chemioterapia (zalecenia, jak w przypadku terapii systemowej). <p>Ból</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ radioterapia wiązką zewnętrzną; ⊗ chemioterapia; ⊗ jeżeli u chorego występuje ból nowotworowy, wówczas ból ten powinien być poddany ocenie i leczony zgodnie z wytycznymi NCCN dotyczącymi leczenia bólu nowotworowego u dorosłych; wytyczne te zalecają stosowanie m.in. leków przeciwbólowych; ⊗ niepoddający się kontroli ból o ciężkim nasileniu po założeniu stentu w żołądku powinien być leczony poprzez endoskopowe usunięcie tego stentu. <p>Nudności/wymioty</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ w przypadku występowania nudności lub wymiotów chorzy powinni być leczeni zgodnie z wytycznymi NCCN dotyczącymi postępowania przeciwwymiotnego; wytyczne te zalecają m.in. zastosowanie przed lub dodanie do przyjmowanej terapii leków działających przeciwwymiotnie (np. atypowe leki przeciwpsychotyczne, benzodiazepiny, kanabinoidy, fenotiazyny, antagonisty serotoniny, steroidy) lub zastosowanie terapii behawioralnej, akupunktury/akupresury czy terapii przeciwłękowej; ⊗ nudności i wymioty mogą być związane z niedrożnością światła przewodu pokarmowego, w związku z czym zaleca się endoskopową lub fluoroskopową ocenę zasadności jego udrożnienia. 	
<p>UHN 2015</p>	<p>Nie istnieje standard postępowania w II linii leczenia chorych na przerzutowego raka żołądka. U chorych w dobrym stanie sprawności zasadne jest stosowanie innej chemioterapii, niż w przypadku I linii (niezależnie od tego, czy w skojarzeniu czy w monoterapii).</p> <p>Schematy leczenia zalecane w I linii chemioterapii:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ epirubicyna + cisplatyna + fluorouracyl; ⊗ docetaksel + cisplatyna + fluorouracyl; ⊗ oksaliplatyna + fluorouracyl + leukoworyna; ⊗ trastuzumab + cisplatyna + fluoropirymidyna (rak żołądka HER2-dodatni). <p>Przykładowo, chorzy którzy w I linii leczenia otrzymali schemat chemioterapii</p>	<p>b/d</p>

Organizacja i rok wydania wytycznych	Sposób postępowania	Poziom rekomendacji / siła dowodu
	<p>epirubicyna + cisplatyna + fluorouracyl lub epirubicyna + oksaliplatyna + kapecytabina mogą otrzymać irynotekan w monoterapii, taksany lub irynotekan + fluorouracyl + leukoworynę.</p> <p>Należy także rozważyć uczestnictwo chorego w badaniu klinicznym.</p>	
<p>ESMO, ESSO, ESTRO 2014</p>	<p>U chorych na zaawansowanego raka żołądka w dobrym stanie sprawności, po I linii chemioterapii (m.in. pochodną platyny w skojarzeniu z fluoropirymidyną), II linia chemioterapii (np. irynotekan, docetaksel lub paklitaksel) w porównaniu do BSC związana jest z wydłużeniem czasu przeżycia całkowitego oraz poprawą jakości życia. Paklitaksel i irynotekan wykazują podobną skuteczność.</p>	IA
	<p>Zawsze należy rozważyć zaproponowanie choremu uczestnictwo w badaniu klinicznym.</p>	VB
	<p>Alternatywnie, u chorych z progresją choroby po ponad 3 miesiącach od I linii chemioterapii, odpowiednie może być rozważenie ponownej terapii tym samym schematem leczenia – w przypadku analizowanej w niniejszym opracowaniu populacji są to:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ fluoropirymidyna + pochodne platyny; ⊗ epirubicyna + cisplatyna + fluorouracyl; ⊗ epirubicyna + cisplatyna + kapecytabina; ⊗ epirubicyna + oksaliplatyna + fluorouracyl; ⊗ epirubicyna + oksaliplatyna + kapecytabina; ⊗ fluoropirymidyna + pochodna platyny + antracykliny. 	IVC
	<p>U chorych na objawowego, miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka żołądka, radioterapia hipofrakcjonowana (radioterapia o wielkości powyżej 2,0 Gy/frakcję [31]) jest skutecznym i dobrze tolerowanym leczeniem, które może złagodzić krwawienie, objawy niedrożności czy ból.</p>	IIIB
<p>ICMR 2014</p>	<p>Obecnie w leczeniu raka żołądka w zaawansowanym stadium obiecujące wydają się być następujące terapie:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ nadekspresja lub amplifikacja receptora czynnika wzrostu hepatocytów; ⊗ amplifikacja receptora czynnika wzrostu fibroblastów. 	Praktyka kliniczna
	<p>W zaawansowanym raku żołądka po I linii chemioterapii, m.in. zawierającej pochodną platyny i fluoropirymidynę, stosuje się chemioradioterapię lub następującą chemioterapię:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ trastuzumab + chemioterapia dla chorych na HER2-dodatniego gruczolakoraka, jeżeli trastuzumab nie był zastosowany w ramach I linii chemioterapii; ⊗ irynotekan + cisplatyna; ⊗ irynotekan + fluoropirymidyna; ⊗ leukoworyna + fluorouracyl + irynotekan; ⊗ irynotekan; ⊗ docetaksel; ⊗ paklitaksel. <p>U chorych z poważnym krwawieniem lub głębokim owrzodzeniem można przed chemioterapią rozważyć wcześniejszą operację.</p>	b/d

Organizacja i rok wydania wytycznych	Sposób postępowania	Poziom rekomendacji / siła dowodu
	U wybranych chorych można zastosować chirurgiczne leczenie paliatywne .	
	Chorym można także zaproponować uczestnictwo w badaniu klinicznym , w którym stosowane są następujące terapie: <ul style="list-style-type: none"> ⊗ docetaksel w monoterapii; ⊗ irynotekan w monoterapii. 	2B
	U chorych z długą przerwą w leczeniu po zastosowaniu I linii chemioterapii można ponownie zastosować schemat przyjmowany we wspomnianej linii. W przypadku analizowanej w niniejszym opracowaniu populacji mogą to być następujące schematy: <p><u>Nowotwór HER2-ujemny</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ epirubicyna + oksaliplatyna + kapecytabina; ⊗ epirubicyna + oksaliplatyna + fluorouracyl w przypadku nietolerancji przez chorego kapecytabiny; ⊗ karboplatyna + fluorouracyl/kapecytabina w przypadku, gdy u chorego nie można podać oksaliplatyny; ⊗ epirubicyna + cisplatyna + kapecytabina oraz epirubicyna + cisplatyna + fluorouracyl stanowią alternatywę leczenia. <p><u>Nowotwór HER2-dodatni</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ trastuzumab + chemioterapia (cisplatyna + fluorouracyl/kapecytabina) przez 6 cykli, a następnie trastuzumab w monoterapii do czasu progresji choroby. 	4C
	Wybór chemioterapii powinien być zależny od obecności antygenu HER2, stanu sprawności chorego, chorób współistniejących oraz profilu toksyczności leków.	b/d
Koreańska grupa ekspertów 2014	U chorych na gruczolakoraka żołądka z nawrotami lub przerzutami po I linii chemioterapii, zaleca się II linię chemioterapii , gdy stan sprawności chorego jest dobry. Schematy chemioterapii powinny być oparte na istniejących badaniach klinicznych II fazy lub pochodzić z dobrze zaprojektowanych badań klinicznych.	1B
	Standardowe postępowanie w II linii chemioterapii nie zostało ustalone. Rodzaj, dawka oraz postać chemioterapii powinny być dostosowane indywidualnie do chorego w zależności od toksyczności leków, stosowanej I linii leczenia, stanu sprawności chorego, współistniejących chorób, dostępności leków i aspektu ekonomicznego.	b/d
	W II linii chemioterapii zaleca się stosowanie następujących terapii: <ul style="list-style-type: none"> ⊗ <u>chemioterapie oparte na paklitakselu</u>: <ul style="list-style-type: none"> ⊗ paklitaksel; ⊗ paklitaksel + doksyflurydyna/kapecytabina/fluorouracyl + leukoworyna; ⊗ paklitaksel + cisplatyna/karboplatyna; ⊗ <u>chemioterapie oparte na docetakselu</u>: <ul style="list-style-type: none"> ⊗ docetaksel; ⊗ docetaksel + cisplatyna/oksalipiatyna; ⊗ docetaksel + fluorouracyl/kapecytabina; ⊗ docetaksel + etopozyd; ⊗ docetaksel + epirubicyna; 	b/d

Organizacja i rok wydania wytycznych	Sposób postępowania	Poziom rekomendacji / siła dowodu
	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ docetaksel + cisplatyna + fluorouracyl, jeżeli schemat nie został zastosowany podczas I linii chemioterapii; ⊗ <u>chemioterapie oparte na irynotekanie:</u> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ irynotekan; ⊗ irynotekan + cisplatyna; ⊗ irynotekan + fluorouracyl + leukoworyna/kapecytabina; ⊗ irynotekan + mitomycyna; ⊗ <u>chemioterapie oparte na pochodnych platyny:</u> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ fluorouracyl/kapecytabina + cisplatyna; ⊗ fluorouracyl/kapecytabina + cisplatyna + trastuzumab (schemat stosowany w HER2-dodatnim gruczolakoraku, jeżeli schemat nie został podany podczas I linii chemioterapii); ⊗ fluoropirymidyna (kapecytabina/fluorouracyl + leukoworyna) + oksaliplatyna; ⊗ pegylowana liposomalna doksorubicyna + oksaliplatyna; ⊗ epirubicyna + cisplatyna + fluorouracyl; ⊗ epirubicyna + cisplatyna + kapecytabina, jeżeli schemat nie został podany podczas I linii leczenia; ⊗ <u>chemioterapie oparte na fluoropirymidynie:</u> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ fluoropirymidyna (doustna pochodna fluoropirymidyny – S-1, kapecytabina/fluorouracyl) + leukoworyna; ⊗ fluoropirymidyna (doustna pochodna fluoropirymidyny – S-1/fluorouracyl + leukoworyna) + mitomycyna; ⊗ fluorouracyl + metotreksat; ⊗ kapecytabina + doksorubicyna. 	
<p>SCA 2014a</p>	<p>Gdy jest możliwość, zaleca się udział chorych w badaniach klinicznych.</p> <p>W przypadku zakażenia bakterią <i>H. pylori</i> rekomenduje się leczenie zakażenia, ponieważ przewlekła infekcja jest związana z nawrotami i odległymi przerzutami guza.</p> <p>Po niepowodzeniu I linii chemioterapii, m.in. zawierającej pochodną platyny i fluoropirymidynę, u chorych na zaawansowanego raka żołądka w dobrym stanie sprawności można rozważyć następujące schematy II linii chemioterapii: docetaksel/paklitaksel/irynotekan lub docetaksel/paklitaksel/irynotekan + fluorouracyl. Jednak w porównaniu do BSC, korzyść wynikająca z zastosowania wymienionych schematów wydaje się być niewielka.</p> <p>Ramucyrumab w monoterapii lub w skojarzeniu z paklitaksem stanowi opcję terapeutyczną dla chorych w dobrym stanie sprawności, u których wystąpiła progresja choroby po chemioterapii zawierającej fluorouracyl lub pochodną platyny. Zastosowanie ramucyrumabu należy rozważyć, jeżeli jest on dostępny.</p> <p style="text-align: center;"><u>IV stadium gruczolakoraka żołądka</u></p> <p>Chemioterapia paliatywna może być stosowana u chorych w odpowiednio dobrym stanie sprawności w celu poprawy jakości życia, zmniejszenia objawów choroby i wydłużenia czasu przeżycia.</p> <p>Rodzaj i sekwencja chemioterapii jest zależna od: czynników związanych z chorobą i chorym, a także od preferencji chorego. U chorych w dobrym stanie sprawności można rozważyć połączenie różnych terapii (leczenie skojarzone).</p> <p>Radioterapia paliatywna może być stosowana w przypadku wystąpienia niedrożności, krwawienia lub zaburzeń połykania.</p> <p>Paliatywna resekcja żołądka może być stosowana po radioterapii paliatywnej u wybranych chorych z nawrotami krwawienia lub niedrożności.</p>	<p>b/d</p>

Organizacja i rok wydania wytycznych	Sposób postępowania	Poziom rekomendacji / siła dowodu
AHS 2013	<p>Po I linii chemioterapii, m.in. zawierającej fluoropirymidynę i pochodną platyny, u chorych na raka żołądka z przerzutami w dobrym stanie sprawności chemioterapia II linii przynosi niewielkie korzyści.</p> <p>W wytycznych wymieniono następujące chemioterapie: irynotekan, docetaksel, paklitaksel, bez faworyzowania żadnej z nich.</p> <p>Gdy jest to możliwe, należy rozważyć uczestnictwo chorego w badaniu klinicznym.</p>	b/d
GPPŻ		
NCCN 2015b	<p>U chorych w stanie sprawności w skali Karnofsky'ego $\geq 60\%$ lub w skali ECOG ≤ 2 stosuje się terapię systemową lub/i stosuje się BSC.</p> <p>Po dwóch kolejnych schematach chemioterapii, dalsze leczenie powinno być zależne od stanu sprawności oraz od możliwości udziału chorych w badaniach klinicznych.</p> <p>Zgodnie z przekonaniem NCCN, udział w badaniu klinicznym stanowi najlepszą opcję leczenia dla chorych na nowotwór.</p> <p style="text-align: center;"><u>Terapia systemowa</u></p> <p>Wybór terapii zależy od wcześniejszego leczenia, stanu sprawności chorych, chorób współistniejących i profilu toksyczności.</p> <p>Schematy chemioterapii składające się z dwóch leków cytotoksycznych są preferowaną opcją terapeutyczną u chorych na zaawansowanego raka połączenia przełykowo-żołądkowego ze względu na niższą toksyczność. Schematy chemioterapii składające się z 3 leków cytotoksycznych powinny być zarezerwowane dla chorych w dobrym stanie sprawności, u których regularnie można sprawdzać poziom toksyczności.</p> <p>Preferowane mogą być modyfikacje terapii o 1. poziomie rekomendacji lub terapię o poziomie rekomendacji 2A lub 2B.</p> <p><u>Preferowanymi terapiami są:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ ramucyrumab + paklitaksel (1); ⊗ ramucyrumab (1); ⊗ docetaksel (1); ⊗ paklitaksel (1); ⊗ irynotekan (1); <p><u>Inne schematy leczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ irynotekan + cisplatyna; ⊗ irynotekan + kapecytabina (2B) ⊗ irynotekan + fluorouracyl + leukoworyna (2B); ⊗ docetaksel + irynotekan (2B). <p><u>Alternatywne schematy, których stosowanie można rozważyć:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ mitomycyna + irynotekan (2B); ⊗ mitomycyna + leukoworyna + fluorouracyl (2B). <p style="text-align: center;"><u>BSC</u></p> <p>W zależności od objawów zaleca się co następuje:</p> <p><u>Dysfagia</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ należy ocenić stopień choroby, funkcjonalny stopień zaburzeń połykania oraz etiologię tych zaburzeń. <p><u>Niedrożność</u></p>	2A chyba, że wskazano inaczej (1, 2B)

Organizacja i rok wydania wytycznych	Sposób postępowania	Poziom rekomendacji / siła dowodu
	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ całkowita niedrożność przełyku: <ul style="list-style-type: none"> ⊗ endoskopowe udrożnienie światła przełyku; ⊗ założenie dostępu dojelitowego lub dożołądkowego celem nawodnienia i żywienia w przypadku, gdy endoskopowe udrożnienie światła przełyku nie może zostać wykonane lub jest nieskuteczne; ⊗ radioterapia wiązką zewnętrzną; ⊗ chemioterapia; ⊗ zabieg chirurgiczny (przeprowadza się rzadko, u wybranych chorych); ⊗ niedrożność o ciężkim nasileniu (przełykanie jedynie płynów): <ul style="list-style-type: none"> ⊗ endoskopowe poszerzenie światła przełyku; ⊗ niedrożność o umiarkowanym nasileniu (przełykanie pokarmów półstałych): <ul style="list-style-type: none"> ⊗ endoskopowe poszerzenie światła przełyku w razie potrzeby. <p>Ból</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ jeżeli u chorego występuje ból nowotworowy, wówczas ból ten powinien być poddany ocenie i leczony zgodnie z wytycznymi NCCN dotyczącymi leczenia bólu nowotworowego u dorosłych; wytyczne te zalecają stosowanie m.in. leków przeciwbólowych; ⊗ niepoddający się kontroli ból o ciężkim nasileniu po założeniu stentu w przełyku powinien być leczony poprzez endoskopowe usunięcie tego stentu. <p>Krwawienie</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ ostre krwawienie z guza: <ul style="list-style-type: none"> ⊗ krwawienie z guza należy leczyć za pomocą technik koagulacji endoskopowej takich jak: elektrokoagulacja bipolarna, koagulacja plazmą argonową; ⊗ przewlekłe krwawienie z guza: <ul style="list-style-type: none"> ⊗ radioterapia wiązką zewnętrzną. <p>Nudności/wymioty</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ w przypadku występowania nudności lub wymiotów chorzy powinni być leczeni zgodnie z wytycznymi NCCN dotyczącymi leczenia przeciwwymiotnego; wytyczne te zalecają m.in. zastosowanie przed lub dodanie do przyjmowanej terapii leków działających przeciwwymiotnie (np. atypowe leki przeciwpsychotyczne, benzodiazepiny, kanabinoidy, fenotiazyny, antagoniści serotoniny, steroidy) lub zastosowanie terapii behawioralnej, akupunktury/akupresury czy terapii przeciwłękowej; ⊗ nudności i wymioty mogą być związane z niedrożnością światła przewodu pokarmowego, w związku z czym zaleca się endoskopową lub fluoroskopową ocenę zasadności jego udrożnienia. 	
<p>UHN 2015</p>	<p>Nie istnieje standard postępowania w II linii leczenia chorych na przerzutowego gruczolakoraka połączenia przełykowo-żołądkowego. U chorych w dobrym stanie sprawności zasadne jest stosowanie innej chemioterapii, niż w przypadku I linii (niezależnie od tego, czy w skojarzeniu czy w monoterapii).</p> <p>Schematy leczenia zalecane w I linii chemioterapii:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ epirubicyna + cisplatyna + fluorouracyl; ⊗ epirubicyna + cisplatyna + kapecytabina; ⊗ trastuzumab + cisplatyna + fluoropirymidyna (GPPŻ HER2-dodatni). <p>Przykładowo, chorzy którzy w I linii leczenia otrzymali schemat chemioterapii</p>	<p>b/d</p>

Organizacja i rok wydania wytycznych	Sposób postępowania	Poziom rekomendacji / siła dowodu
	<p>epirubicyna + cisplatyna + fluorouracyl lub epirubicyna + oksaliplatyna + kapecytabina mogą otrzymać irynotekan w monoterapii, taksany lub irynotekan + fluorouracyl + leukoworynę. Paklitaksel również może być stosowany w II linii leczenia.</p> <p>Należy także rozważyć uczestnictwo chorego w badaniu klinicznym.</p>	
SCA	GPPŻ klasyfikowany, jako rak żołądka	
	<p>2014a</p> <p>Postępowanie w przypadku GPPŻ klasyfikowanego jako rak żołądka jest spójne z postępowaniem dla GŻ i zostało opisane w niniejszej tabeli powyżej.</p>	n/d
	GPPŻ klasyfikowany, jako rak przełyku	
2014b	<p>Gdy jest możliwość, zaleca się udział chorych w badaniach klinicznych.</p> <p>Nie ma standardowego schematu leczenia chorych na zaawansowanego raka połączenia przełykowo-żołądkowego. W II linii chemioterapii u tych chorych uzasadnione jest zastosowanie monoterapii lub leczenia skojarzonego lekami innymi niż w przypadku I linii chemioterapii (w wytycznych nie wskazano jednoznacznie, jakie schematy stosowane są w ramach I linii chemioterapii u chorych na miejscowo zaawansowanego GPPŻ – natomiast w przypadku raka przerzutowego wymieniono: cisplatynę + fluorouracyl, epirubicynę + cisplatynę + fluorouracyl/kapecytabinę, epirubicyna + oksaliplatyna + kapecytabina, leukoworynę + fluorouracyl + oksaliplatynę oraz cisplatynę + fluorouracyl + trastuzumab w przypadku GPPŻ HER2-dodatniego). U chorych z przerzutami odległymi w dobrym stanie sprawności można rozważyć taksany (docetaksel lub paklitaksel) lub irynotekan w monoterapii lub w skojarzeniu z fluorouracylem.</p> <p>Nie ma danych dotyczących korzyści wynikających z dodania trastuzumabu do II linii chemioterapii.</p>	b/d
ESMO 2013	<p>Chemioterapia jest zalecana w ramach BSC u wybranych chorych na przerzutowego GPPŻ, szczególnie u tych w dobrym stanie sprawności.</p>	IIIB
	<p>W II linii leczenia przerzutowego raka połączenia przełykowo-żołądkowego zaleca się leczenie taksanami w monoterapii.</p>	Praktyka kliniczna
Polskie wytyczne kliniczne		
PTOK 2013	GŻ	
	<p>U chorych na miejscowo zaawansowanego nieresekcyjnego raka żołądka, u których wystąpiła progresja choroby po I linii chemioterapii, wskazane jest zastosowanie chemioterapii drugiej linii lub chemioradioterapii.</p> <p>Chemioterapię II linii można podawać wyłącznie wybranym chorym w dobrym stanie ogólnym. Opcje leczenia obejmują monoterapię docetakselem, paklitakselem lub irynotekaniem.</p> <p>Napromienianie paliatywne jest uzasadnione w przypadku chorych nieresekcyjnych z niedokrwistością oraz zwięzieniem/niedrożnością w okolicy wpustu lub odźwiernika. Leczenie nawrotów jest mało skuteczne i wskazania są indywidualizowane.</p> <p>U chorych na przerzutowego GŻ, u których wystąpiła progresja po zastosowaniu I linii chemioterapii, i którzy są w dobrym stanie ogólnym, zaleca</p>	b/d

Organizacja i rok wydania wytycznych	Sposób postępowania	Poziom rekomendacji / siła dowodu
	się chemioterapię (docetakselem, paklitakselem lub irynotekaniem) lub chirurgię paliatywną (w wytycznych nie wskazano, w ramach której linii leczenia zalecane jest to postępowanie). Wykazano również wydłużenie przeżycia u chorych leczonych RAM+PAK wobec samodzielnej chemioterapii. Nie zaleca się paliatywnej resekcji żołądka, gdy u chorego nie występują objawy.	
GPPŻ		
	W nawrotach, m.in. po I linii chemioterapii zawierającej pochodną platyny i fluoropirymidynę, na ogół stosuje się radykalną chemioradioterapię (o ile nie wykorzystano tego sposobu leczenia wcześniej) lub chemioterapię paliatywną (należy rozważyć wykorzystanie taksanów lub irynotekanu). Optymalnymi kandydatami do paliatywnej chemioterapii są chorzy w dobrym stanie ogólnym (stopień sprawności 0-1).	b/d

3.6.2. Rekomendacje dotyczące finansowania terapii w analizowanym wskazaniu

3.6.2.1. Rekomendacje zagranicznych organizacji

W ramach analizy problemu zdrowotnego poszukiwano rekomendacji wydanych przez zagraniczne organizacje, dotyczących finansowania wyłącznie ocenianej interwencji (ramucyrumab w skojarzeniu z paklitakselem) w opisywanej populacji. Łącznie odnaleziono 3 rekomendacje, w tym jedną wstępną.

Lek	Organizacja	Rok wydania
Rekomendacje		
Cyramza® (ramucyrumab) w skojarzeniu z paklitakselem	HAS ²³	2015 [101]
	pCODR ²⁴	2015 [110]
Rekomendacja wstępna		
Cyramza® (ramucyrumab)	NICE ²⁵	2015 [104]

²³ fr. Haute Autorité de Santé – Francuska Agencja Oceny Technologii Medycznych

²⁴ ang. The pan-Canadian Oncology Drug Review – instytucja powołana przez kanadyjskie Ministerstwo Zdrowia odpowiedzialne za ocenę dowodów klinicznych oraz efektywności ekonomicznej nowych leków

w skojarzeniu z paklitakselem

Spośród odnalezionych rekomendacji tylko wstępna rekomendacja opublikowana przez NICE jest negatywna – jak twierdzą sami autorzy dokumentu, stanowisko organizacji może ulec zmianie po przedyskutowaniu dostępnych danych (ostateczna wersja rekomendacji powinna pojawić się na początku 2016 roku). Powodem wydania wstępnej negatywnej rekomendacji była nieefektywność kosztowa RAM w skojarzeniu z PAK, nie zaś nieskuteczność leku lub nieodpowiedni profil bezpieczeństwa.

Organizacje HAS i pCODR rekomendują finansowanie RAM w skojarzeniu z PAK w analizowanej populacji chorych. Organizacje uzasadniają swoje decyzje m.in. ciężkością choroby, umiarkowanym stosunkiem korzyści do ryzyka (HAS) czy akceptowalną opłacalnością, korzyściami klinicznymi i potrzebą dostępu do skutecznych terapii (pCODR).

Podsumowanie zagranicznych rekomendacji zamieszczono w poniższej tabeli.

²⁵ ang. *National Institute for Health and Care Excellence* – agencja oceny technologii medycznych w Wielkiej Brytanii

Tabela 5.
Charakterystyka rekomendacji finansowych dla ocenianej interwencji wydanych przez zagraniczne organizacje

Terapia	Organizacja, rok wydania rekomendacji	Rodzaj rekomendacji	Populacja	Uzasadnienie
Rekomendacje				
RAM + PAK	HAS 2015	Pozytywna	RAM w skojarzeniu z PAK jest rekomendowany w leczeniu dorosłych chorych na raka żołądka lub zaawansowanego gruczolaka połączenia przełykowo-żołądkowego, u których wykazano progresję choroby po chemioterapii zawierającej pochodną platyny i fluoropirymidynę.	Rak żołądka i gruczolakorak połączenia przełykowo-żołądkowego są ciężkimi chorobami i mogą prowadzić do zgonu. Stosunek korzyści do ryzyka jest umiarkowany. Istnieją nierefundowane technologie alternatywne stosowane poza zarejestrowanymi wskazaniami. RAM w skojarzeniu z PAK może mieć wpływ na poprawę systemu ochrony zdrowia.
	pCODR 2015	Pozytywna	RAM (lek Cyramza®) w skojarzeniu z PAK jest rekomendowany w leczeniu chorych na zaawansowanego lub przerzutowego raka żołądka lub gruczolaka połączenia przełykowo-żołądkowego ze stanem sprawności 0 lub 1 wg ECOG i progresją choroby po I linii chemioterapii.	Odpłacalność terapii została oceniona jako akceptowalna. Dodanie RAM do terapii PAK jest korzystne klinicznie – istotnie klinicznie wydłuża czas przeżycia całkowitego, poprawia jakość życia chorych przy możliwej do opanowania toksyczności i potrzebie dostępu do skuteczniejszych terapii w analizowanej populacji chorych. Terapia RAM+PAK nie została jednak uznana za opłacalną w porównaniu z monoterapią PAK.
Wstępna rekomendacja				
RAM + PAK	NICE 2015	Negatywna	RAM w skojarzeniu z PAK nie jest rekomendowany w terapii chorych na zaawansowanego raka żołądka lub gruczolaka połączenia przełykowo-żołądkowego, leczonych wcześniej chemioterapią.	RAM w skojarzeniu z PAK nie jest terapią efektywną kosztowo w analizowanej populacji chorych.

3.6.2.2. Rekomendacje AOTMiT

W ramach analizy problemu zdrowotnego poszukiwano rekomendacji²⁶ wydanych przez Agencję Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, dotyczących finansowania wszystkich opcji terapeutycznych stosowanych w opisywanej populacji.

Nie odnaleziono jednak żadnych opublikowanych polskich rekomendacji dla analizowanego wskazania. Na stronie AOTMiT odnaleziono natomiast informację, iż przygotowana została pozytywna opinia Rady Przejrzystości, która uważa za zasadne finansowanie paklitakselu w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego, tj. nowotwór złośliwy żołądka (kody ICD-10: C16, C16.0, C16.1, C16.2, C16.3, C16.4, C16.5, C16.6, C16.8, C16.9) w przypadku zaawansowanego raka żołądka w drugiej linii leczenia – w katalogu leków stosowanych w ramach chemioterapii [97].

3.6.3. Aktualna praktyka kliniczna w Polsce

Na podstawie badania ankietowego przeprowadzonego wśród specjalistów klinicznych z dziedziny onkologii [redacted]

[redacted] określono praktykę kliniczną leczenia dorosłych chorych na miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego GŻ lub GPPŻ z progresją choroby po I linii chemioterapii zawierającej pochodną platyny i fluoropirymidynę w Polsce.

U chorych na zaawansowanego raka żołądka lub połączenia przełykowo-żołądkowego po I linii chemioterapii (najczęściej schematy zawierające pochodną platyny i fluoropirymidynę), w II linii leczenia stosuje się: BSC (średnio u 44% chorych) lub chemioterapię (najprawdopodobniej nie istnieje standardowy schemat chemioterapii, klinicyści wskazywali różne schematy, najczęściej: epirubicyna + oksaliplatyna + kapecytabina u 10,5% chorych, irynotekan + fluorouracil/leukoworyna u 8,6% chorych, fluorouracyl + leukoworyna +

²⁶ w tym również opinie oraz stanowiska (w przypadku braku rekomendacji)

irynotekan (FOLFIRI/mFOLFIRI) u 8,4% chorych). Na podstawie powyższego opisu można więc wnioskować, iż BSC jest najczęściej wskazywaną opcją terapeutyczną.

4. Interwencja – ramucyrumab

Produkt leczniczy Cyramza[®] został dopuszczony do obrotu na terenie Unii Europejskiej dnia 19 grudnia 2014 roku. Podmiotem odpowiedzialnym jest firma Eli Lilly Nederland B.V. Lek Cyramza[®] dostępny jest w postaci koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji w dawce 10 mg/ml [114].

W poniższej tabeli przedstawiono szczegółową charakterystykę omawianej interwencji, na podstawie ChPL leku Cyramza[®].

Tabela 6.
Charakterystyka produktu leczniczego Cyramza[®]

Kod ATC	Jeszcze nie przydzielony.
Działanie leku	Receptor 2 dla VEGF (ang. <i>Vascular Endothelial Growth Factor</i> – czynnik wzrostu śródbłonna naczyniowego), jest głównym mediatorem procesu angiogenezy indukowanego przez VEGF. Ramucyrumab jest ludzkim przeciwciałem ukierunkowanym na receptor, który wiąże się swoiście z VEGFR-2 i uniemożliwia wiązanie VEGF-A, VEGF-C oraz VEGF-D. W wyniku tego, ramucyrumab hamuje stymulowaną przez ligand aktywację VEGFR-2 i elementy szlaku sygnałowego, w tym aktywowane mitogenem kinazy białkowe p44/p42, neutralizując indukowaną przez ligand proliferację i migrację ludzkich komórek śródbłonna.
Zarejestrowane wskazania	Produkt leczniczy Cyramza [®] jest zarejestrowany w następujących wskazaniach: <ul style="list-style-type: none"> ⊗ w skojarzeniu z paklitakselem w leczeniu dorosłych chorych na zaawansowanego raka żołądka lub gruczolakoraka połączenia przełykowo-żołądkowego, u których wykazano progresję choroby po wcześniejszej chemioterapii pochodnymi platyny i fluoropirymidyną; ⊗ w monoterapii w leczeniu dorosłych chorych na zaawansowanego raka żołądka lub gruczolakoraka połączenia przełykowo-żołądkowego, u których wykazano progresję choroby po wcześniejszej chemioterapii pochodnymi platyny lub fluoropirymidyną oraz u których leczenie w skojarzeniu z paklitakselem nie jest odpowiednie.
Dawkowanie i sposób przyjmowania*	Zalecana dawka wynosi: <ul style="list-style-type: none"> ⊗ ramucyrumab: 8 mg/kg, podawany przed paklitakselem w 1. i 15. dniu cyklu, trwającego 28 dni; ⊗ paklitaksel: 80 mg/m², podawany w 1., 8. i 15. dniu cyklu trwającego 28 dni. <p>Po rozcieńczeniu, produkt leczniczy Cyramza[®] podawany jest we wlewie dożylnym przez 60 min. Maksymalne tempo infuzji nie powinno przekraczać 25 mg/min. Można wydłużyć czas trwania wlewu. Kryteria, jakie należy spełnić za każdym razem przed podaniem paklitakselu:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ liczba granulocytów obojętnochłonnych: dzień 1.: $\geq 1,5 \times 10^9/l$, dzień 8. i 15.: $\geq 1 \times 10^9/l$; ⊗ liczba płytek krwi: dzień 1.: $\geq 100 \times 10^9/l$, dzień 8. i 15.: $\geq 75 \times 10^9/l$; ⊗ bilirubina: $\leq 1,5 \times$ GGN (górna granica normy);

	<p>⊗ aminotransferaza asparaginianowa/aminotransferaza alaninowa: w przypadku braku przerzutów w wątrobie ≤ 3 x górna granica normy, w przypadku obecnych przerzutów w wątrobie ≤ 5 x GGN.</p> <p>Zaleca się kontynuację leczenia do momentu stwierdzenia progresji choroby lub wystąpienia nieakceptowalnych objawów toksyczności.</p> <p>Przed podaniem ramucyrumabu zaleca się premedykację antagonistą receptora antyhistaminowego H1, np. difenhydraminą. W przypadku wystąpienia u chorego reakcji na wlew stopnia 1. lub 2. zgodnie z ogólnymi kryteriami terminologicznymi zdarzeń niepożądanych, premedykację należy zastosować przed wszystkimi następnymi infuzjami. Jeśli u chorego wystąpi druga reakcja na wlew stopnia 1. lub 2., należy podać deksametazon (lub jego odpowiednik); następnie, przed kolejnymi infuzjami należy stosować premedykację następującymi lekami (lub ich odpowiednikami): podawanym dożylnie antagonistą receptora histaminowego H1 (np. chlorowodorek difenhydraminy), paracetamolem i deksametazonem.</p> <p>W przypadku wystąpienia reakcji na wlew, ciężkiego nadciśnienia tętniczego, białkomoczu, planowanego zabiegu chirurgicznego, zaburzonego gojenia się ran lub objawów toksyczności może się okazać potrzebne dostosowanie dawki, zmniejszenie tempa podawania, czasowe przerwanie lub całkowite zakończenie leczenia. Terapię należy definitywnie zakończyć w przypadku ciężkiego tętniczego incydentu zakrzepowozatorowego, perforacji przewodu pokarmowego, nasilonego krwawienia stopnia 3. lub 4. zgodnie z ogólnymi kryteriami terminologicznymi zdarzeń niepożądanych czy samoistnego wytworzenia przetoki.</p>
<p>Finansowanie ze środków publicznych w Polsce</p>	<p>Ramucyrumab nie jest obecnie finansowany ze środków publicznych w Polsce. Wnioskowanym sposobem finansowania jest program lekowy, którego projekt został załączony do wniosku.</p>

* dla analizowanej w niniejszym raporcie populacji, a więc w skojarzeniu z paklitakselem

4.1. Status leku sierocego (ang. *orphan drug*)

„Finansowanie leczenia chorób rzadkich często wiąże się z wyższymi kosztami terapii jednostkowej. Spowodowane jest to tym, że koszt opracowania nowej technologii przeznaczonej do leczenia chorób rzadkich jest co prawda porównywalny z kosztem tworzenia każdej innej innowacyjnej technologii medycznej, jednak populacja docelowa jest znacznie mniejsza. Jednocześnie, podmiot odpowiedzialny rozpoczynający prace badawcze, a następnie produkcję leku, oczekuje co najmniej zwrotu poniesionych na badania nakładów. Te z kolei, przy ograniczonej liczbie chorych, można osiągnąć jedynie ustalając odpowiednio wysokie ceny preparatów. Zwrot poniesionych na badania nakładów jest o tyle istotny, że bez jego gwarancji firmy nie będą opracowywać nowych leków, które mogłyby mieć zastosowanie w leczeniu chorób rzadkich” [61].

Definicja choroby rzadkiej przyjęta w Unii Europejskiej mówi, że jest to choroba występująca nie częściej niż u 5 na 10 000 osób [61]. Na tej podstawie rak żołądka został uznany za

chorobę rzadką (szczegółowe dane dotyczące epidemiologii raka żołądka przedstawiono w rozdziale powyżej, Rozdział 3.3).

W związku z tym, że preparat Cyramza® przeznaczony jest do stosowania u chorych na raka żołądka (choroba rzadka o zagrażającym życiu i wyniszczającym charakterze) i stanowi korzystną opcję leczniczą, pomimo dostępności innych terapii niezarejestrowanych dla tej populacji, został on uznany przez EMA (ang. *European Medicines Agency* – Europejska Agencja Leków) za „lek sierocy” [30].

„Decyzje refundacyjne dotyczące nowo wprowadzanych technologii medycznych, które posiadają status „*orphan drug*”, powinny być podejmowane z uwzględnieniem efektywności kosztowej terapii w ramach oceny technologii medycznych. Nie jest jednak wymagane w tym przypadku przeprowadzenie pełnej analizy ekonomicznej, a jedynie uzasadnienie ceny leku. Przeprowadzając pełną analizę ekonomiczną, należy się spodziewać wyższych wartości współczynników kosztów-efektywności oraz kosztów-użyteczności niż w analizach technologii powszechnie stosowanych. Jest to oczywiście związane z relatywnie wyższą ceną leku, a tym samym wyższymi kosztami całej terapii. Dlatego nie należy w takim wypadku oczekiwać progu opłacalności definiowanej na poziomie niższym niż trzykrotna wartość produktu krajowego brutto *per capita* za QALY²⁷” [61].

5. Uzasadnienie wyboru komparatorów

Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) [1] zaleca, by ocenianą interwencję porównywać z tzw. istniejącą praktyką. Taki sposób postępowania ma na celu wskazanie technologii medycznej, która może zostać zastąpiona przez ocenianą interwencję.

Zgodnie z treścią *Rozporządzenia MZ w sprawie minimalnych wymagań* [78] oraz z wymogami ustawowymi określonymi w art. 25 pkt 14 lit. c tiret pierwszy *Ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych* (Dz. U. Nr 122, poz. 696) [86] w ramach analizy

²⁷ ang. *quality-adjusted life year* – liczba lat życia skorygowana jego jakością

klinicznej należy wykonać porównanie z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną. W sytuacji, kiedy nie istnieje ani jedna technologia opcjonalna, analiza kliniczna zawiera porównanie z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiednio dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu.

Według stanowisk wiodących zagranicznych organizacji wydających wytyczne kliniczne dotyczące leczenia dorosłych chorych na raka żołądka lub raka połączenia przełykowo-żołądkowego, u chorych w dobrym stanie sprawności po I linii chemioterapii, mogącej zawierać m.in. pochodną platyny i fluoropirymidynę, zaleca się **uczestnictwo chorego w badaniu klinicznym, zastosowanie BSC lub chemioterapii** – najczęściej wskazywaną i jednocześnie zalecaną/preferowaną terapią jest **paklitaksel**.

Polskie wytyczne w przypadku chorych na zaawansowanego raka żołądka lub połączenia przełykowo-żołądkowego w dobrym stanie ogólnym (stopień sprawności 0-1 wg ECOG) po I linii chemioterapii zalecają ponowne zastosowanie **chemioterapii** (opcje leczenia obejmują monoterapię docetakselem, paklitakselem lub irynotekanem), **chemioradioterapii** (tylko u chorych na GŻ z niedokrwistością oraz zwężeniem/niedrożnością w okolicy wpustu lub odźwiernika lub u chorych na GPPŻ, jeżeli nie wykorzystano tego sposobu leczenia wcześniej) lub **chirurgii paliatywnej** (tylko u chorych na przerzutowego GŻ – w wytycznych nie wskazano, w ramach której linii leczenia zalecane jest to postępowanie).

Według badania ankietowego, przeprowadzonego wśród polskich klinicystów, w analizowanej populacji chorych stosuje się **BSC** (średnio u [REDACTED] chorych) lub **chemioterapię** (najczęściej wskazywanymi terapiami w II linii chemioterapii były:

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]). Wskazywany przez zagraniczne wytyczne paklitaksel także został wymieniony przez ekspertów w badaniu ankietowym, jednak u mniejszego odsetka niż wymienione wyżej terapie. Może to być związane z faktem, że lek ten jest finansowany ze środków publicznych w Polsce dopiero od marca 2015 roku i być może nie jest jeszcze tak powszechnie stosowany.

Odnaleziono 3 zagraniczne rekomendacje dotyczące finansowania ramucyrumabu w skojarzeniu z paklitakselem w analizowanej populacji chorych – dla innych terapii nie poszukiwano rekomendacji zagranicznych organizacji. Nie odnaleziono polskich rekomendacji dotyczących finansowania terapii, stosowanych w analizowanym wskazaniu. Na stronie AOTMiT odnaleziono natomiast informację, iż przygotowana została pozytywna opinia Rady Przejrzystości, która uważa za zasadne finansowanie paklitakselu w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w *Charakterystyce Produktu Leczniczego*, tj. nowotwór złośliwy żołądka (kody ICD-10: C16, C16.0, C16.1, C16.2, C16.3, C16.4, C16.5, C16.6, C16.8, C16.9) w przypadku zaawansowanego raka żołądka w drugiej linii leczenia – w katalogu leków stosowanych w ramach chemioterapii [97].

Warto równocześnie podkreślić, iż produkt leczniczy Cyramza® jest jedynym zarejestrowanym lekiem do stosowania w analizowanym w niniejszym raporcie wskazaniu.

Na podstawie powyższych danych stwierdzono, iż rozważanymi potencjalnymi komparatorami w analizowanej populacji mogą być: BSC (w tym także chirurgia paliatywna) oraz chemioterapia (paklitaksel, irynotekan + fluorouracyl + leukoworyna, epirubicyna + oksaliplatyna + kapecytabina). Wśród rozważanych potencjalnych komparatorów nie wskazano schematów refundowanych w Polsce w ramach programu lekowego „Leczenie zaawansowanego raka żołądka (ICD-10 C16)”, tj. trastuzumabu w skojarzeniu z cisplatyną i fluorouracylem lub cisplatyną i kapecytabiną, ponieważ terapie te nie były najczęściej wskazywanymi przez wytyczne schematami chemioterapii oraz wspomniany program lekowy obejmuje tylko chorych z nadekspresją receptora HER2 w komórkach nowotworowych (czyli populację węższą niż wskazana we wniosku refundacyjnym).

Prawie wszystkie wskazane przez klinicystów terapie czy sposoby postępowania, które mogą wchodzić w skład BSC, są finansowane ze środków publicznych w Polsce – wyjątkiem jest paracetamol (Efferalgan®), który nie jest finansowany prawdopodobnie ze względu na niewielki koszt tego leku (szczegóły dotyczące finansowania BSC zostały przedstawione w rozdziale poniżej, Rozdział 5.1.1).

Spośród potencjalnych komparatorów w zakresie chemioterapii, nie wszystkie są finansowane ze środków publicznych w Polsce w leczeniu nowotworów złośliwych żołądka, z czego:

- ⊕ paklitaksel jest finansowany w leczeniu **zaawansowanego nowotworu żołądka w II linii**,
- ⊕ dla irynotekanu, fluorouracylu, epirubicyny, oksaliplatyny oraz kapecytabiny nie wskazano finansowanego stopnia zaawansowania i/lub linii leczenia,
- ⊕ leukoworyna finansowana jest w zakresie wskazań do stosowania zawartych w Charakterystyce Produktu Leczniczego (ChPL) – wskazania te nie obejmują leczenia w skojarzeniu z irynotekaniem i fluorouracyłem w terapii nowotworów żołądka [67, 18].

W związku z powyższym, w niniejszej analizie za najbardziej zasadne uznano porównanie skuteczności i bezpieczeństwa ramucyrumabu (lek Cyramza®) w skojarzeniu z paklitaksellem względem **BSC** oraz **paklitakselu**, który spośród wymienionych chemioterapii finansowany jest ze środków publicznych w Polsce w zakresie najbardziej zbliżonym do analizowanej populacji chorych. Wskazanie tych dwóch postępowań, jako potencjalnych komparatorów jest zgodne z wytycznymi AOTMiT i *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań*.

5.1. Komparatory

5.1.1. BSC

Celem najlepszego postępowania wspomagającego jest zapobieganie i zmniejszenie cierpienia chorego, a także zapewnienie choremu i jego rodzinie najlepszej możliwej jakości życia, niezależnie od stadium choroby czy potrzeby stosowania innego leczenia. BSC łagodzi główne objawy choroby i może poprawiać czas przeżycia [105]. BSC jest więc postępowaniem, które umożliwia aktywną kontrolę objawów choroby.

Na najlepsze postępowanie wspomagające, zgodnie z wynikami badania ankietowanego, przeprowadzonego wśród polskich klinicystów posiadających specjalizację z onkologii klinicznej, składają się przede wszystkim:

- ⊕ leki (stosowane u ok. 58% chorych), m.in.:

- ⊕ morfina, np. lek Sevredol® – produkt dostępny jest w postaci tabletek powlekanych w dawce 10 lub 20 mg [22];
- ⊕ fentanyl, np. lek Matrifen® – produkt dostępny jest w postaci systemu transdermalnego w dawce 12, 25, 50, 75 lub 100 µg/godz. [19];
- ⊕ oksykodon, np. OxyContin® – produkt dostępny jest w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu w dawce 5, 10, 20, 40 i 80 mg [20];
- ⊕ tramadol, np. Tramal® – produkt dostępny jest m.in. w postaci roztworu do wstrzykiwań w dawce 50 mg/ml [23];
- ⊕ paracetamol, np. Efferalgan® – produkt dostępny jest m.in. w postaci tabletek musujących w dawce 500 mg [16];
- ⊕ rzadziej niesteroidowe leki przeciwzapalne, np. ketoprofen (Ketonal®) – produkt dostępny jest m.in. w postaci roztworu do wstrzykiwań w dawce 50 mg [17];
- ⊕ wprowadzenie cewnika do żywienia (stosowane u 31% chorych) – wprowadzenie żywienia dożołądkowego lub dojelitowego jest wykorzystywane podczas niedrożności przewodu pokarmowego w przypadku niepowodzenia lub niemożności wykonania zabiegu endoskopowego, celem dostarczenia choremu odpowiedniej podaży płynów i składników odżywczych [105, 106]; żywienie dojelitowe jest finansowane ze środków publicznych w Polsce w ramach leczenia szpitalnego – Jednorodnych Grup Pacjentów [96];
- ⊕ przetoczenia preparatów krwi (stosowane u ok. 17,5% chorych) – u chorych na nowotwory niedokrwistość pogarsza jakość życia i wiąże się z gorszym rokowaniem; ponadto choroba nowotworowa, chemioterapia i radioterapia mogą zaburzać wytwarzanie płytek krwi [63]; w związku z tym u niektórych chorych ze skrajną niedokrwistością lub małą liczbą płytek krwi wskazane może być przetoczenie preparatów krwi; przetoczenia preparatów krwi są finansowane ze środków publicznych w Polsce w ramach leczenia szpitalnego – Jednorodnych Grup Pacjentów [96];
- ⊕ endoskopia (stosowana u ok. 12% chorych) – zabiegi endoskopowe są wykorzystywane m.in. w przypadku krwawienia z guza, niedrożności przewodu pokarmowego, wystąpienia nudności/wymiotów czy bólu związanego z wcześniejszym umieszczeniem w przewodzie pokarmowym stentu [105, 106]; zabiegi

endoskopowe są finansowane ze środków publicznych w Polsce w ramach leczenia szpitalnego – Jednorodnych Grup Pacjentów [96];

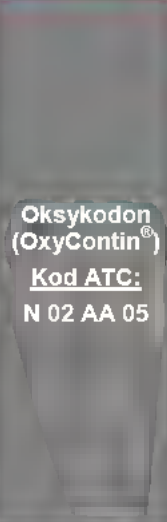
- ⊕ żywienie pozajelitowe (stosowane u ok. 9% chorych) – służy ono dostarczeniu wszystkich niezbędnych do życia składników odżywczych bezpośrednio do układu krwionośnego, a więc z pominięciem przewodu pokarmowego; stosuje się je u chorych, u których żywienie przez przewód pokarmowy nie jest możliwe lub jest niewystarczające [73]; żywienie pozajelitowe jest finansowane ze środków publicznych w Polsce w ramach leczenia szpitalnego – Jednorodnych Grup Pacjentów [96];
- ⊕ badanie ultrasonograficzne (stosowane u ok. 9% chorych) i badanie rentgenowskie (stosowane u ok. 2% chorych) – u chorych na nowotwory żołądka lub połączenia przełykowo-żołądkowego zaleca się regularne przeprowadzanie kontrolnych badań obrazowych, chociaż nie ustalono, czy to postępowanie ma wpływ na rokowanie [47]; badania te mogą być finansowane ze środków publicznych w Polsce w ramach leczenia szpitalnego – Jednorodnych Grup Pacjentów – jako diagnostyczne zabiegi przewodu pokarmowego [96];
- ⊕ teleradioterapia (stosowana u ok. 8% chorych) – napromienianie tkanek nowotworowych z wykorzystaniem wiązek zewnętrznych [12], wykorzystywane jest w terapii niedrożności, krwawienia z guza czy bólu nowotworowego [105, 106]; teleradioterapia paliatywna jest finansowana ze środków publicznych w Polsce w ramach leczenia szpitalnego – Jednorodnych Grup Pacjentów [96].

W poniższej tabeli przedstawiono szczegółową charakterystykę leków wskazanych przez klinicystów, jako stosowanych w ramach BSC.

Tabela 7.
Charakterystyka leków wskazanych przez polskich klinicystów, jako najczęściej stosowane w ramach BSC

Komparator, kod ATC*	Data i miejsce rejestracji Podmiot odpowiedzialny	Działanie leku	Zarejestrowane wskazanie	Dawkowanie i sposób przyjmowania (dorośli)	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce
Morfina (Sevredol®) Kod ATC: N 02 AA 01	W Polsce: 23.06.2001 Norpharma A/S	Silny opioidowy lek przeciwbólowy, wybiórczy agonista receptorów opioidowych (silny agonista receptorów μ , słabszy receptorów δ i κ).	Średnio natężone i silne bóle nieustępujące po lekach przeciwbólowych o słabszym działaniu.	10 lub 20 mg co 4 godz. Nasilenie bólu może wymagać zwiększenia dawki. Lek stosuje się doustnie.	TAK <u>Sposób finansowania:</u> Lek znajduje się w wykazie refundowanych leków dostępnych w aptece na receptę regulowanym Obwieszczeniem MZ w sprawie wykazu leków refundowanych. <u>Zakres wskazań objętych refundacją:</u> M.in. nowotwory złośliwe <u>Poziom odpłatności dla powyższego wskazania:</u> Bezpłatnie

Komparator, kod ATC*	Data i miejsce rejestracji Podmiot odpowiedzialny	Działanie leku	Zarejestrowane wskazanie	Dawkowanie i sposób przyjmowania (dorośli)	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce
<p>Fentanyl (Matrifen®) <u>Kod ATC:</u> N 02 AB 03</p>	<p>W Polsce: 05.04.2007 Nycomed Pharma Sp. z o.o.</p>	<p>Opioidowy lek przeciwbólowy z powinowactwem do receptorów μ. Jego głównym działaniem są analgezja i sedacja.</p>	<p>Ciężki, przewlekły ból u dorosłych, który może być odpowiednio leczony tylko opioidowymi lekami przeciwbólowymi.</p> <p>Długotrwała terapia ciężkiego, przewlekłego bólu u dzieci od 2. roku życia, poddanych terapii opioidowej.</p>	<p>Dawkę ustala się indywidualnie na podstawie wcześniejszego stosowania opioidów i ocenia się ją regularnie po każdym podaniu. Dawka początkowa nie powinna przekraczać 25 $\mu\text{g}/\text{godz.}$, jeżeli odpowiedź na leczenie nie jest w pełni znana. Dawkę należy zwiększać indywidualnie, do momentu uzyskania skutecznego działania przeciwbólowego. W przypadku, gdy dawka leku wynosi powyżej 300 $\mu\text{g}/\text{godz.}$ należy rozważyć dodatkową lub alternatywną metodę zwalczania bólu lub dodatkowe zastosowanie opioidów.</p> <p>Lek stosuje się na skórę.</p>	<p>TAK</p> <p><u>Sposób finansowania:</u> Lek znajduje się w wykazie refundowanych leków dostępnych w aptece na receptę regulowanym Obwieszczeniem MZ w sprawie wykazu leków refundowanych.</p> <p><u>Zakres wskazań objętych refundacją:</u> M.in. nowotwory złośliwe</p> <p><u>Poziom odpłatności dla powyższego wskazania:</u> Ryczałt</p>

Komparator, kod ATC*	Data i miejsce rejestracji Podmiot odpowiedzialny	Działanie leku	Zarejestrowane wskazanie	Dawkowanie i sposób przyjmowania (dorośli)	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce
 <p>Oksykodon (OxyContin®) Kod ATC: N 02 AA 05</p>	<p>W Polsce: 26.03.2008 Norphama A/S</p>	<p>Agonista receptorów opioidowych. Wykazuje powinowactwo do receptorów opioidowych μ, δ i κ w mózgu, rdzeniu kręgowym i narządach obwodowych. Posiada właściwości przeciwbólowe i uspokajające.</p>	<p>Ból od umiarkowanego do silnego.</p>	<p>Dawkę ustala się indywidualnie w zależności od nasilenia bólu i wrażliwości chorego. Zazwyczaj dawka początkowa, jeżeli chory nie przyjmował wcześniej opioidów, wynosi 10 mg co 12 godzin. Jeżeli chory przyjmował wcześniej opioidy, dawka może być większa. Dawkę można zwiększać nie częściej niż co 1-2 dni, w przybliżeniu o 1/3, aż do osiągnięcia stabilnej dawki, wywołującej odpowiednie uśmierzanie bólu. Chorzy z bólem nowotworowym mogą wymagać dawek 80-120 mg, a czasami nawet do 400 mg.</p> <p>Lek stosuje się doustnie.</p>	<p>TAK</p> <p><u>Sposób finansowania:</u> Lek znajduje się w wykazie refundowanych leków dostępnych w aptece na receptę regulowanym Obwieszczeniem MZ w sprawie wykazu leków refundowanych.</p> <p><u>Zakres wskazań objętych refundacją:</u> M.in. nowotwory złośliwe</p> <p><u>Poziom odpłatności dla powyższych wskazań:</u> Ryczałt</p>

Komparator, kod ATC*	Data i miejsce rejestracji Podmiot odpowiedzialny	Działanie leku	Zarejestrowane wskazanie	Dawkowanie i sposób przyjmowania (dorośli)	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce
<p>Tramadol* (Tramal®) Kod ATC: N 02 AX 02</p>	<p>W Polsce: 10.08.1983 STADA Arzneimittel AG</p>	<p>Opioidowy lek przeciwbólowy o działaniu ośrodkowym. Nie selektywny agonista receptorów opioidowych μ, δ i κ, ze szczególnym powinowactwem do receptora μ. Hamuje neuronalny wychwyty zwrotny noradrenaliny oraz nasilenie uwalniania serotoniny. Ponadto, działa przeciwkaszlowo.</p>	<p>Ból o nasileniu umiarkowanym do silnego.</p>	<p>Dawkę powinno ustalać się indywidualnie w zależności od nasilenia bólu i wrażliwości chorego. Zazwyczaj dawka wynosi 50-100 mg co 4-6 godz.</p> <p>Nie należy stosować dawki większej niż 400 mg tramadolu chlorowodoru na dobę, poza wyjątkowymi sytuacjami klinicznymi. W razie konieczności, np. u chorych z niewydolnością nerek lub wątroby, można rozważyć wydłużenie odstępu pomiędzy kolejnymi dawkami.</p> <p>Lek podaje się domięśniowo, dożylnie, podskórnym lub w infuzji dożylniej.</p>	<p>TAK</p> <p><u>Sposób finansowania:</u> Lek znajduje się w wykazie refundowanych leków dostępnych w aptece na receptę regulowanym Obwieszczeniem MZ w sprawie wykazu leków refundowanych.</p> <p><u>Zakres wskazań objętych refundacją:</u> Nowotwory złośliwe</p> <p><u>Poziom odpłatności dla powyższych wskazań:</u> Bezpłatnie</p>
<p>Paracetamol (Efferalgan®) Kod ATC: N 02 BE 01</p>	<p>W Polsce: 03.02.1993 Bristol-Myers Squibb Polska Sp. z o.o.</p>	<p>Paracetamol działa przeciwbólowo i przeciwgorączkowo. Hamuje biosyntezę prostaglandyn poprzez hamowanie cyklooksygenazy kwasu arachidonowego w ośrodkowym układzie nerwowym.</p>	<p>Ból różnego pochodzenia (głowy, zębów, stawów, mięśni, miesiączkowe, nerwobóle i inne), leczenie objawowe stanów grypopodobnych i przeziębienia, gorączka.</p>	<p>Dawka jednorazowa wynosi 10 do 15 mg/kg mc. co 4 do 6 godzin, maksymalna dawka dobową wynosi 75 mg/kg mc./dobę. W razie konieczności dawkę można powtarzać, ale nie częściej, niż co 4 godz. w przypadku nasilonego bólu dawkę dobową można zwiększyć do maksymalnej wynoszącej 4 g paracetamolu. U chorych z niewydolnością nerek odstęp między dawkami powinien wynosić 4-8 godz. w zależności od klirensu kreatyniny.</p> <p>Lek stosuje się doustnie.</p>	<p>NIE</p>

Komparator, kod ATC*	Data i miejsce rejestracji Podmiot odpowiedzialny	Działanie leku	Zarejestrowane wskazanie	Dawkowanie i sposób przyjmowania (dorośli)	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce
<p>Ketoprofen (Ketonal®) Kod ATC: M 01 AE 03</p>	<p>W Polsce: 13.03.1996 Sandoz GmbH</p>	<p>Niesteroidowy lek przeciwreumatyczny o działaniu przeciwzapalnym, przeciwbólowym i przeciwgorączkowym. Hamuje syntezę prostaglandyn i leukotrienów przez blokowanie enzymu cyklooksygenazy, która katalizuje syntezę prostaglandyn i metabolizm kwasu arachidonowego. Ketoprofen stabilizuje <i>in vitro</i> i <i>in vivo</i> błony lizosomalne, w dużych stężeniach hamuje syntezę leukotrienów oraz aktywność bradykinin.</p>	<p>Leczenie objawowe zapalnych i zwyrodnieniowych chorób reumatycznych układu kostnego oraz łagodzenie niektórych zespołów bólowych. Wskazania do podawania domięśniowego: reumatoidalne zapalenie stawów, choroba zwyrodnieniowa stawów, bóle o umiarkowanym nasileniu. Wskazania do podawania dożylnego: bóle po zabiegach chirurgicznych.</p>	<p><u>Podanie domięśniowe</u> 100 mg jeden lub dwa razy na dobę. W razie potrzeby leczenie pozajelitowe może być uzupełnione leczeniem doustnym lub przezskórnym. <u>Podanie dożylne</u> Jedynie w warunkach szpitalnych. Infuzja trwa 30-60 min. przez maksymalnie 48 godz. Maksymalna dawka wynosi 200 mg na dobę. Infuzja krótkotrwała: 100-200 mg ketoprofenu, uzupełnionego 0,9% roztworem chlorku sodu (do 100 ml), w czasie 30-60 min. infuzji, które można powtórzyć po 8 godz. Infuzja długotrwała: 100-200 mg ketoprofenu, uzupełnionego płynem infuzyjnym (do 500 ml), w czasie 8-godz. infuzji, którą można powtórzyć po 8 godz. Lek można podawać jednocześnie z lekami przeciwbólowymi o działaniu ośrodkowym.</p>	<p>TAK <u>Sposób finansowania:</u> Lek znajduje się w wykazie refundowanych leków dostępnych w aptece na receptę regulowanym Obwieszczeniem MZ w sprawie wykazu leków refundowanych. <u>Zakres wskazań objętych refundacją:</u> Ból w przebiegu chorób nowotworowych w przypadkach innych, niż określone w ChPL <u>Poziom odpłatności dla powyższych wskazań:</u> 50%</p>

* klasyfikacja anatomiczno-terapeutyczno-chemiczna

5.1.2. Paklitaksel

Paklitaksel jest substancją czynną znajdującą się w wielu lekach, m.in. Paclitaxel Kabi®, który został dopuszczony do obrotu na terenie Rzeczypospolitej Polskiej dnia 7 czerwca 2011 roku. Podmiotem odpowiedzialnym jest firma Fresenius Kabi Polska Sp. z o.o. Lek Paclitaxel Kabi® dostępny jest w postaci koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji w dawce 6 mg/ml [21].

W poniższej tabeli przedstawiono szczegółową charakterystykę omawianego komparatora na przykładzie wybranego produktu leczniczego.

Tabela 8.
Charakterystyka produktu leczniczego Paclitaxel Kabi®

Kod ATC	L 01 CD 01
Działanie leku	Lek przeciwnowotworowy, sprzyja tworzeniu mikrotubuli z dimerów tubuliny i stabilizuje je, zapobiegając ich depolimeryzacji. Wynikiem tego działania jest zahamowanie reorganizacji sieci mikrotubuli, niezbędnej dla podstawowych czynności komórki związanych z podziałem mitotycznym i interfazą. Dodatkowo paklitaksel powoduje powstawanie nieprawidłowych agregatów lub pęczków mikrotubuli w trakcie cyklu komórkowego oraz tworzenie wielokrotnych wrzescion podziałowych w trakcie mitozy.
Zarejestrowane wskazanie	Paklitaksel wskazany jest w terapii wybranych chorych na raka jajnika, raka piersi, zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca, mięsaka Kaposi'ego w przebiegu zespołu nabytego niedoboru odporności. Zarejestrowane wskazania nie obejmują chorych na GŻ lub GPPŻ.
Dawkowanie i sposób przyjmowania	Paklitaksel podawany jest dożylnie. W ChPL nie podano dawkowania dla analizowanej populacji chorych, ponieważ nie wchodzi ona w skład zarejestrowanych wskazań. Na podstawie dostępnej literatury i praktyki klinicznej w wytycznych NCCN dla analizowanej populacji wskazano następujące dawkowanie (modyfikacje dawkowania są często zalecane): <ul style="list-style-type: none"> ⊗ 80 mg/m² dnia 1., 8. i 15., cykl powtarzany co 28 dni – w przypadku stosowania w skojarzeniu z ramucyrumabem lub w monoterapii; ⊗ 80 mg/m² co tydzień, cykl powtarzany co 28 dni – w przypadku monoterapii; ⊗ 135-250 mg/m² dnia 1., cykl powtarzany co 21 dni – w przypadku monoterapii.
Finansowanie ze środków publicznych w Polsce	TAK <u>Sposób finansowania:</u> Lek znajduje się w wykazie refundowanych chemioterapii regulowanym Obwieszczeniem MZ w sprawie wykazu leków refundowanych. <u>Poziom odpłatności:</u> Bezpłatne. <u>Zakres wskazań objętych refundacją:</u> M.in. nowotwór złośliwy żołądka (kod ICD-10: C16) w przypadku zaawansowanego raka żołądka w II linii leczenia

6. Przegląd systematyczny

6.1. Źródła danych

Zgodnie z Wytycznymi AOTMiT w celu odnalezienia badań pierwotnych i opracowań wtórnych, przeszukiwano następujące bazy informacji medycznej:

- ⊕ Medline (przez Ovid),
- ⊕ Embase (przez Ovid),
- ⊕ The Cochrane Library.

Dodatkowo, w celu odnalezienia innych raportów oceny technologii medycznej oraz przeglądów systematycznych (opracowania wtórne) przeszukiwano bazę *Centre for Reviews and Dissemination* (CRD – Centrum Przeglądów i Rozpowszechniania brytyjskiej służby zdrowia).

Przeszukano także stronę internetową ASCO (ang. *American Society of Clinical Oncology* – Amerykańskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej) i ESMO w celu uzupełnienia danych pochodzących z baz głównych (Medline, Embase i The Cochrane Library) o dane pochodzące z konferencji naukowych.

Ponadto, szukano doniesień naukowych w rejestrze badań klinicznych: *National Institutes of Health*.

W celu wykonania pełnej oceny bezpieczeństwa ocenianej technologii medycznej przeszukano również publikacje urzędów zajmujących się nadzorem i monitorowaniem bezpieczeństwa produktów leczniczych pod kątem informacji skierowanych do osób wykonujących zawody medyczne: EMA, ADRReports²⁸ (ang. *European database of suspected adverse drug reaction reports – Europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków*), FDA oraz URPLW MiPB.

²⁸ Informacje na tej stronie internetowej dotyczą podejrzenia wystąpienia działań niepożądanych tzn. zdarzeń medycznych obserwowanych po zastosowaniu leku, które jednak nie muszą być konieczne związane ze stosowaniem leku lub wywołane przez lek

Ponadto, przeszukano odniesienia bibliograficzne, zawarte w publikacjach włączonych po selekcji abstraktów oraz przeprowadzono przegląd zasobów internetowych.

6.2. Selekcja odnalezionych badań

Odnalezione publikacje w głównych bazach medycznych Medline, Embase i The Cochrane Library oraz bazach dodatkowych zostały poddane selekcji na podstawie tytułów i streszczeń, a następnie pełnych tekstów. Selekcji dokonało niezależnie trzech analityków (MM, AO, MK). W przypadku braku zgodności decyzje podejmowane były z udziałem kolejnego analityka (EG) na drodze konsensusu. Selekcję oparto na wcześniej zdefiniowanych kryteriach włączenia i wykluczenia, opisanych w rozdziale 6.3.2 i 6.4.2.

6.3. I etap przeglądu – opracowania wtórne

6.3.1. Strategia wyszukiwania

Zastosowano strategię wyszukiwania, zawierającą terminy odnoszące się do populacji docelowej (gruczolakorak żołądka, gruczolakorak połączenia przełykowo-żołądkowego) oraz interwencji badanej (ramucyrumab, paklitaksel). W bazach Medline i Embase wykorzystano również zapytania odnoszące się do metodyki badań. W bazie The Cochrane Library nie wprowadzono takiego ograniczenia, gdyż baza ta zawiera publikacje już ograniczone pod względem metodyki. Na tym etapie analizy podczas przeszukiwania bazy The Cochrane Library przeszukiwano dane z zakładki dotyczących opracowań wtórnych (zakładki inne niż CENTRAL²⁹). W przeszukiwanych bazach zastosowano deskryptory umożliwiające doprecyzowanie zakresu wyszukiwania.

W celu odnalezienia słów stanowiących synonimy, do każdego z wyżej wymienionych zapytań wykorzystano słowniki haseł przedmiotowych *Medical Subject Headings* (MeSH – system metadanych, którego celem jest indeksowanie artykułów medycznych i książek o tej tematyce) i *EmTree – Tool* oraz zastosowano przegląd zasobów internetowych.

²⁹ ang. *The Cochrane Central Register of Controlled Trials* – baza z publikacjami badań randomizowanych z grupą kontrolną w ramach The Cochrane Library

W bazie CRD wyszukiwanie prowadzono z użyciem nazw substancji czynnej oraz nazwy handlowej interwencji badanej (ramucyrumab, Cyramza®), w celu zapewnienia jego czułości.

Zakładanym wynikiem przeglądu było odnalezienie badań wtórnych tj. przeglądów systematycznych z lub bez metaanaliz dla ocenianej interwencji w analizowanej populacji chorych.

Strategię wyszukiwania w bazach głównych wraz z wynikami zaprezentowano w załączniku 10.6. Natomiast strategię wyszukiwania, którą wykorzystano do przeszukiwania wybranych baz dodatkowych przedstawiono wraz z wynikami w załączniku 10.7.

6.3.2. Kryteria włączenia i wykluczenia badań

Do analizy klinicznej włączane były opracowania wtórne (przeglądy systematyczne³⁰ z lub bez metaanalizy) spełniające kryterium populacji i interwencji (zgodnie z *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań* [78]), które zostało ustanowione *a priori* w protokole do przeglądu systematycznego.

Tabela 9.
Kryteria włączenia i wykluczenia opracowań wtórnych – etap I

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Populacja	<p>Dorośli chorzy na zaawansowanego gruczolakoraka żołądka lub połączenia przełykowo-żołądkowego, u których wykazano progresję choroby po I linii chemioterapii zawierającej pochodną platyny i fluoropirymidynę.</p> <p>Komentarz: populację docelową stanowią chorzy w stanie sprawności 0 lub 1 w skali ECOG, jednakże na potrzeby przeglądu systematycznego, w celu zapewnienia najszerszego możliwego zestawu danych, włączano także badania, w których uczestniczyli chorzy z ECOG=2, o ile nie stanowili oni większości.</p>	<p>Niezgodna z kryteriami włączenia, np. dzieci, brak wcześniejszego leczenia chemioterapią zawierającą pochodną platyny i fluoropirymidynę.</p>

³⁰ przeglądy spełniające kryteria Cook [26]. Konieczne spełnienie co najmniej 4 spośród 5 kryteriów: sprecyzowane pytanie badawcze, przedstawienie zastosowanej strategii wyszukiwania, predefiniowane kryteria włączania i wykluczania dla badań klinicznych, krytyczna ocena wiarygodności badań klinicznych włączonych do analizy, poprawna ilościowa i/lub jakościowa synteza wyników badań

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Interwencja	Ramucyrumab w skojarzeniu z paklitakselem, w dawce 8 mg/kg podawany w ok. 60 minutowym wlewie dożylnym w 1. i 15. dniu cyklu trwającego 28 dni (podawany przed paklitakselem). Zalecana dawka paklitakselu wynosi 80 mg/m ² , podawany we wlewie dożylnym w 1., 8. i 15. dniu cyklu trwającego 28 dni. Zgodnie z ChPL Cyramza®	Niezgodna z kryteriami włączenia, np. ramucyrumab w monoterapii.
Metodyka	Opracowania wtórne (przeglądy systematyczne z lub bez metaanalizy). Publikacje pełnotekstowe w językach: polskim, angielskim, niemieckim, francuskim.	Opracowania pogładowe, przeglądy niesystematyczne.

6.3.3. Badania włączone

W wyniku przeszukiwania głównych baz informacji medycznej (Medline, Embase, The Cochrane Library) odnaleziono 10 publikacji w formie tytułów i abstraktów.

Dodatkowo przeszukano bazę *Centre for Reviews and Dissemination*, w której odnaleziono w sumie 5 publikacji, a także przeprowadzono przegląd zasobów internetowych, na podstawie którego odnaleziono 3 opracowania wtórne spełniające kryterium populacji, interwencji oraz metodyki podane w rozdziale powyżej (Rozdział 6.3.2) – zgodnie z *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań*.

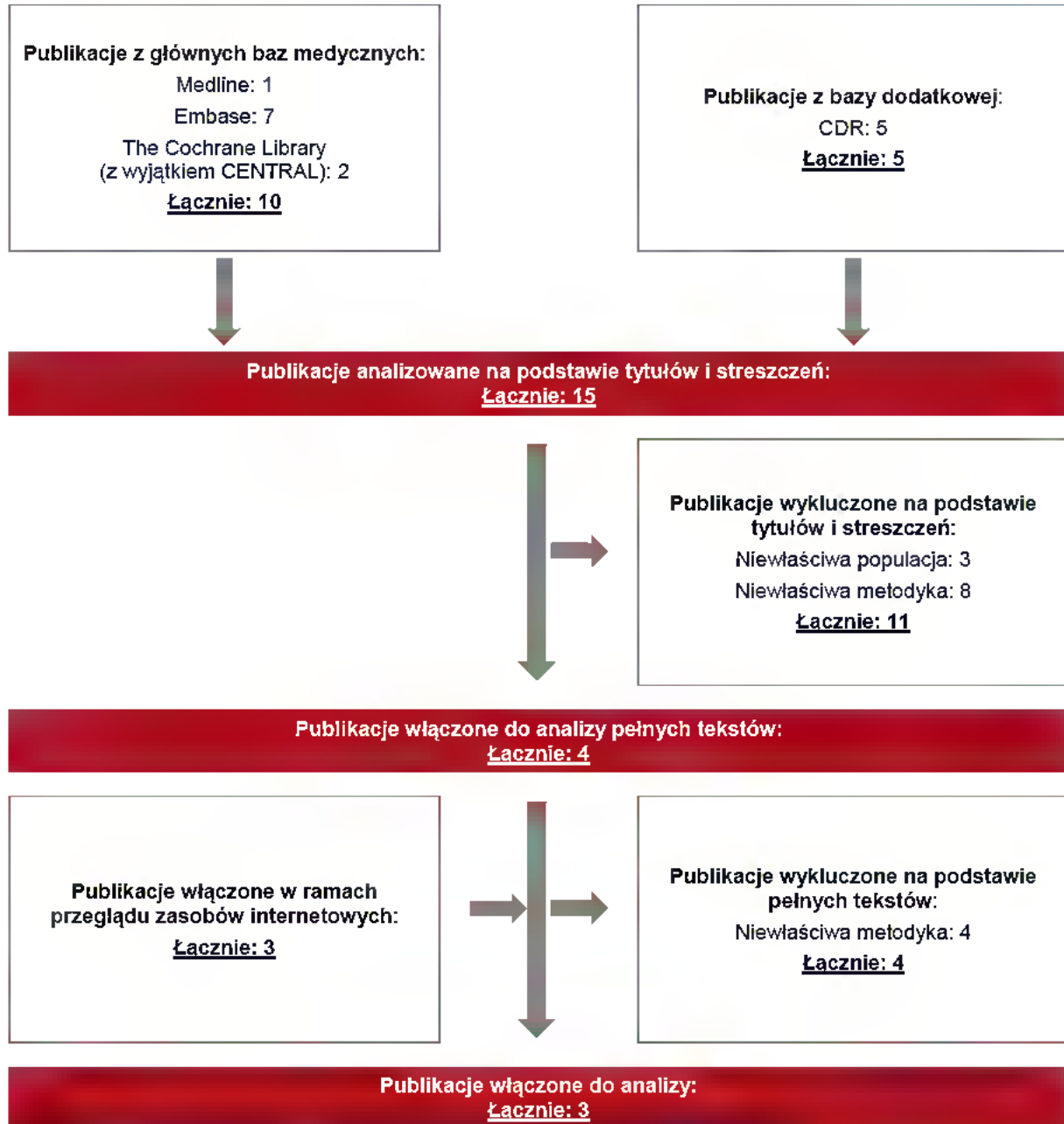
Ostatecznie do analizy włączono 3 przeglądy systematyczne (*Abdel-Rahman 2015* [113], *EUnetHTA 2015* [114] i *Wang 2015* [127]), odnalezione podczas przeglądu zasobów internetowych. Wyniki odnalezionych przeglądów systematycznych zostały przedstawione w rozdziale 6.7, a pełna ich ocena krytyczna w rozdziale 10.8.

Pomimo, że w niniejszej analizie uwzględniono przeglądy systematyczne spełniające kryteria populacji i interwencji, zdecydowano o przeprowadzeniu kolejnego etapu przeszukiwania – wyszukiwanie badań pierwotnych. Bazy informacji medycznej dla opracowania *EUnetHTA 2015*, którego cel był spośród odnalezionych przeglądów systematycznych najbardziej zbliżony do celu niniejszego operacowania, zostały zamknięte w maju 2014 roku, mogły więc od tego czasu pojawić się nowe dane dla analizowanej technologii medycznej. Dla pozostałych dwóch odnalezionych przeglądów bazy medyczne zostały zamknięte w późniejszym terminie (w publikacji *Abdel-Rahman 2015* w kwietniu 2015 roku, a w publikacji *Wang 2015* we wrześniu 2014 roku), jednakże w przeglądach tych oceniano tylko częstość wybranych zdarzeń niepożądanych.

Poszczególne etapy wyboru publikacji znalezionych w głównych i dodatkowej bazie informacji medycznej, a także podczas przeglądu zasobów internetowych, wraz z przyczynami odrzucenia zostały przedstawione poniżej, na diagramie PRISMA³¹ (Rysunek 1). Podczas selekcji tytułów i streszczeń współczynnik zgodności kappa pomiędzy analitykami wynosił 0,96 natomiast w trakcie wyboru pełnych tekstów równy był 1. Powody wykluczenia poszczególnych badań na podstawie ich pełnych tekstów przedstawiono w załączniku 10.10.

³¹ ang. *Preferred Reporting Items of Systematic reviews and Meta-Analyses* – preferowany sposób raportowania wyników przeglądów systematycznych i metaanaliz

Rysunek 1.
Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji – etap I



Źródło: opracowanie własne na podstawie wzoru diagramu PRISMA [76]

6.4. II etap przeglądu – badania pierwotne

Na podstawie odnalezionych w I etapie przeglądów systematycznych stwierdzono, iż istnieje co najmniej jedno badanie RCT³² porównujące RAM + PAK względem PAK. Najprawdopodobniej nie ma dostępnych badań bezpośrednio porównujących analizowaną interwencję z BSC lub umożliwiających przeprowadzenie porównania pośredniego przez jedną wspólną referencję. W związku z tym zdecydowano o przeprowadzeniu II etapu przeglądu w taki sposób, aby możliwe było odnalezienie badań, które mogą posłużyć do wykonania porównań bezpośrednich, pośrednich lub nawet wielokrotnie pośrednich, także z zastosowaniem statystyki bayesowskiej.

Celem drugiego etapu przeglądu systematycznego było więc odnalezienie badań pierwotnych najwyższej jakości (randomizowanych) bezpośrednio porównujących skuteczność i bezpieczeństwo RAM w skojarzeniu z PAK względem PAK lub BSC, a także (w przypadku braku badań bezpośrednich) umożliwiających porównanie pośrednie (metodą częstościową lub za pomocą metaanalizy sieciowej).

6.4.1. Strategia wyszukiwania

W bazach głównych zastosowano strategię wyszukiwania, zawierającą terminy odnoszące się do populacji docelowej (gruczolak żołądka, gruczolak połączenia przelykowo-żołądkowego), interwencji badanej (ramucyrumab, paklitaksel) oraz terapii stanowiących potencjalne połączenie w metaanalizie sieciowej (wybrano najczęściej wymieniane i jednocześnie preferowane/zalecane przez wytyczne kliniczne terapie, tj. paklitaksel, docetaksel, irynotekan, mFOLFIRI, ramucyrumab). W bazach Medline i Embase wykorzystano również zapytania odnoszące się do metodyki badań. W bazie The Cochrane Library nie wprowadzono takiego ograniczenia, gdyż baza ta zawiera publikacje już ograniczone pod względem metodyki (przeszukiwano dane z zakładki CENTRAL – dotyczącej badań pierwotnych). Ponadto, w strategii nie uwzględniono zapytań związanych z punktami końcowymi, co umożliwiło wysoką czułość wyszukiwania, a tym samym

³² ang. *randomized controlled trial* – randomizowane badanie kliniczne

obejmowało wszystkie punkty końcowe, dotyczące oceny zarówno skuteczności, jak i bezpieczeństwa terapii.

W celu odnalezienia słów stanowiących synonimy, do każdego z wyżej wymienionych zapytań wykorzystano słowniki haseł przedmiotowych *Medical Subject Headings* (MeSH) i *EmTree – Tool* oraz zastosowano przegląd zasobów internetowych. W przeszukiwanych bazach zastosowano deskryptory umożliwiające doprecyzowanie zakresu wyszukiwania.

W celu odnalezienia wszystkich danych spełniających kryteria włączenia do analizy, przeszukano również bazy abstraktów konferencyjnych ASCO (zastosowano strategię składającą się z terminów, odnoszących się do populacji docelowej, tj. żołądek, połączenie przełykowo-żołądkowe) oraz ESMO (przeszukano konferencje związane z leczeniem gruczolakoraka żołądka lub połączenia żołądkowo-przełykowego).

Na stronach EMA, FDA, ADRReports oraz URPLW MiPB zastosowano czułą strategię z wykorzystaniem hasła odnoszącego się do badanej interwencji – substancji czynnej i handlowej (ramucyrumab, Cyramza®).

W rejestrze badań klinicznych szukano badań zakończonych i nieopublikowanych, niezakończonych oraz planowanych dla leku Cyramza® stosowanego w populacji docelowej względem analizowanych komparatorów (BSC, paklitaksel), a także dla terapii mogących stanowić potencjalne połączenie w sieci podczas wykonywania metaanalizy (wymienione powyżej najczęściej wskazywane i jednocześnie preferowane/zalecane przez odnalezione wytyczne kliniczne).

Strategię wyszukiwania w bazach głównych wraz z wynikami zaprezentowano w załączniku (Rozdział 10.6). Natomiast strategię wyszukiwania, którą wykorzystano do przeszukiwania wybranych baz dodatkowych przedstawiono wraz z wynikami w załączniku (Rozdział 10.7).

6.4.2. Kryteria włączenia i wykluczenia badań

Do analizy klinicznej włączane były badania spełniające kryteria zdefiniowane zgodnie ze schematem PICOS (ang. *population, intervention, comparison, outcome, study design* – populacja, interwencja, komparatory, punkty końcowe, metodyka), które zostały ustanowione *a priori* w protokole do przeglądu systematycznego.

Poniższe kryteria zostały podzielone na dwie części, pierwsza dotycząca przeszukania baz głównych (ocena skuteczności i/lub bezpieczeństwa ocenianej interwencji względem potencjalnych komparatorów) natomiast druga dotycząca przeszukania baz dodatkowych (ocena skuteczności i/lub bezpieczeństwa ocenianej interwencji względem potencjalnych komparatorów – ASCO, ESMO; uzupełniająca analiza bezpieczeństwa opiniowanej technologii medycznej – pozostałe bazy dodatkowe).

Tabela 10.
Kryteria włączenia i wykluczenia badań pierwotnych – etap II

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Bazy główne		
Populacja	<p>Dorośli chorzy na zaawansowanego gruczolakoraka żołądka lub połączenia przełykowo-żołądkowego, u których wykazano progresję choroby po 1 linii chemioterapii zawierającej pochodną platyny i fluoropirymidynę.</p> <p>Komentarz: w przypadku badań stanowiących jedynie połączenia w metaanalizie sieciowej progresja choroby mogła być wykazana po dowolnej chemioterapii I linii.</p> <p>Populację docelową stanowią chorzy w stanie sprawności 0 lub 1 w skali ECOG, jednakże na potrzeby przeglądu systematycznego, w celu zapewnienia najszerszego możliwego zestawu danych, włączano także badania, w których uczestniczyli chorzy z ECOG=2, o ile nie stanowili oni większości.</p>	Niezgodna z kryteriami włączenia, np. dzieci, brak wcześniejszego leczenia chemioterapią zawierającą pochodną platyny i fluoropirymidynę.
Interwencja	<p>Ramucyrumab w skojarzeniu z paklitakselem, w dawce 8 mg/kg, podawany w ok. 60-minutowym wlewie dożylnym w 1. i 15. dniu cyklu trwającego 28 dni (podawany przed paklitakselem).</p> <p>Zalecana dawka paklitakselu wynosi 80 mg/m², podawany we wlewie dożylnym w 1., 8. i 15. dniu cyklu trwającego 28 dni.</p> <p>Zgodnie z ChPL Cyramza®</p>	Niezgodna z kryteriami włączenia, np. ramucyrumab w monoterapii.
Komparatory	<p>BSC</p> <p>Szczegóły dotyczące BSC znajdują się w powyższych rozdziałach (Rozdział 3.6.1 i 5.1.1).</p>	Niezgodny z kryteriami włączenia, np. BSC w skojarzeniu z inną interwencją.

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	<p>Paklitaksel w dawce 175 mg/m² podawany w 3 godzinny wlewie dożylnym w 1. dniu cyklu trwającego 21 dni.</p> <p>Zgodnie z ChPL Paclitaxelum TEVA®</p> <p>Komentarz: dawkowanie przyjęte zgodne z przedstawionym w ChPL dla II linii leczenia raka jajnika oraz piersi – lek ten nie posiada zarejestrowanego wskazania w opisywanej populacji docelowej.</p> <p>Na podstawie dostępnej literatury i praktyki klinicznej w wytycznych NCCN dla analizowanej populacji wskazano dawkowanie dla paklitakselu m.in. w monoterapii, które zostało przedstawione w rozdziale powyżej (Rozdział 3.6.1) – jedno z proponowanych dawkowań jest zbliżone do dawkowania dla II linii leczenia raka jajnika oraz piersi.</p>	<p>Niezgodny z kryteriami włączenia, np. paklitaksel w skojarzeniu z innym chemioterapeutykiem.</p>
<p>Wspólna referencja</p>	<p>Badania oceniające poniższe interwencje, w co najmniej jednym z ramion:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ paklitaksel; ⊗ docetaksel; ⊗ irynotekan; ⊗ irynotekan + cisplatyna; ⊗ mFOLFIRI (zmodyfikowany schemat FOLFIRI); ⊗ ramucyrumab <p>porównujące je z jedną z wymienionych tutaj terapii lub z BSC.</p>	<p>Niezgodny z kryteriami włączenia.</p> <p>Nie uwzględniano badań porównujących różne dawki tej samej substancji czynnej.</p>
<p>Punkty końcowe</p>	<p>Punkty końcowe kluczowe do oceny skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej interwencji tj.:</p> <p>PORÓWNANIE BEZPOŚREDNIE:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ zgony; ⊗ czas przeżycia całkowitego (OS, ang. <i>overall survival</i>); ⊗ jakość życia; ⊗ progresja choroby; ⊗ odpowiedź na leczenie; ⊗ systemowa terapia przeciwnowotworowa po zakończeniu leczenia badaną interwencją; ⊗ profil bezpieczeństwa. <p>EWENTUALNE PORÓWNANIE POŚREDNIE:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ OS; ⊗ PFS; ⊗ profil bezpieczeństwa. 	<p>Niezgodne z założonymi, np. dotyczące farmakokinetyki i farmakodynamiki.</p>

Kryterium		Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Metodyka		Badania randomizowane (ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa).	Nie zgodne z założeniami, np. badania z grupą kontrolną bez randomizacji, badania jednoramienne. Nie uwzględniano abstraktów i posterów konferencyjnych, które ukazały się przed główną publikacją. W przypadku niemożliwych do wyjaśnienia rozbieżności w danych pochodzących z głównej publikacji oraz z posterów/abstraktów konferencyjnych, w analizie będą uwzględniane jedynie dane pochodzące z głównej publikacji – jako dane o najwyższej wiarygodności.
		Publikacje w językach: polskim, angielskim, niemieckim, francuskim.	Publikacje w językach innych niż polski, angielski, niemiecki, francuski.
Bazy dodatkowe			
Populacja		Jak w bazach głównych	
Interwencja		Jak w bazach głównych	
Komparator		Jak w bazach głównych (wyjątek: EMA, ADRReports, FDA, URPLW MiPB – n/d)	
Punkty końcowe	ASCO, ESMO	Jak w bazach głównych	
	Pozostałe bazy dodatkowe	Profil bezpieczeństwa	Punkty końcowe dotyczące skuteczności oraz punkty końcowe dotyczące farmakokinetyki, farmakodynamiki itp.
Metodyka	ASCO, ESMO	Jak w bazach głównych	
	Pozostałe bazy dodatkowe	Publikacje dotyczące dodatkowej oceny bezpieczeństwa analizowanej interwencji. Publikacje pełnotekstowe w językach: polskim, angielskim, niemieckim, francuskim.	Inne niż wymienione Publikacje w językach innych niż polski, angielski, niemiecki, francuski oraz nieopublikowane w pełnym tekście.

6.4.3. Badania włączone

W wyniku przeszukiwania głównych baz informacji medycznej (Medline, Embase, The Cochrane Library) odnaleziono 8 927 publikacji w formie tytułów i abstraktów.

Dodatkowo przeszukano:

- ⊕ bazy abstraktów konferencyjnych ASCO i ESMO, w których odnaleziono 5 552 publikacje;

- ⊕ stronę internetową EMA, w której odnaleziono 17 publikacji;
- ⊕ stronę internetową ADRReports, w której odnaleziono 2 publikacje;
- ⊕ stronę internetową FDA, w której odnaleziono 34 publikacje;
- ⊕ stronę internetową URPLWMiPB, w której nie odnaleziono żadnej publikacji.

Po przeprowadzeniu selekcji abstraktów i pełnych tekstów ostatecznie do analizy włączono 15 publikacji.

Główna analiza

RAM + PAK vs BSC

Nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących opiniowaną technologię medyczną względem BSC. Nie odnaleziono także badań, które umożliwiałyby porównanie pośrednie przez jedną wspólną referencję. W konsekwencji do analizy włączono badania umożliwiające skonstruowanie sieci dowodów naukowych łączących RAM + PAK z BSC:

- ⊕ badanie *COUGAR-02* (publikacja *Ford 2014* [117]), porównujące DOC względem BSC;
- ⊕ badanie *iguchi 2014* [119], porównujące IRY + CIS względem IRY;
- ⊕ badanie *REGARD* (publikacja *Fuchs 2014* [118]), porównujące RAM względem BSC;
- ⊕ badanie *Roy 2013* [123], porównujące IRY względem DOC³³;
- ⊕ badanie *Sym 2013* [124], porównujące IRY względem mFOLFIRI;
- ⊕ badanie *Thuss-Patience 2011* [126], porównujące IRY względem BSC;
- ⊕ badanie *TRICS* (publikacja *Nishikawa 2015* [122]), porównujące IRY + CIS względem IRY;

³³ w badaniu analizowano skuteczność oraz bezpieczeństwo stosowania u chorych PEP02, IRY oraz DOC. Ze względu na kryterium interwencji niniejszej analizy, postanowiono przedstawić jedynie dane dla grupy IRY oraz grupy DOC

- ⊕ badanie *WJOG 4007* (publikacja *Hironaka 2013* [120]), porównujące IRY względem PAK.

RAM + PAK vs PAK

Włączono 1 randomizowane badanie *RAINBOW* (1 publikacja pełnotekstowa *Wilke 2014* [128], 4 abstrakty konferencyjne: *Muro 2015* [121], *Taberbero 2015* [125], *Wilke 2014b* [130] oraz *Wilke 2014c* [129]) bezpośrednio porównujące RAM + PAK vs PAK w populacji docelowej.

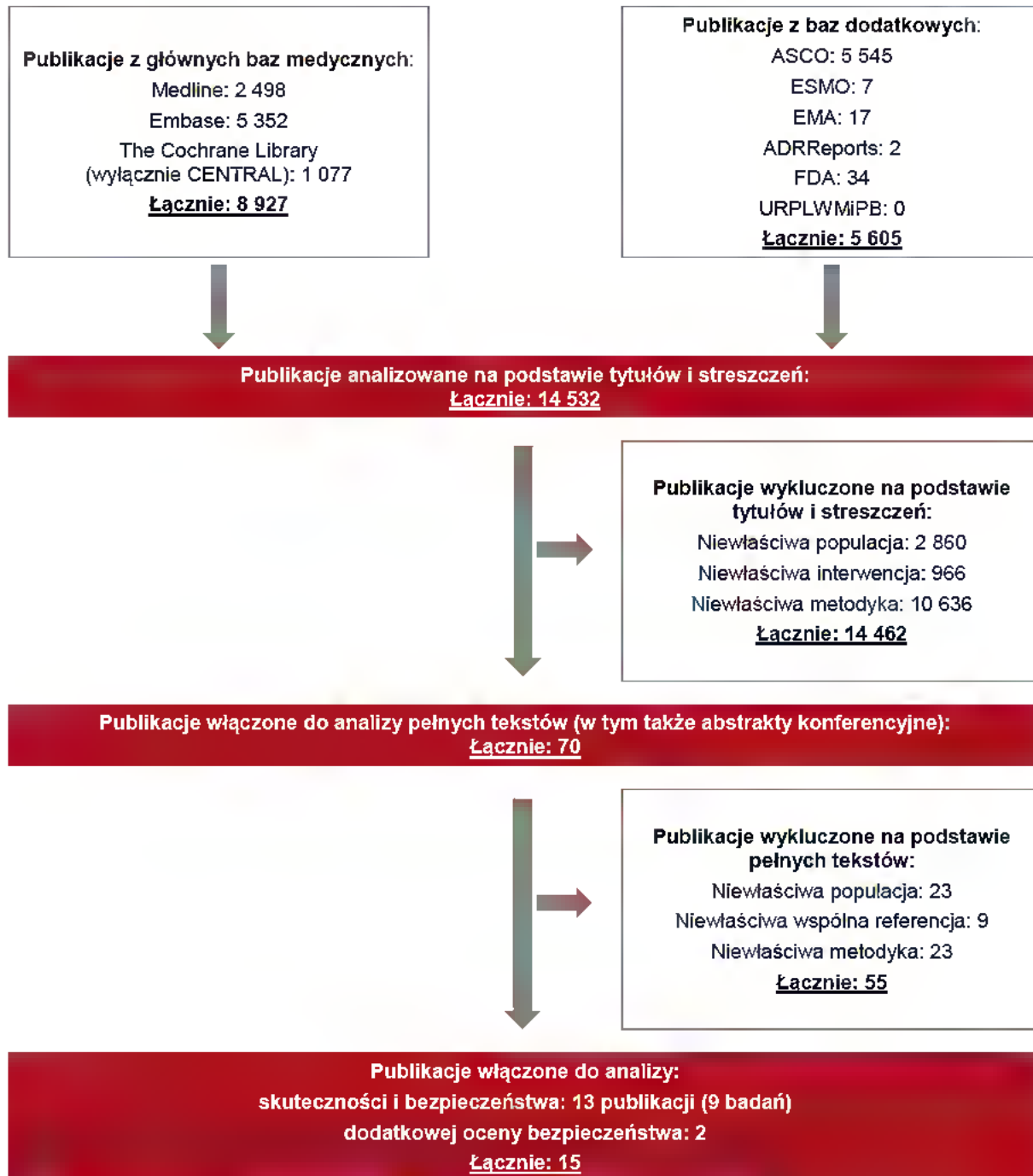
Dodatkowa ocena bezpieczeństwa

W wyniku przeszukania baz dodatkowych odnaleziono 2 publikacje (*FDA 2015* [116] oraz *ChPL Cyramza®* [114]), spełniające kryteria włączenia do niniejszego przeglądu systematycznego, zawierające dodatkowe dane dotyczące profilu bezpieczeństwa ocenianej technologii medycznej.

Ponadto, w trakcie przeszukiwania rejestru badań klinicznych odnaleziono 1 rekord, opisujący randomizowane badanie kliniczne, oceniające skuteczność oraz bezpieczeństwo paklitakselu oraz irynotekanu w populacji chorych z nawrotowym lub przerzutowym rakiem żołądka, u których wystąpiła progresja po pierwszej linii leczenia. Z uwagi na brak aktualnej weryfikacji danych, status rekrutacji chorych do tego badania jest nieznany. Badanie przedstawiono w tabeli znajdującej się w załączniku (Rozdział 10.4).

Poszczególne etapy wyboru publikacji znalezionych w głównych i dodatkowych bazach informacji medycznej wraz z przyczynami odrzucenia zostały przedstawione poniżej, na diagramie PRISMA (Rysunek 2). Podczas selekcji tytułów i streszczeń współczynnik zgodności kappa pomiędzy analitykami wynosił 0,96 natomiast w trakcie wyboru pełnych tekstów równy był 1. Powody wykluczenia poszczególnych badań na podstawie ich pełnych tekstów przedstawiono w załączniku (Rozdział 10.10).

Rysunek 2.
Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji – etap II



Źródło: opracowanie własne na podstawie wzoru diagramu PRISMA [76]

6.5. Ocena jakości badań

Przegląd systematyczny oceniono pod kątem spełniania kryteriów Cook [26]. W załączniku (Tabela 95) przedstawiono opis kryteriów.

Badania eksperymentalne z grupą kontrolną oceniono w skali Jadad [46]. W załączniku znajduje się wzór skali (Tabela 96).

Dodatkowo, wpływ jakości badań na wyniki poszczególnych punktów końcowych oceniono w skali GRADE³⁴ [36] (wzór skali przedstawiono w tabeli Tabela 97 znajdującej się w załączniku – Rozdział 10.11).

6.6. Analiza statystyczna

6.6.1. Porównanie pośrednie RAM + PAK vs BSC

W niniejszej analizie porównania pośrednie zostały przeprowadzone metodą Buchera [89] (porównania wielokrotnie pośrednie) oraz dodatkowo z zastosowaniem statystyki bayesowskiej (metaanaliza sieciowa).

NMA (ang. *network metaanalysis*) – metaanaliza sieciowa jest metodą umożliwiającą porównanie pośrednie ocenianej technologii medycznej przez więcej niż jedną wspólną referencję. NMA opiera się na statystyce bayesowskiej i stanowi rozszerzenie standardowych metod metaanalizy o możliwość jednoczesnego porównania wielu interwencji. Oparta jest na symulacji probabilistycznej przy użyciu metody Monte Carlo z wykorzystaniem symulatora próbek Gibbsa [55]. Porównania bayesowskie dają bardziej precyzyjne oszacowanie niż metody tradycyjne, gdyż uwzględniają podczas analizy wszystkie porównania oraz korelacje między nimi.

Twierdzenie Bayesa pokazuje, w jaki sposób nowe dane eksperymentalne/obserwacyjne modyfikują wstępne oczekiwania tj. prawdopodobieństwo *a priori* (czyli aprioryczne).

³⁴ ang. *The Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation* – system służący do oceny jakości danych i klasyfikacji siły zaleceń

Prawdopodobieństwo aprioryczne modelu czy hipotezy jest ważnym elementem wnioskowania bayesowskiego, wyrażone wzorem:

$$p(H_i | I)$$

p – prawdopodobieństwo

H_i – zdanie deklarujące słusność i-tej hipotezy

I – zdanie reprezentujące informacje *a priori*

W przypadku dyskretnej przestrzeni hipotez, nie posiadając żadnej wstępnej wiedzy preferującej jedno z hipotez nad pozostałe, stosujemy podejście równego rozdziału wstępnego poparcia na wszystkie rozważane możliwości (czyli płaski rozkład aprioryczny). Podobnie w przypadku estymacji parametru, gdy wiemy, iż jego wartości leżą w pewnym przedziale można tą wiedzę aprioryczną opisać rozkładem rozproszonym.

Stwierdzenie „istotność statystyczna” w niniejszej analizie nie jest stosowane do opisu wyników metaanalizy sieciowej. W statystyce bayesowskiej 95% CrI³⁵ nie przekracza punktu wyznaczającego równowagę analizowanych interwencji.

Dla analizy częstościowej 95% przedział ufności może być często mylnie uważany za przedział, w którym jest 95% prawdopodobieństwo wystąpienia rzeczywistego zdarzenia. Ścisła interpretacja opiera się na koncepcji, że uwzględniane są wyniki, które można by uzyskać, gdyby badanie kliniczne było powtórzone wielokrotnie. Przykładowo więc, jeśli badanie byłoby powtórzone 1 000 razy i za każdym razem obliczono by 95% CI, wtedy rzeczywiste zdarzenie mogłoby występować w jednym z 950 punktów pomiaru.

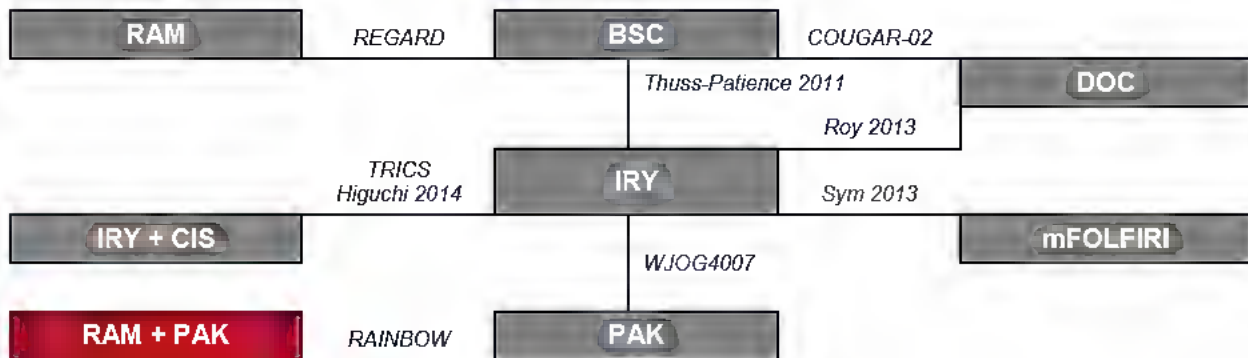
Model bayesowski przewiduje znacznie bardziej intuicyjny przedział, zwany przedziałem wiarygodności. W przypadku 95% CrI, istnieje 95% prawdopodobieństwo, że wartość rzeczywista znajduje się we wskazanym przedziale. Tak więc, w statystyce bayesowskiej, **kiedy CrI nie przekracza punktu wyznaczającego równowagę między interwencjami (w niniejszej analizie dotyczy tylko HR, czyli 1), upoważnia to do wnioskowania, z dużą dozą pewności, że wyniki wskazują na korzyść terapii z niższym ryzykiem.**

³⁵ przedział wiarygodności (ang. *credible interval*) jest bayesowskim odpowiednikiem przedziału ufności

BUDOWA SIECI

W wyniku przeglądu systematycznego odnaleziono 9 badań, dla których potencjalnie możliwe jest zbudowanie sieci, takiej jak przedstawiono poniżej.

Rysunek 3.
Zależność między badaniami uwzględnianymi w analizie



Na podstawie powyższego schematu, jeśli było to możliwe, tworzone sieci dla poszczególnych punktów końcowych, takich jak OS, PFS (ang. *progression free survival* – czas przeżycia wolnego od progresji choroby) oraz dla punktów końcowych dotyczących bezpieczeństwa.

Przedstawiane porównania zostały ograniczone do opiniowanej technologii medycznej (RAM + PAK), BSC oraz do terapii wskazywanych najczęściej w wytycznych klinicznych, które w protokole do przeglądu systematycznego zostały opisane, jako możliwe połączenia w sieci (porównania RAM + PAK vs PAK przedstawiono wyłącznie za pomocą porównania bezpośredniego na podstawie badania RAINBOW).

Wyniki analizy należy interpretować w kontekście poniższych założeń:

- ⊕ nie istnieje interakcja między pierwotnym umiejscowieniem guza (GŻ vs GPPŻ) a efektem terapeutycznym;
- ⊕ nie istnieje interakcja między stanem sprawności (ECOG 0 vs 1) a efektem terapeutycznym;
- ⊕ nie istnieje interakcja między liczbą przyjętych linii chemioterapii a efektem terapeutycznym;
- ⊕ nie istnieje interakcja między czasem trwania leczenia a efektem terapeutycznym;
- ⊕ BSC, BSC + PLC (placebo) oraz aktywna kontrola objawów są uważane za równoważne postępowania terapeutyczne;

- ⊕ dawkowanie poszczególnych terapii jest równoważne pomiędzy badaniami;
- ⊕ nie istnieje interakcja między postępowaniem po zakończonej linii leczenia (np. kolejna linia leczenia zastosowana po wystąpieniu progresji choroby) a efektem terapeutycznym II linii leczenia.

Dane wykorzystane w porównaniach wielokrotnie pośrednich

Dane pochodzące z utworzonej sieci zależności między badaniami analizowano poprzez metaanalizy danych dla poszczególnych par interwencji pochodzących z badań bezpośrednio je porównujących i/lub serii porównań pośrednich (metoda Buchera). Należy zauważyć, że niepewność dotycząca oszacowania efektu terapeutycznego pochodząca z porównania pośredniego będzie się zwiększała z każdym dodanym połączeniem w sieci dowodów naukowych. Dlatego znaczna liczba porównań jest związana z szerokimi przedziałami ufności, odzwierciedlającymi niepewność co do szacowanego punktu pomiaru. Szerokie przedziały ufności mogą być obserwowane także w przypadkach, gdy dane pochodzą z pojedynczych badań klinicznych o niewielkiej liczebności chorych i/lub z badań, w których obserwowano niewielki odsetek zdarzeń.

Dane wykorzystane w NMA

Dane podstawowe wykorzystane w sieci uzyskano poprzez estymację efektu terapeutycznego zaobserwowanego w badaniu, odczytanego z krzywej Kaplana-Meiera.

Kod WinBUGS dla metaanalizy sieciowej różnic między analizowanymi terapiami oraz standardowa bayesowska metaanaliza z zastosowaniem efektów stałych zostały przeprowadzone zgodnie z *NICE Evidence Synthesis Technical Support* [28].

Po uruchomieniu kodu WinBUGS modelu dla 100 000 powtórzeń dla pewności, że model jest spójny, HR dla każdej z następujących 50 000 symulacji został oszacowany a punkt estymacji dla obliczanych danych został przyjęty, jako mediana 50 000 symulacji. 95% CrI dla obliczanych danych powstał z uwzględnienia 2,5. oraz 97,5. percentyla rozkładu obliczanych danych.

Dla niniejszej metaanalizy sieciowej zalecane jest zastosowanie rozproszonego lub płaskiego rozkładu prawdopodobieństwa apriorycznego dla względnego efektu terapeutycznego. Ostatecznie zastosowano rozproszony rozkład prawdopodobieństwa.

Obliczenia metodą efektów stałych lub losowych

W metaanalizach zastosowano obliczenia metodą efektów stałych, przy założeniu, że efekt terapeutyczny może być oszacowany bezpośrednio z badania klinicznego. Natomiast, obliczenia z zastosowaniem efektów losowych zastosowano w przypadku heterogeniczności lub gdy efekty terapeutyczne są oszacowane przy wykorzystaniu wspólnego rozkładu zmiennych o wariancji równej wariancji między badaniami. Według Cochrane Systematic Review Handbook do konstrukcji użytecznych porównań pochodzących z danych, co do których stwierdzono heterogeniczność, należy użyć co najmniej 10 badań klinicznych [42]. W związku z tym, że do metaanalizy sieciowej dla OS uwzględniono jedynie 8 badań, obliczenia przeprowadzono z zastosowaniem efektów stałych.

Czas przeżycia całkowitego (OS)

W niniejszej analizie czas przeżycia całkowitego analizowano stosując upraszczające założenia ryzyka proporcjonalnego (ang. *proportional hazard*, PH). Założono, że skuteczność leczenia jest stała w czasie oraz wartości HR pochodzące z publikacji zostały uwzględnione w analizie.

Czas przeżycia całkowitego analizowano z wykorzystaniem HR, który zazwyczaj bazuje na przyjętym PH. Przyjęty parametr oznacza, że jeśli dwie grupy są uwzględniane w modelu, nawet jeśli indywidualne ryzyko może różnić się w czasie, ryzyko wystąpienia zdarzenia w jednej z grup w dowolnym punkcie czasowym jest proporcjonalne do ryzyka wystąpienia zdarzenia w drugiej grupie. W konsekwencji, krzywe przeżycia całkowitego dopasowane do każdej z grup mają zbliżony kształt. Może zostać to zaburzone w przypadku, gdy krzywe przeżycia krzyżują się.

Badanie *Thuss-Patience 2011* (IRY vs BSC) umożliwia zbudowanie sieci m.in. dla OS, łącząc pośrednio RAM + PAK z jednym ze wskazanych komparatorów (BSC). W badaniu tym odnotowano niską wartość HR, wynoszącą 0,48 (95% CI: 0,25; 0,92), która wskazuje na znacznie mniejsze ryzyko wystąpienia zgonu po zastosowaniu IRY w porównaniu do BSC. Odnotowany tutaj niski HR ma wpływ na pośrednie porównania w sieci. W badaniu tym odnotowano najniższą medianę przeżycia całkowitego (2,4 mies.) ze wszystkich badań, w których brała udział grupa przyjmująca BSC. Ma to znaczny wpływ na zwiększenie wyniku dotyczącego skuteczności IRY. Powodem uzyskania tak niskiej wartości HR może być m.in.

niewielka liczba chorych włączonych do badania (N=40, jest to najmniej liczne badanie uwzględnione w metaanalizie sieciowej) lub otwarta metodyka badania. Warto także zauważyć, iż jest to najstarsze badanie uwzględnione w sieci, jest więc prawdopodobne, że możliwość identyfikacji różnic między obydwoma grupami w badaniu jest ograniczona.

Czas przeżycia wolny od progresji choroby (PFS)

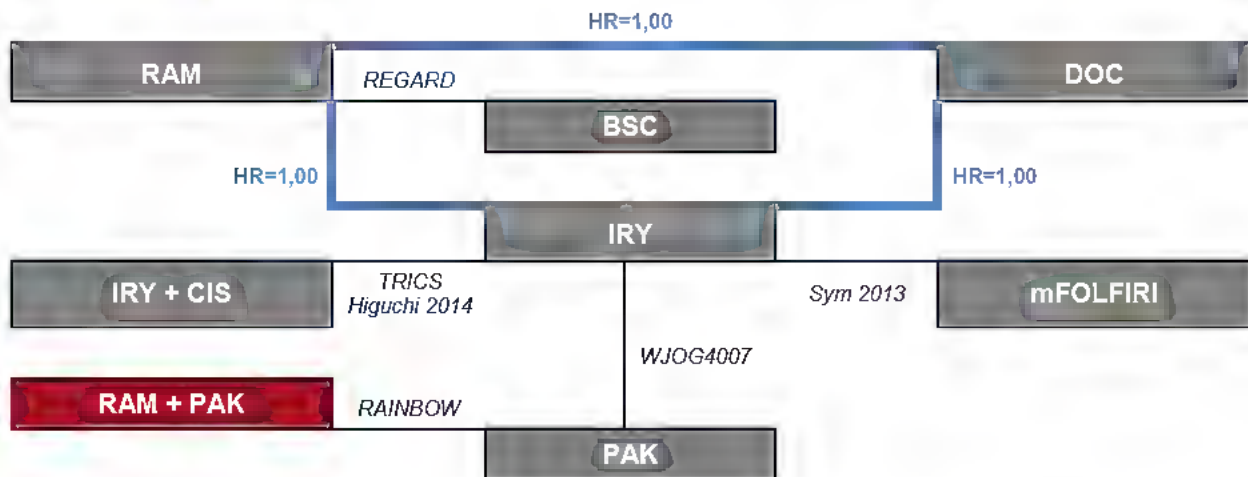
Wyniki dla PFS zostały przeanalizowane z wykorzystaniem porównań pośrednich wielokrotnych oraz metaanalizy sieciowej. W analizie podstawowej, po skonstruowaniu sieci dowodów stwierdzono, iż nie ma możliwości uzyskania wyniku dla porównania RAM + PAK względem BSC. Z tego powodu przeprowadzono analizę dodatkową, której szczegóły opisano poniżej.

W celu zastosowania metaanalizy sieciowej, która umożliwiłaby porównanie interwencji badanej z BSC, konieczne było przyjęcie założeń o wartości parametru HR dla tych porównań z sieci, dla których nie istnieją badania kliniczne:

- 1) HR dla porównania docetakselu i irynotekanu = 1;
- 2) HR dla porównania ramucyrumabu i irynotekanu = 1;
- 3) HR dla porównania ramucyrumabu i docetakselu = 1

Należy zauważyć, że dla porównania docetakselu i irynotekanu istnieje badanie randomizowane *Roy 2013*, z którego wynika, że dla PFS parametr HR wynosi 1,26. Dane te nie zostały jednak zaimplementowane do metaanalizy sieciowej, ponieważ zastąpienie założenia 1) tym wynikiem powodowałyby niespójność tych założeń, które stanowią „pętlę”, jak zostało to zobrazowane na poniższym rysunku.

Rysunek 4. NMA dla PFS, z uwzględnieniem założeń o HR=1,00 dla porównań DOC vs IRY, RAM vs IRY oraz RAM vs DOC



Dokonano także założenia, że wartość HR dla porównania irynotekanu z BSC oraz docetakselu z BSC jest stała i równa HR dla porównania ramucyrumabu z BSC, pochodzącego z badania *REGARD* (HR=0,48).

Dodatkowo, konieczne było przyjęcie ustalonego poziomu niepewności, co do przyjętych wartości HR. Skonstruowano w tym celu 4 scenariusze:

- 1) zerowa niepewność (zastosowanie metody porównań pośrednich) – w związku z tym, że brak niepewności można założyć tylko dla metaanalizy sieciowej, w której dostępne są dane z badań klinicznych dla wszystkich porównań, w tym scenariuszu wykonano jedynie porównania pośrednie;
- 2) błąd standardowy równy 0,287 – wartość błędu standardowego przyjęta na podstawie danych odczytanych z krzywej dla PFS w badaniu *Roy 2013*, analizowanych z użyciem modelu Coxa [39];
- 3) błąd standardowy równy 0,147 – wartość błędu standardowego przyjęta na podstawie danych odczytanych z krzywej dla PFS w badaniu *Roy 2013*, analizowanych z użyciem metody Parmara [70];
- 4) błąd standardowy równy 0,01 – jest to najmniejsza wartość błędu standardowego, jaka może zostać wprowadzona do programu WinBUGS.

6.6.2. Porównanie bezpośrednio RAM + PAK vs PAK

Skuteczność oraz bezpieczeństwo stosowania analizowanej interwencji oraz jednego ze wskazanych potencjalnych komparatorów (PAK) została porównana za pomocą danych pochodzących z badania *RAINBOW*.

W opisywanym badaniu, pierwszorzędnym punktem końcowym był OS i względem tego punktu końcowego określono warunki osiągnięcia określonej mocy testu statystycznego. 90% moc testu statystycznego pozwalająca na wykrycie różnicy między grupami w odniesieniu do OS, możliwa była do osiągnięcia w przypadku wystąpienia co najmniej 510 zgonów, przy **HR** (ang. *hazard ratio* – hazard względny) równym 0,75 oraz przewidywanych medianach przeżycia 7 mies. w grupie PAK oraz 9,3 mies. w grupie RAM + PAK. W tym celu konieczne było zrandomizowanie co najmniej 663 chorych oraz przyjęcie poziomu istotności (α) równego 0,05 w teście dwustronnym.

W porównywanych grupach (RAM + PAK vs PAK) okresy raportowania punktów końcowych nie były spójne, co jest typowym zjawiskiem w badaniach, w których udział biorą chorzy na nowotwór. Jest to związane z dłuższym przeżyciem chorych w grupie otrzymującej skuteczniejszą terapię, a więc dane dla tych chorych dostępne są dla dłuższego okresu obserwacji. Obliczanie parametrów wyznaczających różnice między grupami przy niespójności w okresach raportowania punktów końcowych może prowadzić do błędnych wniosków lub nawet uniemożliwia interpretację niektórych parametrów (jak np. **NNT**³⁶ i **NNH**³⁷, w przypadku których należy podać dokładny okres raportowania). Autorzy niniejszej analizy odstąpili więc od obliczania parametrów określających różnice między grupami. W analizie przyjęto jedynie obliczenia autorów badania, metody obliczania poszczególnych parametrów przez autorów badania zostały scharakteryzowane poniżej.

³⁶ ang. *number needed to treat* – liczba chorych, których trzeba poddać danej interwencji przez określony czas, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy lub uniknąć jednego niekorzystnego punktu końcowego

³⁷ ang. *number needed to harm* – liczba chorych, których poddanie określonej interwencji przez określony czas wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego lub niewystąpieniem jednego korzystnego punktu końcowego

W badaniu analizie poddano dane o charakterze „czas do zdarzenia”, dla których podano parametr HR oraz dane o charakterze dychotomicznym, w przypadku których podano parametr OR (ang. *odds ratio* – iloraz szans).

Parametr HR był estymowany:

- ⊕ ze stratyfikacją za pomocą modelu proporcjonalnego ryzyka Coxa;
- ⊕ bez stratyfikacji;
- ⊕ dostosowany według niezależnych czynników odpowiadających za dłuższy czas do wystąpienia zdarzenia.

Z kolei dla wyników o charakterze dychotomicznym (np. odsetek chorych, którzy osiągnęli obiektywną odpowiedź na leczenie oraz kontrolę choroby) przedstawiony został parametr względny OR wraz z 95% przedziałami ufności (CI, ang. *confidence interval*), z wykorzystaniem testu Cochran-Mantel-Haenszel z dostosowaniem pod względem stratyfikacji przeprowadzonej przy randomizacji. Autorzy badania przedstawili jedynie parametr względny, pomijając parametr bezwzględny, jak np. RD (ang. *risk difference* – różnica ryzyka). Natomiast dane dotyczące jakości życia zostały podsumowane opisowo dla populacji ITT (ang. *intention-to-treat* – populacja zgodna z zaplanowanym leczeniem).

Poniżej przedstawiono podsumowanie opisanych wskaźników i ich interpretację.

Tabela 11.
Podsumowanie wskaźników oceny skuteczności i bezpieczeństwa oraz ich interpretacje

Parametr	Zastosowanie	Interpretacja
OR	Dla wyników o charakterze dychotomicznym	Szansa wystąpienia określonego punktu końcowego w grupie badanej, jako procent szansy w grupie kontrolnej.
RD	Dla wyników o charakterze dychotomicznym	Informuje o różnicy prawdopodobieństw wystąpienia zdarzenia w grupach badanej i kontrolnej.
HR	Dla wyników o charakterze „czas do zdarzenia”	Parametr określa część ryzyka podstawowego pozostałą po interwencji.
NNT	Gdy parametr bezwzględny RD był istotny statystycznie	Liczba chorych, których trzeba poddać danej interwencji przez określony czas, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy lub uniknąć jednego niekorzystnego punktu końcowego.

Parametr	Zastosowanie	Interpretacja
NNH	Gdy parametr bezwzględny RD był istotny statystycznie	Liczba chorych, których poddanie określonej interwencji przez określony czas wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego lub niewystąpieniem jednego korzystnego punktu końcowego.

6.7. Charakterystyka włączonych opracowań wtórnych – przeglądów systematycznych

W wyniku przeglądu zasobów internetowych odnaleziono 3 opracowania wtórne (*Abdel-Rahman 2015* [113], *EUnetHTA 2015* [114] i *Wang 2015* [127]), spełniające kryterium populacji, interwencji i metodyki podane w rozdziale 6.3.2 (zgodnie z Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań).

Wszystkie odnalezione przeglądy spełniają 5 na 5 możliwych kryteriów systematyczności Cook. Celem przeglądu *Abdel-Rahman 2015* była ocena częstości występowania uszkodzeń jamy ustnej i przewodu pokarmowego wraz ze wszystkimi następującymi zdarzeniami u chorych na guzy łebe leczonej RAM; celem przeglądu *EUnet HTA* była ocena skuteczności i bezpieczeństwa ramucyrumabu podawanego w skojarzeniu z paklitakselem u dorosłych chorych na zaawansowanego gruczolakoraka żołądka lub połączenia przełykowo-żołądkowego, w dobrym stanie sprawności (wynik w skali ECOG 0 lub 1), u których wykazano progresję choroby po chemioterapii podawanej w ramach I linii leczenia; natomiast celem przeglądu *Wang 2015* była ocena częstości występowania nadciśnienia związanego z podażą RAM u chorych na nowotwory. W ramach wszystkich wymienionych przeglądów przeszukana została baza Medline. W publikacji *Abdel-Rahman 2015* dodatkowo przeszukano bazę Cochrane oraz Google Scholar, w publikacji *EUnetHTA 2015* bazę Embase, The Cochrane Library, abstrakty konferencyjne ESMO i ASCO, a w publikacji *Wang 2015* abstrakty konferencyjne ASCO i rejestr badań klinicznych.

W przeglądach włączonych do niniejszej analizy opisywano schematy zawierające RAM u chorych nowotworowych. W analizowanej populacji chorych RAM w skojarzeniu z PAK porównano bezpośrednio z PAK (we wszystkich odnalezionych przeglądach systematycznych), a pośrednio z BSC (*EUnetHTA 2015*). Wszystkie badania, które zostały uwzględnione w odnalezionych przeglądach systematycznych i dotyczyły analizowanej populacji chorych i spełniały kryteria włączenia do niniejszej analizy.

Poniżej opisano wyniki przeglądu *EUnetHTA 2015*, którego cel był najbardziej zbliżony do celu niniejszej analizy.

W ramach omawianego przeglądu wykorzystano dokumenty dostarczone przez producenta leku, które stanowiły podstawę podczas rejestracji leku Cyramza®.

W analizowanym przeglądzie systematycznym na podstawie dostępnych badań klinicznych (bazy informacji medycznej przeszukiwano w maju 2014 roku) stwierdzono, że bezpośrednie porównanie dla badanej interwencji w populacji docelowej jest możliwe jedynie dla RAM + PAK vs PAK (badanie *RAINBOW*). Autorzy opracowania nie odnaleźli żadnych badań pozwalających na bezpośrednie porównanie RAM + PAK z pozostałymi komparatorami (w tym m.in. z BSC). W związku z powyższym podjęto decyzję o próbie przeprowadzenia porównania pośredniego.

Ostatecznie do analizy włączono 1 badanie do porównania bezpośredniego (badanie *RAINBOW*) oraz 4 badania, umożliwiające wykonanie porównania pośredniego lub wielokrotnie pośredniego (badanie *WJOG 4007*, *COUGAR-02*, *Thuss-Patience 2011* oraz *Roy 2013*). Badania te dotyczyły następujących porównań:

- ⊕ RAM + PAK vs PAK – badanie *RAINBOW*;
- ⊕ IRY vs PAK – badanie *WJOG 4007*;
- ⊕ DOC vs BSC – badanie *COUGAR-02*;
- ⊕ IRY vs BSC – badanie *Thuss-Patience 2011*;
- ⊕ IYR vs DOC – badanie *Roy 2013*.

Autorzy omawianego opracowania zwracają uwagę, iż biorąc pod uwagę ograniczenia związane z metodyką badań klinicznych, populacje chorych we włączonych badaniach, prawdopodobnie w najlepszym możliwym stopniu odwzorowują populację docelową. Wiarygodność wewnętrzna badania *RAINBOW* oceniona została jako wysoka w związku z niskim ryzykiem wystąpienia błędu systematycznego (metodyka badania), natomiast wiarygodność zewnętrzną oceniono jako średnią, z uwagi na brak innych badań klinicznych pozwalających na konfrontację wyników z wynikami badania *RAINBOW*.

Na podstawie przedstawionych wyników porównania bezpośredniego stwierdzono, że RAM + PAK istotnie statystycznie wydłuża: OS (HR=0,81, 95% CI: 0,68; 0,96), PFS (HR=0,64, 95% CI: 0,54; 0,75) oraz związany jest z istotnie wyższym odsetkiem obiektywnej

odpowiedzi na leczenie (OR=2,1, 95% CI: 1,45; 3,16) względem stosowania PAK w monoterapii, u chorych w populacji docelowej ogółem. Uzyskane wyniki dotyczące OS uznano za klinicznie istotne. Dodatkowo, wyniki drugorzędowych punktów końcowych, takich jak PFS i odpowiedź na leczenie potwierdzają korzyści kliniczne możliwe do uzyskania w przypadku czasu przeżycia całkowitego po zastosowaniu RAM + PAK. Ponadto, u większego odsetka chorych w grupie stosującej RAM + PAK odnotowano poprawę jakości życia lub jej stabilizację, które utrzymywały się przez dłuższy czas niż w grupie stosującej jedynie PAK.

W odnalezionym opracowaniu przeprowadzono także porównania pośrednie względem BSC, IRY oraz DOC, a zastosowane metody przeprowadzania metaanalizy sieciowej były adekwatne do postawionego pytania badawczego.

Przeprowadzone porównania pośrednie pozwoliły wnioskować o istotnej statystycznie przewadze RAM + PAK w odniesieniu do OS (BSC oraz IRY) oraz PFS (porównanie względem IRY). Nie stwierdzono natomiast istotnych statystycznie różnic w odniesieniu do analizowanych punktów końcowych między stosowaniem RAM + PAK vs DOC (analiza wykazała jedynie pozytywny trend na korzyść interwencji badanej).

W opisywanym dokumencie przeprowadzono szacowania istotności statystycznej różnicy między analizowanymi grupami w odniesieniu do profilu bezpieczeństwa, pomimo, iż badanie *RAINBOW* nie zostało zaprojektowane tak, aby możliwa była ta ocena. Wykazano, iż prawie u każdego chorego w badaniu *RAINBOW* raportowano występowanie zdarzeń niepożądanych (brak różnic istotnych statystycznie między grupami w odniesieniu do większości analizowanych punktów końcowych, w tym ciężkich zdarzeń niepożądanych oraz zdarzeń niepożądanych prowadzących do zgonu). Jedynie w odniesieniu do zdarzeń niepożądanych co najmniej 3. stopnia nasilenia stwierdzono, że istotnie rzadziej raportowano je w grupie PAK. Istotnym jest fakt, że pomimo większej częstości występowania neutropenii ≥ 3 . stopnia nasilenia w grupie RAM + PAK, częstość pojawiania się gorączki neutropenicznej ≥ 3 . stopnia nasilenia była niewielka i zbliżona w obydwu grupach, a jest ona poważnym powikłaniem neutropenii. Co więcej, wysoki odsetek występowania neutropenii w grupie otrzymującej RAM + PAK nie wiązał się z poważnymi klinicznie konsekwencjami.

Na podstawie bezpieczeństwa analizowanego w ramach porównania pośredniego stwierdzono, że w grupie RAM + PAK istotnie częściej raportowano zakończenie udziału w badaniu w wyniku zdarzeń niepożądanych oraz neutropenii ≥ 3 . stopnia nasilenia względem

BSC. Ponadto, wykazano iż w grupie RAM + PAK istotnie częściej raportowano występowanie neutropenii, leukocytopenii, trombocytopenii, biegunki, jadłowstrętu (względem PAK), obwodowej neuropatii czuciowej oraz neuropatii (względem IRY). Istotnie rzadziej względem IRY raportowano w tej grupie występowanie niedokrwistości, nudności oraz jadłowstrętu.

Podsumowując, w przeglądzie *EUnetHTA 2015* stwierdzono iż niemożliwe jest przeprowadzenie porównania bezpośredniego ramucyrumabu podawanego w skojarzeniu z paklitakselem względem innych alternatywnych form leczenia w II linii chorych na zaawansowanego gruczolakoraka żołądka lub połączenia przełykowo-żołądkowego z wyjątkiem paklitakselu podawanego w monoterapii. W celu weryfikacji wyników uzyskanych z porównań pośrednich oraz sformułowania bardziej pewnych wniosków, wskazane jest wykonanie porównań bezpośrednich oraz analiza badań obserwacyjnych o dużej próbie.

Wyniki pozostałych dwóch przeglądów włączonych do analizy wskazują, iż dodanie RAM do terapii PAK wiąże się ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia wybranych zdarzeń niepożądanych (zapalenia jamy ustnej o dowolnym nasileniu, biegunki, perforacji przewodu pokarmowego, krwawienia z przewodu pokarmowego, a także nadciśnienia).

Charakterystykę włączonych przeglądów systematycznych przedstawiono w załączniku (Rozdział 10.8).

6.8. Włączone badania pierwotne

6.8.1. Charakterystyka włączonych badań pierwotnych

W II etapie przeglądu systematycznego odnaleziono 1 badanie randomizowane (*RAINBOW*) bezpośrednio porównujące badaną interwencję w populacji docelowej z jednym z komparatorów (PAK). Nie odnaleziono żadnych badań pozwalających na bezpośrednie lub pośrednie przez jedną wspólną referencję porównanie RAM + PAK z drugim komparatorem – BSC. W związku z powyższym podjęto decyzję o przeprowadzeniu wielokrotnie pośredniego porównania metodą częstościową oraz dodatkowo metaanalizy sieciowej. W konsekwencji, w celu porównania RAM + PAK względem BSC do analizy włączono 9 badań randomizowanych opisanych poniżej (w tym badanie *RAINBOW*).

Badanie *RAINBOW* jest badaniem randomizowanym, podwójnie zaślepionym. Podejście do testowanej hipotezy badawczej miało na celu wykazanie przewagi interwencji badanej nad kontrolną (*superiority*). Badanie to zostało zaklasyfikowane do kategorii IIA wg klasyfikacji doniesień naukowych odnoszących się do terapii. Wiarygodność publikacji badania *RAINBOW* oceniono za pomocą skali Jadad na 5 spośród 5 możliwych do uzyskania punktów.

Badanie *REGARD* jest również podwójnie zaślepione, natomiast chorzy w pozostałych badaniach nie zostali zaślepieni. Podejście do testowanej hipotezy badawczej we wszystkich badaniach (oprócz badania *Roy 2013*, w którym nie została określona moc testu statystycznego, metodyka badania nie upoważnia więc do porównania grup między sobą względem wyników zarówno skuteczności jak i bezpieczeństwa) miało na celu wykazanie przewagi interwencji badanej nad kontrolną (*superiority*). Wszystkie z badań zostały zaklasyfikowane do kategorii IIA wg klasyfikacji doniesień naukowych odnoszących się do terapii. Wiarygodność większości publikacji oceniono za pomocą skali Jadad na 3 spośród 5 możliwych do uzyskania punktów. Wyjątek stanowiły: badanie *REGARD*, które uzyskało 4 punkty oraz badania *Sym 2013* i *Roy 2013*, które uzyskały po 2 spośród 5 możliwych do uzyskania punktów.

Wszystkie włączone do analizy badania były przeprowadzone z udziałem dorosłych chorych na zaawansowanego gruczolaka żołądka i/lub połączenia przełykowo-żołądkowego, u których wykazano progresję choroby po I linii chemioterapii, jednakże:

- ⊕ w badaniu *Higuchi 2014* nie podano informacji o stopniu zaawansowania choroby;
- ⊕ do badania *COUGAR-02* włączano także chorych na raka przełyku, którzy stanowili ok. 20% wszystkich chorych;
- ⊕ do badań: *COUGAR-02*, *Higuchi 2014*, *REGARD*, *Roy 2013*, *TRICS* oraz *WJOG 4007* włączano również chorych z progresją po terapii (neo)adiuwantowej;
- ⊕ u pewnego odsetka chorych w badaniach oceniających terapię RAM nie stosowano uprzednio chemioterapii opartej na związkach platyny i fluoropirymidynie – w badaniu *RAINBOW* u 1 (0,3%) chorego z grupy RAM + PAK oraz u 2 (0,6%) chorych z grupy PAK, natomiast w badaniu *REGARD* u 16% w grupie RAM oraz u 25% w grupie BSC.

Ponadto, w większości badań jednym z kryteriów włączenia był stan sprawności chorych w skali ECOG wynoszący od 0 do 2 punktów. Wyjątek stanowiły badania *TRICS*, *RAINBOW* i

REGARD (ECOG równy 0 lub 1) – mimo to 1 chory został włączony do badania w stanie sprawności równym 2. Warto zauważyć, że do proponowanego programu lekowego mają być włączani chorzy z wynikiem w skali ECOG 0 lub 1. Odsetek chorych w stanie sprawności 2 był stosunkowo niewielki – największy w badaniach *Thuss-Patience 2011* (19% w grupie badanej i 26% w grupie kontrolnej) i *COUGAR-02* (17% w grupie badanej i 14% w grupie kontrolnej).

Badanie *RAINBOW* jest stosunkowo dużym badaniem liczącym 330 chorych w grupie badanej oraz 335 chorych w grupie kontrolnej. Średni czas trwania leczenia wynosił w grupie RAM + PAK: 23,0 tyg. dla RAM i 21,7 tyg. dla PAK oraz w grupie PAK: 16,4 tyg. dla PLC i 16,5 tyg. dla PAK. Dawkowanie RAM + PAK w badaniu *RAINBOW* było zgodne z *ChPL Cyramza®*.

W pozostałych 8 badaniach liczebność grupy badanej i kontrolnej była zróżnicowana. Największa liczba chorych została włączona do badania *REGARD* – 238 chorych w grupie badanej i 117 chorych w grupie kontrolnej, natomiast najmniejszą grupę chorych odnotowano w badaniu *Thuss-Pateince 2011*, w którym grupa badana i kontrolna liczyły odpowiednio 21 i 19 chorych. Nie we wszystkich badaniach podano okres obserwacji, natomiast możliwe było oszacowanie czasu trwania leczenia na podstawie liczby cykli lub dawek podawanych leków – w zależności od badania wynosił on od 6-19 tygodni.

We wszystkich włączonych badaniach analizowano terapie przeciwnowotworowe w porównaniu z innymi terapiami przeciwnowotworowymi lub w porównaniu do BSC. **W analizie, dla większej przejrzystości przekazu przyjęto skrótowy zapis analizowanych terapii: do terapii aktywnych nie dodawano skrótu BSC – pomimo, iż chorzy mogli stosować też terapie wspomagające, nie dodawano także skrótu PLC, w badaniach w których było ono stosowane.** Pełny i szczegółowy opis przyjmowanych terapii (łącznie z BSC i PLC) został zamieszczony w załączniku – Rozdział 10.9

We wszystkich badaniach, dawkowanie było zgodne z odpowiednimi ChPL i/lub wytycznymi.

Szczegółową charakterystykę każdego z badań zamieszczono w załączniku (Rozdział 10.9).

Tabela 12.
Charakterystyka badań włączonych do analizy

Badanie	Typ badania	Ocena wiarygodności	Okres obserwacji	Populacja	Liczebność populacji	Interwencja	Komparator
COUGAR-02 (publikacja Ford 2014)	RCT, niezaślepienie; IIA; superiority	Jadad: 3/5	Mediana czasu trwania leczenia w grupie badanej wynosiła: 9 tyg.	Dorośli chorzy na zaawansowanego gruczolakoraka żołądka, przełyku lub połączenia przełykowo-żołądkowego, u których wykazano progresję choroby po 1 linii chemioterapii zawierającej pochodną platyny i fluoropirymidynę.	Populacja ITT: Grupa badana: N=84 Grupa kontrolna: N=84 Ocena bezpieczeństwa: Grupa badana: N=81 Grupa kontrolna: N=74	DOC w dawce 75 mg/m ² p.c. (wlew dożylny) co 3 tygodnie przez maksymalnie 6 cykli + BSC zgodnie ze standardami obowiązującymi w danym ośrodku (tj. opieka socjalna oraz hospicyjna). Wszyscy chorzy otrzymywali deksametazon w dawce 8 mg doustnie 2 razy na dobę – łącznie 3 dawki w okresie rozpoczęcia każdego cyklu DOC (rano i wieczorem w dniu poprzedzającym oraz godzinę przed podaniem DOC).	BSC w ramach którego stosowano aktywną kontrolę objawów (ang. <i>active symptom control</i>) zgodnie ze standardami obowiązującymi w danym ośrodku (tj. opieka socjalna oraz hospicyjna).
Higuchi 2014	RCT, niezaślepienie; IIA; superiority	Jadad: 3/5	Mediana czasu trwania leczenia**: ⊗ w grupie IRY + CIS – 12 tyg.; ⊗ w grupie IRY – 10 tyg.	Dorośli chorzy na gruczolakoraka żołądka, u których wykazano progresję choroby po 1 linii chemioterapii opartej na S-1.	Populacja ITT (ocena bezpieczeństwa): Grupa badana: N=64 Grupa kontrolna: N=66 Ocena skuteczności: Grupa badana: N=64	IRY w dawce 60 mg/m ² p.c. (60-min. wlew dożylny.) + CIS w dawce 30 mg/m ² p.c. (90-min. wlew dożylny) w 1. dniu każdego 2-tygodniowego cyklu.	IRY w dawce 150 mg/m ² p.c. (90-min. wlew dożylny) w 1. dniu każdego 2-tygodniowego cyklu.

Badanie	Typ badania	Ocena wiarygodności	Okres obserwacji	Populacja	Liczebność populacji	Interwencja	Komparator
RAINBOW (publikacja Wilke 2014)	RCT, podwójnie zaślepienie; IIA; superiority	Jadad: 5/5	Średnia (SD, ang. <i>standard deviation</i> – odchylenie standardowe) czasu trwania leczenia: <ul style="list-style-type: none"> • w grupie RAM + PAK: 23,0 (18,5) tyg. dla RAM i 21,7 (16,7) tyg. dla PAK; • w grupie PAK: 16,4 (13,8) tyg. dla PLC i 16,5 (14,4) dla PAK. 	Dorośli chorzy na zaawansowanego gruczolakoraka żołądka lub połączenia przelykowo-żołądkowego, u których wykazano progresję choroby po I linii chemioterapii zawierającej pochodną platyny, fluoropirymidynę + /- antracykliny.	Grupa kontrolna: N=63 Populacja ITT: Grupa badana: N=330 Grupa kontrolna: N=335 Ocena bezpieczeństwa: Grupa badana: N=327 Grupa kontrolna: N=329	RAM w dawce 8 mg/kg masy ciała (60-min. wlew dożylny) w 1. i 15. dniu 28-dniowego cyklu + PAK w dawce 80 mg/m ² p.c. (60-min. wlew dożylny) w 1., 8. i 15. dniu cyklu.	PLC (60-min. wlew dożylny) w 1. i 15. dniu 28-dniowego cyklu + PAK w dawce 80 mg/m ² p.c. (60-min. wlew dożylny) w 1., 8. i 15. dniu cyklu.
REGARD (publikacja Fuchs 2014)	RCT, podwójnie zaślepienie; IIA; superiority	Jadad: 4/5	Mediana czasu trwania leczenia: <ul style="list-style-type: none"> • w grupie RAM – 8 tyg. [IQR (ang. <i>interquartile range</i> – rozstęp kwartylny): 6; 16]; • w grupie BSC – 6 tyg. (IQR: 4; 8). 	Dorośli chorzy na zaawansowanego lub nawrotowego gruczolakoraka żołądka lub połączenia przelykowo-żołądkowego, u których wykazano progresję choroby po I linii chemioterapii zawierającej pochodną platyny lub fluoropirymidynę.	Populacja ITT: Grupa badana: N=238 Grupa kontrolna: N=117 Ocena bezpieczeństwa: Grupa badana: N=236 Grupa kontrolna: N=115	RAM w dawce 8 mg/kg masy ciała (wlew dożylny) co 2 tygodnie.	PLC (wlew dożylny) co 2 tygodnie.
Roy 2013	RCT, niezaślepienie; IIA; nie została określona moc testu statystycznego,	Jadad: 2/5	Średnia czasu trwania leczenia***: <ul style="list-style-type: none"> • w grupie IRY – 13,8 tyg.; • w grupie DOC – 14,1 tyg. 	Dorośli chorzy na zaawansowanego lub przerzutowego gruczolakoraka żołądka lub połączenia przelykowo-żołądkowego, u	Populacja ITT: Grupa badana: N=44 Grupa kontrolna: N=44	IRY w dawce 300 mg/m ² p.c. (90-min. wlew dożylny) w 1. dniu każdego 3-tygodniowego cyklu.	DOC w dawce 75 mg/m ² p.c. (60-min. wlew dożylny) w 1. dniu każdego 3-tygodniowego cyklu.

Badanie	Typ badania	Ocena wiarygodności	Okres obserwacji	Populacja	Liczebność populacji	Interwencja	Komparator
	metodyka badania nie upoważnia więc do porównania grup między sobą względem wyników zarówno skuteczności jak i bezpieczeństwa			których wykazano progresję choroby po I linii chemioterapii.			
Sym 2013	RCT, niezaślepienie; IIA; superiority	Jadad: 2/5	Mediana czasu trwania leczenia: <ul style="list-style-type: none"> • w grupie IRY – 8 tyg.; • w grupie mFOLFIRI – 12 tyg. 	Dorośli chorzy na przerzutowego gruczolakoraka żołądka lub połączenia przelykowo-żołądkowego, u których wykazano progresję choroby po I linii chemioterapii zawierającej pochodną platyny, fluoropirymidynę lub związku taksanu.	Populacja ITT: Grupa badana: N=29 Grupa kontrolna: N=30	IRY w dawce 150 mg/m ² p.c. (90-min. wlew dożylny) w 1. dniu każdego 2-tygodniowego cyklu.	mFOLFIRI: IRY w dawce 150 mg/m ² p.c. (90-min. wlew dożylny) w 1. dniu 2-tygodniowego cyklu + leukoworyna (po 30 min. przerwie) w dawce 20 mg/m ² p.c. (5-min. wlew dożylny) + 5-FU w dawce 1 000 mg/m ² p.c./dobę (48-godz. wlew dożylny). Leczenie podawano przez maksymalnie 12 cykli. Chorzy dodatkowo otrzymywali atropinę w dawce 0,25 mg (podskórnie) jako leczenie profilaktyczne przeciwdziałające wystąpieniu zespołu cholinergicznego. Wszyscy chorzy przed rozpoczęciem chemioterapii otrzymywali również rutynową profilaktykę przeciwwymiotną (deksametazon oraz 5-hydroksytryptamina antagonistą receptora 3. typu). Wszystkim chorym w przypadku wystąpienia

Badanie	Typ badania	Ocena wiarygodności	Okres obserwacji	Populacja	Liczebność populacji	Interwencja	Komparator
						objawów biegunki, wskazano przyjmowanie loperamidu i/lub ciprofloksacyny.	
<i>Thuss-Patience 2011</i>	RCT, niezaślepienie; IIA; <i>superiority</i>	Jadad: 3/5	Mediana czasu trwania leczenia w grupie IRY wynosiła 6 tyg ^{AA} .	Dorośli chorzy na przerzutowego lub miejscowo-zaawansowanego, nieoperacyjnego gruczolakoraka żołądka lub połączenia przelykowo-żołądkowego, u których wykazano progresję choroby po I linii chemioterapii.	Populacja ITT: Grupa badana: N=21 Grupa kontrolna: N=19 Ocena bezpieczeństwa: Grupa badana: N=19	IRY w dawce 250 mg/m ² p.c. (I cykl), a następnie w dawce 350 mg/m ² p.c. (30-min. wlew dożylny, po uprzednim rozpuszczeniu w 250 ml roztworu soli fizjologicznej) podawany co 3 tygodnie; Maksymalna liczba cykli leczenia: 10; Ponadto, maksymalna dawka była ograniczona do 2 m ² p.c. Chorzy dodatkowo otrzymywali rutynową terapię przeciwwymiotną oraz atropinę w dawce 0,25 mg, podawaną podskórnie jako leczenie profilaktyczne przeciwdziałające wystąpieniu zespołu cholinergicznego wywołanego przez IRY.	BSC

Badanie	Typ badania	Ocena wiarygodności	Okres obserwacji	Populacja	Liczebność populacji	Interwencja	Komparator
TRICS (publikacja Nishikawa 2015)	RCT, niezaślepienie; IIA; superiority	Jadad: 3/5	Mediana czasu trwania leczenia ^{***} : • w grupie IRY + CIS – 10 tyg.; • w grupie IRY – 12 tyg.	Dorośli chorzy na zaawansowanego raka żołądka, u których wykazano progresję choroby po 1 linii chemioterapii opartej na S-1.	Populacja ITT: Grupa badana: N=84 Grupa kontrolna: N=84 Ocena bezpieczeństwa: Grupa badana: N=82 Grupa kontrolna: N=81	IRY w dawce 60 mg/m ² p.c. (wlew dożylny) + CIS w dawce 30 mg/m ² p.c. (wlew dożylny) w 1. dniu każdego 2-tygodniowego cyklu.	IRY w dawce 150 mg/m ² p.c. (wlew dożylny) w 1. dniu każdego 2-tygodniowego cyklu.
WJOG 4007 (publikacja Hironaka 2013)	RCT, niezaślepienie; IIA; superiority	Jadad: 3/5	Mediana czasu trwania leczenia [*] : • w grupie IRY – ok. 9 tyg.; • w grupie PAK – ok. 15 tyg.	Dorośli chorzy na zaawansowanego lub nawrotowego gruczolakoraka żołądka, u których wykazano progresję choroby po 1 linii chemioterapii zawierającej pochodną platyny i fluoropirymidynę.	Populacja ITT: Grupa badana: N=111 Grupa kontrolna: N=108 Ocena bezpieczeństwa: Grupa badana: N=110 Grupa kontrolna: N=108	IRY w dawce 150 mg/m ² (wlew dożylny) w 1. i 15. dniu 4-tygodniowego cyklu. W przypadku wystąpienia działań toksycznych dopuszczalne było zmniejszenie dawki leków i/lub opóźnienie podania kolejnej dawki leku zgodnie z ustalonymi wcześniej kryteriami.	PAK w dawce 80 mg/m ² (wlew dożylny) w 1. 8. i 15. dniu 4-tygodniowego cyklu. W celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia reakcji alergicznych, 30 min. przed podaniem PAK chorzy otrzymywali premedykację z zastosowaniem deksametazonu oraz blokerów receptorów histaminowych.

* oszacowania własne na podstawie podanej w publikacji mediany liczby cykli leczenia (DOC – 3 cykle (IQR: 1; 5))

** oszacowania własne na podstawie podanej w publikacji mediany liczby cykli leczenia (IRY + CIS – 6 cykli (zakres: 1; 33); IRY – 5 cykli (zakres: 1; 25))

*** oszacowania własne na podstawie podanej w publikacji średniej liczby cykli leczenia (IRY – 4,6 cykli (zakres: 1; 12); DOC – 4,7 cykli (zakres: 1; 12))

^ oszacowanie własne na podstawie podanej w publikacji mediany liczby cykli leczenia (IRY – 4 cykle (zakres: 1; 12); mFOLFIRI – 6 cykli (zakres: 1; 12))

^^ oszacowanie własne na podstawie podanej w publikacji mediany liczby cykli leczenia w grupie IRY – 2 cykle (zakres: 0; 9)

^^^ oszacowania własne na podstawie podanej w publikacji mediany liczby cykli leczenia (IRY + CIS – 5 cykli (zakres: 1; 31); IRY – 6 cykli (zakres: 1; 39))

oszacowania własne na podstawie podanej w publikacji mediany liczby podań leków (PAK – 11,5 dawek leku (zakres: 1; 46); IRY – 4,5 dawek leku (zakres: 1; 39)) – każdy cykl trwał 4 tygodnie i obejmował 3 podania PAK lub 2 podania IRY

6.8.2. Punkty końcowe

W niniejszym rozdziale przedstawiono punkty końcowe oceniane w badaniach włączonych do analizy.

W sytuacji, kiedy punkt końcowy nie był analizowany w badaniu lub nie przedstawiono wystarczających danych umożliwiających określenie istotności statystycznej dla analizowanych porównań, nie był on przedstawiany poniżej w tabelach, ani uwzględniany w analizie. Punkty końcowe nieuwzględnione w analizie zostały wymienione w załączniku w charakterystykach badań pierwotnych uwzględnionych w analizie (Rozdział 10.9).

W przypadku badania *RAINBOW* (porównanie bezpośrednie RAM + PAK vs PAK) przedstawiono wyniki w odniesieniu do następujących punktów końcowych:

- ⊕ czas przeżycia całkowitego (OS, ang. *overall survival*);
- ⊕ jakość życia:
 - ⊕ oceniana za pomocą europejskiego kwestionariusza jakości życia EORTC QLQ-C30-wersja 3.0. (ang. *European Organisation for Research and Treatment of Cancer, Quality of Life Questionnaire*);
 - ⊕ oceniana za pomocą europejskiego kwestionariusza EQ-5D (ang. *EuroQoL five-dimension questionnaire*) – będącego częścią kwestionariusza EQ-5D-3L (ang. *EuroQoL five-dimension three-level health status questionnaire*);
- ⊕ progresja choroby:
 - ⊕ progresja choroby lub zgon;
 - ⊕ czas przeżycia wolny od progresji choroby (PFS);
 - ⊕ czas do progresji choroby;
- ⊕ odpowiedź na leczenie;
- ⊕ systemowa terapia przeciwnowotworowa po zakończeniu leczenia badaną interwencją;

- ⊕ zgony;
- ⊕ profil bezpieczeństwa.

Natomiast w przypadku badań włączonych do porównań pośrednich RAM + PAK z BSC, przedstawiono wyniki w odniesieniu do następujących punktów końcowych:

- ⊕ OS;
- ⊕ PFS;
- ⊕ profil bezpieczeństwa (wszystkie zdarzenia, dla których możliwe było porównanie pośrednie):
 - ⊕ częstość zakończenia udziału w badaniu z powodu zdarzeń niepożądanych;
 - ⊕ częstość występowania gorączki neutropenicznej ≥ 3 . stopnia nasilenia;
 - ⊕ częstość występowania neutropenii ≥ 3 . stopnia nasilenia;
 - ⊕ częstość występowania niedokrwistości ≥ 3 . stopnia nasilenia.

Zgodnie z protokołem do przeglądu systematycznego, w przypadku porównań pośrednich zdecydowano o przedstawieniu wyników jedynie dla OS, PFS i profilu bezpieczeństwa. Z uwagi na fakt, że na punkty typu „czas do zdarzenia” nie ma wpływu okres obserwacji przedstawiony w badaniach, zdecydowano o przedstawieniu wyników tylko dla tych punktów końcowych dotyczących skuteczności. Przedstawienie porównań wielokrotnie pośrednich dla punktów dychotomicznych lub ciągłych mogłoby się wiązać ze znacznymi ograniczeniami odnośnie interpretacji wyników. Pomimo powyższego, zdecydowano o przedstawieniu porównań wielokrotnie pośrednich dla profilu bezpieczeństwa, ponieważ są to najlepsze dostępne dowody naukowe – nie ma możliwości przedstawienia innych porównań.

Jednymi z najbardziej znaczących punktów końcowych w badaniach klinicznych są: częstość występowania zgonów oraz czas przeżycia całkowitego. Poza nimi bezpośrednich dowodów dotyczących korzyści klinicznych w leczeniu zaawansowanego gruczolakoraka żołądka oraz połączenia żołądkowo-przełykowego dostarcza ocena jakości życia. W związku z powyższym, wspomniane punkty końcowe uznano za istotne klinicznie w ocenie skuteczności leczenia w analizowanym problemie zdrowotnym (mają one kluczowe

znaczenie podczas wnioskowania o skuteczności analizowanej terapii). Natomiast ocena progresji choroby, odpowiedzi na leczenie oraz częstości stosowania systemowych terapii przeciwnowotworowych po zakończeniu leczenia badaną interwencją świadczy o skuteczności stosowanej terapii i może mieć wpływ na wspomniane istotne klinicznie punkty końcowe.

Ocenę profilu bezpieczeństwa określono jako istotną klinicznie.

W poniższych tabelach przedstawiono definicje, interpretacje i określenie istotności klinicznej wszystkich punktów końcowych uwzględnionych w niniejszej analizie – dla porównania opiniowanej terapii zarówno z PAK, jak i z BSC (Tabela 13) – oraz zestawienie wspólnych punktów końcowych, ocenianych w ramach porównania pośredniego RAM + PAK względem BSC (Tabela 14). Dane w tabelach pochodzą z publikacji włączonych do analizy, chyba że wskazano inaczej.

Tabela 13.

Definicje, interpretacja oraz określenie istotności klinicznej punktów końcowych włączonych do analizy na podstawie badań COUGAR-02, Higuchi 2014, RAINBOW, REGARD, Roy 2013, Sym 2013, Thuss-Patience 2011, TRICS, WJOG 4007

Punkt końcowy		Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
Skuteczność					
OS		COUGAR-02	Czas od randomizacji do wystąpienia zgonu chorego.	Im dłuższy czas przeżycia całkowitego, tym skuteczniejsze leczenie.	OS uznano za istotny klinicznie punkt końcowy, ponieważ umożliwia on obiektywną i niepodważalną ocenę skuteczności leczenia [79]. Nie znaleziono danych dotyczących minimalnej istotnej klinicznie zmiany dla czasu przeżycia całkowitego dla analizowanej w badaniu populacji, najprawdopodobniej wartość ta zależy od wielu czynników.
		Higuchi 2014	Nie podano definicji (prawdopodobnie – analogicznie do definicji PFS – jest to czas od randomizacji do wystąpienia zdarzenia).		
		RAINBOW	Czas od randomizacji do wystąpienia zgonu chorego z jakiegokolwiek przyczyny.		
		REGARD			
		Sym 2013	Czas od randomizacji do wystąpienia zgonu chorego.		
		Thuss-Patience 2011	Czas od randomizacji do wystąpienia zgonu chorego.		
		TRICS			
WJOG 4007					
Jakość życia	Kwestionariusz EORTC QLQ-C30	RAINBOW	Jakość życia oceniano za pomocą europejskiego kwestionariusza jakości życia EORTC QLQ-C30 wersja 3.0., który jest uzupełniany samodzielnie przez chorych na nowotwór i stosowany w wielu badaniach u chorych na raka żołądka. Kwestionariusz obejmuje analizę ogólnej jakości życia, 15 wielowymiarowych skal, 5 skal związanych z funkcjonowaniem (funkcjonowanie fizyczne, pełnienie ról, funkcjonowanie emocjonalne, funkcjonowanie poznawcze, funkcjonowanie społeczne), 3 skale dotyczące oceny objawów (zmęczenie, nudności i wymioty oraz ból) oraz 6 pojedynczych domen (duszność, bezsenność, utrata łaknienia, zaparcia, biegunka, trudności finansowe). W kwestionariuszu można było uzyskać, zgodnie z	Wyższy wynik w skalach związanych z funkcjonowaniem i wyższy wynik w ogólnej jakości życia świadczy o lepszej jakości życia, a więc skuteczności leczenia. Natomiast wyższy wynik w skalach oceniających objawy choroby świadczy o mniejszej	Jakość życia uznano za istotny klinicznie punkt końcowy. Zmianę wyniku kwestionariusza EORTC QLQ-C30 o co najmniej 10 punktów uznaje się za istotną klinicznie. Nie odnaleziono informacji, jaką zmianę wyniku kwestionariusza EQ-5D należy uznać za istotną klinicznie.

Punkt końcowy		Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
	Kwestionariusz EQ-5D		<p>wytycznymi EORTC, od 0 do 100 punktów. Chorych klasyfikowano, jako takich, u których stwierdzono poprawę/pogorszenie jakości życia na podstawie uzyskania wyniku przy co najmniej 10-punktowej zmianie wyniku względem wartości początkowej. Zmianę poniżej 10 punktów klasyfikowano, jako wynik stabilny.</p> <p>Jakość życia oceniano także za pomocą kwestionariusza EQ-5D (będącego częścią kwestionariusza EQ-5D-3L) analizującego 5 domen (mobilność, samoopieka, codzienne aktywności, ból/dyskomfort oraz niepokój/depresja) na 3 poziomach (brak problemów, występują pewne problemy, obecne są skrajne problemy) [68]. Wynik w kwestionariuszu zawierał się w granicach od -0,59 do 1.</p>	<p>skuteczności leczenia.</p> <p>Im wyższy wynik w kwestionariuszu, tym lepsza jakość życia, a więc skuteczniejsze leczenie (wynik w kwestionariuszu równy 1, świadczy o idealnym zdrowiu).</p>	
	Progresja choroby lub zgon	RAINBOW	<p>Progresję choroby definiowano, jako sumę wzrostu mierzalnych zmian nowotworowych wzdłuż najdłuższej średnicy o $\geq 20\%$ (min. o ≥ 5 mm) powyżej najniższej wartości [66] i oceniano w oparciu o kryteria oceny odpowiedzi na leczenie przeciwnowotworowe guzów litych (RECIST, ang. <i>Response Evaluation Criteria In Solid Tumors</i> – kryteria oceny odpowiedzi na leczenie przeciwnowotworowe) wersja 1.1. Definicję zgonów podano powyżej.</p>	<p>Im częściej i szybciej występuje progresja choroby, tym mniej skuteczne leczenie.</p>	<p>Nie odnaleziono danych dotyczących istotności klinicznej progresji choroby w analizowanym problemie zdrowotnym. Może mieć ona jednak wpływ na znamienny klinicznie punkt końcowy, którym jest OS. PFS może nawet zastępować OS, ponieważ wymaga mniej licznych prób badanych i krótszego okresu obserwacji [71].</p> <p>Nie odnaleziono informacji, jaka zmiana jest uznawana za istotną klinicznie, wartość ta</p>
Progresja choroby	PFS	Higuchi 2014	<p>Czas od randomizacji do progresji choroby lub do wystąpienia zgonu z jakiegokolwiek przyczyny. Oceniany w oparciu o kryteria RECIST wersja 1.0.</p>		
		RAINBOW	<p>Czas od randomizacji do progresji choroby (ocenianej radiologicznie – definicję progresji choroby podano powyżej) lub do wystąpienia zgonu z jakiegokolwiek przyczyny. Oceniany w oparciu o kryteria RECIST wersja 1.1.</p>		

Punkt końcowy		Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
Czas do progresji choroby		<i>REGARD</i>	Czas od randomizacji do progresji choroby (ocenianej radiologicznie) lub do wystąpienia zgonu. Oceniany w oparciu o kryteria RECIST wersja 1.0.		najprawdopodobniej zależna jest od wielu czynników.
		<i>Sym 2013</i>	Czas od randomizacji do progresji choroby, do wystąpienia zgonu.		
		<i>TRICS</i>	Nie podano definicji (prawdopodobnie – analogicznie do definicji OS i definicji PFS, przyjętych w pozostałych badaniach – jest to czas od randomizacji do wystąpienia zdarzenia). Progresję choroby oceniano za pomocą oceny radiograficznej klatki piersiowej oraz tomografii komputerowej. PFS oceniany w oparciu o kryteria RECIST wersja 1.0.		
		<i>WJOG 4007</i>	Czas od randomizacji do progresji choroby lub do wystąpienia zgonu z jakiegokolwiek przyczyny.		
		<i>RAINBOW</i>	Czas do progresji choroby definiowano, jako czas od randomizacji do radiograficznej progresji choroby (definicję progresji choroby podano powyżej).		
Odpowiedź na leczenie	<i>RAINBOW</i>	W badaniu oceniano częstość występowania oraz czas trwania odpowiedzi na leczenie. Odpowiedź obiektywna na leczenie była definiowana, jako osiągnięcie najlepszej odpowiedzi na leczenie (najlepsza odpowiedź uzyskana w trakcie wszystkich pomiarów od momentu randomizacji do radiologicznej progresji choroby, jeżeli taka wystąpiła – definicję progresji choroby podano powyżej), ocenionej jako odpowiedź całkowita (zanik wszystkich mierzalnych i niemierzalnych zmian nowotworowych oraz redukcja patologicznych zmian w węzłach chłonnych <10 mm (wzdłuż krótszej osi) oraz normalizacja wskaźników markerów nowotworowych zmian niemierzalnych) lub odpowiedź częściowa (sumaryczna redukcja mierzalnych zmian chorobowych wzdłuż najdłuższej średnicy o $\geq 30\%$) [66].	Odpowiedź na leczenie (całkowita, obiektywna i częściowa) oraz stabilizacja choroby są zdarzeniami korzystnymi w analizowanej populacji chorych (wzrost ich częstości oraz długość trwania odpowiedzi jest proporcjonalny do skuteczności leczenia).	Odnaleziono dane sugerujące, iż obiektywna odpowiedź na leczenie nie jest najbardziej istotnym klinicznie punktem końcowym w analizowanym problemie zdrowotnym oraz iż całkowita odpowiedź na leczenie ma wpływ na istotny klinicznie punkt końcowy, jakim jest OS [71]. W związku z powyższym w opinii analityków wszystkie parametry oceniające odpowiedź na leczenie	

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
		<p>Kontrola choroby była definiowana, jako osiągnięcie najlepszej odpowiedzi na leczenie, ocenionej jako odpowiedź całkowita, odpowiedź częściowa lub stabilizacja choroby (niewielkie zmiany nie spełniające kryteriów do zakwalifikowania jako całkowita lub częściowa odpowiedź na leczenie, lub progresja choroby) [66].</p> <p>Odpowiedź na leczenie oceniano w oparciu o kryteria RECIST 1.1. Chorych, u których niemożliwa była ocena odpowiedzi guza z jakiegokolwiek przyczyny, kwalifikowano, jako nieodpowiadających na leczenie.</p>		<p>mogą mieć wpływ na inne, znamienne klinicznie, punkty końcowe.</p> <p>Istotność kliniczną odpowiedzi na leczenie należy rozpatrywać łącznie z czasem trwania odpowiedzi oraz towarzyszącym jej zmianom w objawach [71].</p> <p>Nie odnaleziono informacji, jaką zmianę należy uznać za istotną klinicznie, wartość ta zależy najprawdopodobniej od wielu czynników.</p>
<p>Systemowa terapia przeciwnowotworowa po zakończeniu leczenia badaną interwencją</p>	<p>RAINBOW</p>	<p>W badaniu oceniano częstość stosowania systemowej terapii przeciwnowotworowej po zakończeniu leczenia badanymi interwencjami.</p>	<p>Konieczność stosowania kolejnych linii leczenia świadczy o progresji choroby oraz nieskuteczności wcześniejszego leczenia.</p>	<p>Nie odnaleziono informacji dotyczących istotności klinicznej częstości stosowania systemowej terapii przeciwnowotworowej po zakończeniu leczenia badaną interwencją. Niemniej jednak w opinii analityków kolejne linie leczenia mogą mieć wpływ na inne, znamienne klinicznie, punkty końcowe (np. OS).</p> <p>Nie odnaleziono informacji, jaki odsetek chorych stosujących kolejne linie leczenia należy uznać za istotny</p>

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
				klinicznie, wartość ta zależy najprawdopodobniej od wielu czynników.
Zgony				
Zgony	RAINBOW	W badaniu raportowano zgony z jakiegokolwiek przyczyny.	Im wyższy odsetek zgonów, tym mniej skuteczne leczenie.	Zgony są istotne klinicznie dla analizowanej populacji chorych.
Bezpieczeństwo				
Profil bezpieczeństwa	COUGAR-02	Według Cochrane Handbook [42] terminologia stosowana do opisu działań/zdarzeń niepożądanych jest często stosowana zamiennie i na postawie publikacji nie można stwierdzić, czy autor opisuje zgodnie z dobrą praktyką kliniczną zdarzenie czy działanie niepożądane, zatem w raporcie została przyjęta nazwa zdarzenie niepożądane z wyjątkiem, gdy autor publikacji wskazuje, że jest ono związane ze stosowaną interwencją. W takim przypadku jest to działanie niepożądane	Wzrost liczby zdarzeń/działań niepożądanych jest odwrotnie proporcjonalny do bezpieczeństwa stosowania danego leku.	Zdarzenia/działania niepożądane są istotne klinicznie.
	Higuchi 2014			
	RAINBOW			
	REGARD			
	Roy 2013			
	Sym 2013			
	TRICS			
	WJOG 4007	<p>Stopnie nasilenia działań/zdarzeń niepożądanych (ang. severity) zdefiniowano wg powszechnych kryteriów terminologicznych dla działań/zdarzeń niepożądanych (CTCAE, ang. <i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>) wersja 4.02 (w badaniu RAINBOW, REGARD) lub 3.0 (w badaniu COUGAR-02, Higuchi 2014, Roy 2013, Sym 2013, TRICS, WJOG 4007); nasilenie działań/zdarzeń niepożądanych oceniane jest w 5 następujących stopniach:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▫ 1 - łagodny (brak objawów lub łagodne objawy, kliniczna lub diagnostyczna obserwacja, obserwowane jedynie przez lekarza lub diagnostę, leczenie nie jest wskazane); ▫ 2 - umiarkowany (ograniczające codzienną aktywność (adekwatnie do wieku), 		

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
		<p>wymagające minimalnego, miejscowego lub nieinwazyjnego leczenia);</p> <ul style="list-style-type: none"> ▫ 3 - ciężki (klinicznie istotne, ale nie bezpośrednio zagrażające życiu; wskazana jest hospitalizacja lub przedłużenie hospitalizacji; upośledzające, ograniczające samodzielność i angażowanie się w codzienne czynności); ▫ 4 - zagrażający życiu (wskazana jest natychmiastowa opieka medyczna); ▫ 5 – śmiertelny [64, 65]. <p><u>Badanie Roy 2013</u></p> <p>W badaniu Roy 2013 dane były monitorowane przez niezależną komisję.</p> <p><u>Badanie RAINBOW</u></p> <p>W badaniu oceniano częstość występowania zdarzeń/działań niepożądanych raportowanych w czasie leczenia (ang. <i>treatment-emergent adverse events</i>), definiowanych jako zdarzenia, które wystąpiły w trakcie leczenia (od momentu podania 1. dawki leku) lub w czasie 30 dni po podaniu ostatniej dawki badanego leku.</p> <p>Stopień nasilenia działań/zdarzeń niepożądanych (ang. <i>severity</i>) oceniany przez badacza.</p> <p>Raportowano także ciężkie zdarzenia niepożądane oraz zdarzenia niepożądane szczególnego zainteresowania, niemniej jednak nie podano w publikacji ich definicji.</p> <p>Immunogenność (obecność przeciwciał) – oceniano u chorych, u których wykonano co najmniej jeden pomiar próbek krwi z co najmniej 1 oznaczeniem miana >0, zgłoszono co najmniej raz obecność przeciwciał raportowanych w czasie leczenia i stwierdzono co najmniej 1 próbkę z przeciwciałami neutralizującymi. Odsetek chorych z pozytywnym mianem przeciwciał szacowano w przeliczeniu na wszystkich chorych, u których wykonano co najmniej jeden pomiar</p>		

Badanie	Punkt końcowy					
	Skuteczność		Bezpieczeństwo			
	OS	PFS	Zakończenie udziału w badaniu z powodu zdarzeń niepożądanych	Niedokrwistość ≥ 3 . stopnia nasilenia	Neutropenia ≥ 3 . stopnia nasilenia	Gorączka neutropeniczna ≥ 3 . stopnia nasilenia
REGARD	Oceniano	Oceniano	Oceniano, nie uwzględniono w analizie – badanie nie stanowi połączenia między terapią RAM + PAK a BSC, które umożliwiłoby wykonanie porównania wielokrotnie pośredniego	Oceniano, nie uwzględniono w analizie – badanie nie stanowi połączenia między terapią RAM + PAK a BSC, które umożliwiłoby wykonanie porównania wielokrotnie pośredniego	Nie oceniano	Nie oceniano
Roy 2013	Oceniano, nie uwzględniono w analizie – w publikacji została przedstawiona jedynie krzywa Kaplana-Meiera, brak natomiast wartości HR	Oceniano, nie uwzględniono w analizie – wyniki zostały odrzucone ze względu na przyjęte założenia dla analizy PFS, opisane szczegółowo w powyższym rozdziale (Rozdział 6.6)	Oceniano	Oceniano	Oceniano	Oceniano

Badanie	Punkt końcowy					
	Skuteczność		Bezpieczeństwo			
	OS	PFS	Zakończenie udziału w badaniu z powodu zdarzeń niepożądanych	Niedokrwistość ≥ 3 . stopnia nasilenia	Neutropenia ≥ 3 . stopnia nasilenia	Gorączka neutropeniczna ≥ 3 . stopnia nasilenia
Sym 2013	Oceniano	Oceniano	Oceniano, nie uwzględniono w analizie – badanie nie stanowi połączenia między terapią RAM + PAK a BSC, które umożliwiłyby wykonanie porównania wielokrotnie pośredniego	Oceniano, nie uwzględniono w analizie – badanie nie stanowi połączenia między terapią RAM + PAK a BSC, które umożliwiłyby wykonanie porównania wielokrotnie pośredniego	Oceniano, nie uwzględniono w analizie – badanie nie stanowi połączenia między terapią RAM + PAK a BSC, które umożliwiłyby wykonanie porównania wielokrotnie pośredniego	Oceniano, nie uwzględniono w analizie – badanie nie stanowi połączenia między terapią RAM + PAK a BSC, które umożliwiłyby wykonanie porównania wielokrotnie pośredniego
Thuss-Patience 2011	Oceniano	Oceniano, nie uwzględniono w analizie – brak możliwości wykonania porównania pośredniego (mediana PFS nie została przedstawiona dla grupy przyjmującej BSC)	Nie oceniano	Oceniano, nie uwzględniono w analizie – brak możliwości wykonania porównania pośredniego (częstość zdarzeń nie została przedstawiona dla grupy BSC)	Nie oceniano	Oceniano, nie uwzględniono w analizie – brak możliwości wykonania porównania pośredniego (częstość zdarzeń nie została przedstawiona dla grupy BSC)

6.8.3. Ocena homogeniczności

Analiza skuteczności i bezpieczeństwa RAM + PAK względem BSC możliwa była do wykonania jedynie na podstawie wielokrotnych porównań pośrednich oraz dodatkowo na podstawie metaanaliz sieciowych. W celu sprawdzenia, czy włączone do tej analizy badania mogą być porównywane pośrednio (metodą częstościową lub bayesowską), wykonano ocenę homogeniczności tych badań. Ocenie podlegały główne dane demograficzne (populacja), okres obserwacji oraz metodyka badania. Sprawdzone także zgodność wspólnych referencji (interwencji łączących ze sobą poszczególne badania) oraz definicji punktów końcowych.

Podstawowe dane demograficzne były zbliżone we wszystkich badaniach. Przeważającą grupę chorych stanowili mężczyźni. Mediana wieku wynosiła od 55 do 68 lat. Chorzy w stanie sprawności równym 2 (jeśli tacy zostali włączeni do badania) stanowili niewielki odsetek (maksymalnie kilkanaście, z wyjątkiem badania *Thuss-Patience 2011*, w którym był to odsetek równy 26,3% w grupie kontrolnej, lecz było to zaledwie 5 z 19 chorych).

We wszystkich badaniach udział brali chorzy z rakiem żołądka (w większości) lub rakiem połączenia przełykowo-żołądkowego. Jedynie w badaniu *COUGAR-02* włączano także chorych z rakiem przełyku (stanowili około 20%).

Nie odnotowano znaczących rozbieżności pomiędzy badaniami w aspekcie liczby przerzutów (większość chorych miała 1 lub 2 lokalizacje przerzutów). Przerzuty otrzewnowe miało od około 20% do około 50% chorych, w zależności od badania.

Wszystkie badania są randomizowane. Podwójne zaślepienie zastosowano jednak jedynie w badaniach *RAINBOW* i *REGARD*. Badania różniły się pod względem liczby ośrodków, w których je przeprowadzono – od 1 ośrodka w badaniu *Sym 2013* do 170 ośrodków w badaniu *RAINBOW*.

Nie we wszystkich badaniach podano okres obserwacji, natomiast w większości badań możliwe było oszacowanie czasu trwania leczenia na podstawie liczby cykli leczenia. Na podstawie wszystkich dostępnych informacji, stwierdzono, że czas trwania leczenia oraz okresy obserwacji w poszczególnych badaniach były zróżnicowane. Jednakże fakt ten nie ma dużego znaczenia dla oceny parametrów takich jak OS i PFS (analizowane są parametry

HR, które odzwierciedlają ryzyko wystąpienia zdarzenia w czasie). Z kolei w przypadku porównań pośrednich dla zdarzeń niepożądanych należy mieć na uwadze fakt, iż wyniki mogą być obciążone błędem, spowodowanym właśnie różnicami w okresach obserwacji (zarówno wewnątrz badań jak i między badaniami).

Dawkowanie tych samych leków (stanowiących wspólne referencje) nie różniło się pomiędzy badaniami. Także definicje ocenianych punktów końcowych były spójne.

Oceniane zdarzenia niepożądane z badania *RAINBOW* określono jako TEAE³⁸, natomiast w większości pozostałych badań nie została podana informacja o związku badanego leczenia z raportowanymi zdarzeniami niepożądanymi. Jedynie w badaniu *Sym 2013* podano, iż analizowane zdarzenia niepożądane były definiowane jako hematologiczne zdarzenia niepożądane związane z leczeniem, a w badaniu *WJOG 4007* raportowano ciężkie zdarzenia niepożądane. Powyższe rozbieżności mogą świadczyć o niskiej homogeniczności analizowanych punktów końcowych dotyczących oceny profilu bezpieczeństwa.

Podsumowując, homogeniczność badań oceniono jako średnią. Nie stwierdzono znaczących rozbieżności w odniesieniu do żadnego z analizowanych czynników.

Szczegółowe dane zestawiono w poniższej tabeli.

³⁸ ang. *treatment-emergent adverse event* – zdarzenia niepożądane, które pojawiły się w trakcie lub do 30 dni od zakończenia leczenia lub które występowały przed leczeniem, ale w jego trakcie lub do 30 dni od jego zakończenia nasiliły się

Tabela 15.

Podsumowanie oceny homogeniczności badań COUGAR-02, Higuchi 2014, RAINBOW, REGARD, Roy 2013, Sym 2013, Thuss-Patience 2011, TRICS, WJOG 4007

Cecha		Badanie																	
		COUGAR-02		Higuchi 2014		RAINBOW		REGARD		Roy 2013		Sym 2013		Thuss-Patience 2011		TRICS		WJOG 4007	
		(DOC)	(BSC)	(IRY + CIS)	(IRY)	(RAM + PAK)	(PAK)	(RAM)	(BSC)	(IRY)	(DOC)	(IRY)	(mFOLFIRI)	(IRY)	(BSC)	(IRY + CIS)	(IRY)	(IRY)	(PAK)
Populacja – dane demograficzne	Liczba chorych	84	84	64	63	330	335	238	117	44	44	29	30	21	19	84	84	111	108
	Liczba mężczyzn (%)	69 (82,1)	67 (79,8)	49 (76,6)	55 (87,3)	229 (69,4)	243 (72,5)	169 (71,0)	79 (67,5)	34 (77,3)	34 (77,3)	20 (69,0)	14 (46,7)	18 (85,7)	11 (57,9)	88 (81,0)	63 (75,0)	87 (78,4)	84 (77,8)
	Wiek [lata], mediana (zakres)	65 (28; 84)	66 (36; 84)	66 (29; 80)	67 (49; 78)	61 (25; 83)	61 (24; 84)	60: (52; 67)*	60 (51; 71)*	62 (33; 79)	58 (33; 81)	60 (45; 76)	61 (30; 75)	58 (43; 73)	55 (35; 72)	67 (36; 85)	68 (35; 87)	65 (38; 75)	64,5 (37; 75)
	Stan sprawności w skali ECOG, n (%)																		
	0	24 (28,6)	22 (26,2)	44 (68,8)	43 (68,3)	117 (35,5)	144 (43,0)	67 (28,2)	31 (26,5)										
	1	46 (54,8)	50 (59,5)	20 (31,3)	20 (31,7)	213 (64,5)	191 (57,0)	171 (71,8)	85 (72,6)	41 (93,2)	40 (90,9)	27 (93,1)	27 (90,0)	17 (81,0)	14 (73,7)	88 (81,0)	68 (81,0)	107 (96,4)	104 (96,3)
	2	14 (16,7)	12 (14,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,9)	3 (6,8)	4 (9,1)	3 (10,0)	2 (6,9)	4 (19,0)	5 (26,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	4 (3,6)	4 (3,7)

Cecha		Badanie																	
		COUGAR-02		Higuchi 2014		RAINBOW		REGARD		Roy 2013		Sym 2013		Thuss-Patience 2011		TRICS		WJOG 4007	
		(DOC)	(BSC)	(IRY + CIS)	(IRY)	(RAM + PAK)	(PAK)	(RAM)	(BSC)	(IRY)	(DOC)	(IRY)	(mFOLFIRI)	(IRY)	(BSC)	(IRY + CIS)	(IRY)	(IRY)	(PAK)
Stadium zaawansowania nowotworu, n (%)	Miejscowo zaawansowany	11 (13,1)	10 (11,9)	b/d	b/d	b/d	b/d	b/d	b/d	b/d	b/d	2 (6,9)	2 (6,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	b/d	b/d	b/d	b/d
	Prze-rzutowy	73 (86,9)	74 (88,1)	44 (68,8)	40 (63,5)	b/d	b/d	b/d	b/d	40 (90,9)	43 (97,7)	19 (65,5)	17 (56,7)	21 (100)	19 (100)	b/d	b/d	b/d	b/d
	Nawro-towy	b/d	b/d	20 (31,3)	23 (36,5)	b/d	b/d	b/d	b/d	b/d	b/d	8 (27,6)	11 (36,7)	b/d	b/d	48 (57,1)	49 (58,3)	b/d	b/d
	W stadium progresji	b/d	b/d	b/d	b/d	b/d	b/d	b/d	b/d	b/d	b/d	b/d	b/d	b/d	b/d	36 (42,9)	35 (41,7)	b/d	b/d
Umiejscowienie pierwotnego nowotworu, n (%)	Przełyk	18 (21,4)	15 (17,9)	b/d	b/d	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	b/d	b/d	b/d	b/d
	PPŻ	27 (32,1)	32 (38,1)	b/d	b/d	66 (20,0)	71 (21,2)	60 (25,2)	30 (25,6)	9 (20,5)	14 (31,8)	2 (6,9)	3 (10,0)	9 (42,9)	8 (42,1)	b/d	b/d	b/d	b/d
	Żołądek	39 (46,4)	37 (44,0)	b/d	b/d	264 (80,0)	264 (78,8)	178 (74,8)	87 (74,4)	35 (79,5)	30 (68,2)	27 (93,1)	27 (90,0)	12 (57,1)	11 (57,9)	b/d	b/d	b/d	b/d
Przełyk i żołądek	b/d	b/d	32 (50,0)	32 (50,8)	145 (43,9)	135 (40,3)	52 (21,8)	35 (29,9)	b/d	b/d	b/d	b/d	5 (23,8)	3 (15,8)	46 (54,8)	38 (45,2)	54 (48,6)	54 (50,0)	

Cecha		Badanie																	
		COUGAR-02		Higuchi 2014		RAINBOW		REGARD		Roy 2013		Sym 2013		Thuss-Patience 2011		TRICS		WJOG 4007	
		(DOC)	(BSC)	(IRY + CIS)	(IRY)	(RAM + PAK)	(PAK)	(RAM)	(BSC)	(IRY)	(DOC)	(IRY)	(mFOLFIRI)	(IRY)	(BSC)	(IRY + CIS)	(IRY)	(IRY)	(PAK)
Liczba miejsc przerzutu, n (%)	Rozlany	b/d	b/d	32 (50,0)	31 (49,2)	115 (34,8)	133 (39,7)	96 (40,3)	44 (37,6)	b/d	b/d	b/d	b/d	14 (66,7)	13 (68,4)	38 (45,2)	46 (54,8)	57 (51,4)	54 (50,0)
	Mieszany	b/d	b/d	0 (0,0)	0 (0,0)	21 (6,4)	14 (4,2)	0 (0,0)	0 (0,0)	b/d	b/d	b/d	b/d	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Brak danych lub niemożliwy do określenia	b/d	b/d	0 (0,0)	0 (0,0)	49 (14,8)	53 (15,8)	90 (37,8)	38 (32,5)	b/d	b/d	b/d	b/d	2 (9,5)	3 (15,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	0	b/d	b/d	b/d	b/d	209 (63,3)	232 (69,3)	163 (68,5)	71 (60,7)	b/d	b/d	16 (55,2)	15 (50,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	18 (21,4)	13 (15,5)	0 (0,0)	0 (0,0)
1	b/d	b/d	b/d	b/d	121 (36,7)	103 (30,7)	75 (31,5)	46 (39,3)	b/d	b/d	9 (31,0)	9 (30,0)	6 (28,6)	11 (57,9)	48 (57,1)	53 (63,1)	64 (57,7)	57 (52,8)	
2	b/d	b/d	b/d	b/d	75 (31,5)	103 (30,7)	75 (31,5)	46 (39,3)	b/d	b/d	9 (31,0)	9 (30,0)	8 (38,1)	3 (15,8)	18 (21,4)	18 (21,4)	47 (42,3)	51 (47,2)	
≥3	b/d	b/d	b/d	b/d	121 (36,7)	103 (30,7)	75 (31,5)	46 (39,3)	b/d	b/d	4 (13,8)	6 (20,0)	7 (33,3)	5 (26,3)	18 (21,4)	18 (21,4)	47 (42,3)	51 (47,2)	
Przerzuty otrzewnowe, n (%)	Tak	b/d	b/d	13 (20,3)	20 (31,7)	163 (49,4)	152 (45,4)	64 (26,9)	45 (38,5)	b/d	b/d	16 (55,2)	17 (56,7)	9 (42,9)	9 (47,4)	b/d	b/d	28 (25,2)	28 (25,9)
	Nie	b/d	b/d	51 (79,7)	43 (68,3)	167 (50,6)	183 (54,6)	174 (73,1)	72 (61,5)	b/d	b/d	13 (44,8)	13 (43,3)	12 (57,1)	10 (52,6)	b/d	b/d	83 (74,8)	80 (74,1)

Cecha	Badanie																	
	COUGAR-02		Higuchi 2014		RAINBOW		REGARD		Roy 2013		Sym 2013		Thuss-Patience 2011		TRICS		WJOG 4007	
	(DOC)	(BSC)	(IRY + CIS)	(IRY)	(RAM + PAK)	(PAK)	(RAM)	(BSC)	(IRY)	(DOC)	(IRY)	(mFOLFIRI)	(IRY)	(BSC)	(IRY + CIS)	(IRY)	(IRY)	(PAK)
Okres obserwacji	Mediana okresu obserwacji: 12 mies. (IQR: 10; 21). Mediana czasu trwania leczenia w grupie badanej wynosiła: 9 tyg. (3 cykle (IQR: 1; 5))*.		Okres obserwacji: ≥12 mies. Mediana czasu trwania leczenia: * w grupie IRY + CIS: 12 tyg. (6 cykli (zakres: 1; 33)); * w grupie IRY: 10 tyg. (5 cykli (zakres: 1; 25)).		Średnia (SD) czasu trwania leczenia: * w grupie RAM + PAK: 23,0 (18,5) tyg. dla RAM i 21,7 (16,7) tyg. dla PAK; * w grupie PAK: 16,4 (13,8) tyg. dla PLC i 16,5 (14,4) dla PAK.		Mediana czasu trwania leczenia: * w grupie RAM: 8 tygodni (IQR: 6; 16); * w grupie BSC: 6 tyg. (IQR: 4; 8).		Średnia czasu trwania leczenia: * w grupie IRY: 13,8 tyg. (4,6 cykli (zakres: 1; 12)); * w grupie DOC: 14,1 tyg. (4,7 cykli (zakres: 1; 12)).		Mediana czasu trwania leczenia: * w grupie mFOLFIRI: 12 tyg. (6 cykli (zakres: 1; 32)); * w grupie IRY: 8 tyg. (4 cykle (zakres: 1; 12)).		Mediana czasu trwania leczenia w grupie IRY: 6 tyg. (2 cykle (zakres: 0; 9)).		Mediana okresu obserwacji: 59 mies. Mediana czasu trwania leczenia: * w grupie IRY + CIS: 10 tyg. (5 cykli (zakres: 1; 31)); * w grupie IRY: 12 tyg. (6 cykli (zakres: 1; 39)).		Mediana okresu obserwacji: 17,6 mies. Mediana czasu trwania leczenia: * w grupie PAK: około 15 tyg. (11,5 dawek leku (zakres: 1; 46)); * w grupie IRY: około 9 tyg. (4,5 dawek leku (zakres: 1; 39)).	

		Badanie																	
		COUGAR-02		Higuchi 2014		RAINBOW		REGARD		Roy 2013		Sym 2013		Thuss-Patience 2011		TRICS		WJOG 4007	
Cecha		(DOC)	(BSC)	(IRY + CIS)	(IRY)	(RAM + PAK)	(PAK)	(RAM)	(BSC)	(IRY)	(DOC)	(IRY)	(mFOLFIRI)	(IRY)	(BSC)	(IRY + CIS)	(IRY)	(IRY)	(PAK)
Interwencja		<p>GB: DOC (75 mg/m² p.c. co 3 tyg., max 6 cykli) + BSC</p> <p>GK: BSC: zgodnie ze standardami danego ośrodka</p>	<p>GB: IRY (60 mg/m² p.c.) + CIS (30 mg/m² p.c. w 1. dniu każdego 2-tyg. cyklu)</p> <p>GK: IRY (150 mg/m², p.c. w 1. dniu każdego 2-tyg. cyklu)</p>	<p>GB: RAM (8 mg/kg m.c. w 1. i 15. dniu 28-dniowego cyklu) + PAK (80 mg/m² w 1., 8. i 15. dniu cyklu)</p> <p>GK: PLC (w 1. i 15. dniu 28-dniowego cyklu) + PAK (80 mg/m² w 1., 8. i 15. dniu cyklu)</p>	<p>GB: RAM (8 mg/kg m.c. co 2 tyg.)</p> <p>GK: PLC (co 2 tyg.)</p>	<p>GB: IRY (300 mg/m² p.c., w 1. dniu 3-tyg. cyklu)</p> <p>GK: DOC (75 mg/m² p.c., w 1. dniu 3-tyg. cyklu)</p>	<p>GB: IRY (150 mg/m², p.c. w 1. dniu 2-tyg. cyklu).</p> <p>GK: mFOLFIRI: IRY (150 mg/m² p.c.) + LV (20 mg/m²) + 5-FU (1 000 mg/m²/dobę w postaci 48 godz. wlewu dożylnego): w 1. dniu 2-tyg. cyklu.</p>	<p>GB: IRY (250 mg/m² p.c. (1 cykl), a następnie 350 mg/m² p.c., co 3 tyg.</p> <p>GK: BSC</p>	<p>GB: IRY (60 mg/m², p.c.) + CIS (30 mg/m² p.c.): w 1. dniu 2-tyg. cyklu</p> <p>GK: IRY (150 mg/m², p.c. w 1. dniu 2-tyg. cyklu)</p>	<p>GB: IRY (150 mg/m², w 1. i 15. dniu 4-tyg. cyklu)</p> <p>GK: PAK (80 mg/m², w 1., 8. i 15. dniu 4-tyg. cyklu)</p>									
Punkty końcowe	OS	Czas od randomizacji do wystąpienia zgonu chorego.		Nie podano definicji. (prawdopodobnie – analogicznie do definicji PFS – jest to czas od randomizacji do wystąpienia zgonu z jakiegokolwiek przyczyny).		Czas od randomizacji do wystąpienia zgonu chorego z jakiegokolwiek przyczyny.				Czas od podania pierwszej dawki leku do wystąpienia zgonu chorego (dane były monitorowane przez niezależną komisję).		Czas od randomizacji do wystąpienia zgonu chorego.		Czas od randomizacji do wystąpienia zgonu chorego.					

		Badanie																	
		COUGAR-02		Higuchi 2014		RAINBOW		REGARD		Roy 2013		Sym 2013		Thuss-Patience 2011		TRICS		WJOG 4007	
Cecha		(DOC)	(BSC)	(IRY + CIS)	(IRY)	(RAM + PAK)	(PAK)	(RAM)	(BSC)	(IRY)	(DOC)	(IRY)	(mFOLFIRI)	(IRY)	(BSC)	(IRY + CIS)	(IRY)	(IRY)	(PAK)
PFS		Czas od randomizacji do progresji choroby lub do wystąpienia zgonu.		Czas od randomizacji do progresji choroby lub do wystąpienia zgonu z jakiegokolwiek przyczyny. Oceniany w oparciu o kryteria RECIST.		Czas od randomizacji do progresji choroby (ocenianej radiologicznie) lub do wystąpienia zgonu z jakiegokolwiek przyczyny. Oceniany w oparciu o kryteria RECIST.		Czas od randomizacji do progresji choroby (ocenianej radiologicznie) lub do wystąpienia zgonu. Oceniany w oparciu o kryteria RECIST.		Czas od podania pierwszej dawki leku do progresji choroby lub do wystąpienia zgonu. Oceniany w oparciu o kryteria RECIST.			Czas od randomizacji do progresji choroby, do wystąpienia zgonu.		Czas od randomizacji do progresji choroby lub do wystąpienia zgonu.		Nie podano definicji. Prawdopodobnie – analogicznie do definicji OS i definicji PFS, przyjętych w pozostałych badaniach – jest to czas od randomizacji do wystąpienia zdarzenia). PFS oceniany w oparciu o kryteria RECIST wersja 1.0.		Czas od randomizacji do progresji choroby lub do wystąpienia zgonu.
Profil bezpieczeństwa		Nie podano informacji o możliwym związku zdarzeń niepożądanych z przydzielonym leczeniem.				Oceniane punkty końcowe określone zostały jako TEAE.		Nie podano informacji o możliwym związku zdarzeń niepożądanych z przydzielonym leczeniem.		Nie podano informacji o możliwym związku zdarzeń niepożądanych z przydzielonym leczeniem.		Oceniane punkty końcowe określone jako hematologiczne zdarzenia niepożądane związane z leczeniem.		Nie oceniano lub oceniano, jednakże nie uwzględniono w analizie – brak możliwości wykonania porównania pośredniego.		Nie podano informacji o możliwym związku zdarzeń niepożądanych z przydzielonym leczeniem.		Oceniane punkty końcowe określone jako ciężkie zdarzenia niepożądane.	

Cecha		Badanie																	
		COUGAR-02		Higuchi 2014		RAINBOW		REGARD		Roy 2013		Sym 2013		Thuss-Patience 2011		TRICS		WJOG 4007	
		(DOC)	(BSC)	(IRY + CIS)	(IRY)	(RAM + PAK)	(PAK)	(RAM)	(BSC)	(IRY)	(DOC)	(IRY)	(mFOLFIRI)	(IRY)	(BSC)	(IRY + CIS)	(IRY)	(IRY)	(PAK)
		Stopnie nasilenia zdarzeń niepożądanych zdefiniowano wg kryteriów CTCAE Oceniane punkty końcowe w ramach wielokrotnego porównania pośredniego: <ul style="list-style-type: none"> * zakończenie udziału w badaniu z powodu zdarzeń niepożądanych; * częstość występowania gorączki neutropenicznej ≥ 3. stopnia nasilenia; * częstość występowania neutropenii ≥ 3. stopnia nasilenia; * częstość występowania niedokrwistości ≥ 3. stopnia nasilenia. 																	
Metodyka badania	Randomizacja	tak	tak	tak	tak	tak	tak	tak	tak	tak	tak	tak	tak	tak	tak	tak	tak	tak	tak
	Zaslepienie	nie	nie	tak, podwójne	tak, podwójne	nie	nie	nie	nie	nie	nie	nie	nie	nie	nie	nie	nie	nie	nie
	Liczba ośrodków	30	21	170	119	19	1	10	30	37									
	Ocena w skali Jadad	3/5	3/5	5/5	4/5	2/5	2/5	3/5	3/5	3/5									

GB – grupa badana; GK – grupa kontrolna

6.8.4. Ocena w skali GRADE

Jakość i wagę danych opublikowanych w badaniach włączonych do analizy skuteczności oraz bezpieczeństwa stosowania RAM + PAK względem PAK (porównanie bezpośrednie, badanie *RAINBOW*) oraz BSC (porównanie na podstawie porównań wielokrotnie pośrednich oraz dodatkowo na podstawie metaanaliz sieciowych) oceniono według zaleceń GRADE [36].

Jakość danych z badania *RAINBOW* oceniono jako wysoką, ponieważ jest to badanie o wysokiej wiarygodności – randomizowane, podwójnie zaślepienie, co do którego nie stwierdzono żadnych czynników mogących wpływać na obniżenie jakości danych. Ponadto, dokonano łącznej oceny jakości danych ze wszystkich badań wykorzystanych do porównań wielokrotnie pośrednich i metaanaliz sieciowych. Wśród nich tylko badania *RAINBOW* i *REGARD* są badaniami zaślepienymi, a w pozostałych 8 badaniach nie stosowano zaślepienia. Ponadto, badania *Roy 2013* oraz *Sym 2013* są badaniami 2. fazy, natomiast pozostałe 3. fazy. Odsetki utraty chorych z badań także są zróżnicowane, co sprawia, że badania pod względem metodyki nie są w pełni spójne. Dodatkowo, w części badań uczestniczyli chorzy niespełniający kryteriów włączenia do analizy (jak np. chorzy w stanie sprawności w skali ECOG równym 2 lub chorzy w III linii leczenia). Jakość danych pochodzących z porównań pośrednich (metodą częstościową lub bayesowską) oceniono więc na średnią. W ocenie homogeniczności badań nie odnotowano innych znaczących rozbieżności.

Waga następujących punktów końcowych została określona jako krytyczna (są one klinicznie istotne i najważniejsze w ocenie skuteczności i bezpieczeństwa):

- ⊕ jakość życia;
- ⊕ czas przeżycia całkowitego;
- ⊕ odsetek zgonów;
- ⊕ profil bezpieczeństwa.

Wysoką wagę przyznano natomiast pozostałym punktom końcowym, tj.:

- ⊕ czas przeżycia wolny od progresji choroby;
- ⊕ odsetek progresji lub zgonu;
- ⊕ czas do progresji choroby;

- ⊕ odpowiedź na leczenie;
- ⊕ czas trwania odpowiedzi na leczenie;
- ⊕ systemowa terapia przeciwnowotworowa po zakończeniu leczenia badaną interwencją.

6.9. Porównanie RAM + PAK względem BSC

6.9.1. Ocena skuteczności

Ocena skuteczności RAM + PAK względem BSC została przeprowadzona względem OS i PFS za pomocą porównań wielokrotnie pośrednich oraz dodatkowo za pomocą metaanalizy sieciowej.

Metodę Buchera uznano za nadrzędną względem NMA z uwagi na fakt, że połączenie w sieci wychodzące od RAM + PAK pochodzi tylko z pojedynczego badania (*RAINBOW*).

W obliczeniach wykorzystano parametry HR pochodzące z badań włączonych do analizy.

Dla czasu do wystąpienia negatywnego zdarzenia (zgon w przypadku OS oraz progresja choroby lub zgon w przypadku PFS) wartość HR poniżej 1 świadczy o przewadze grupy badanej, a na podstawie przedziału ufności niezawierającego 1 można wnioskować o istotnej statystycznie różnicy między grupami.

W przypadku wyników NMA, kiedy CrI nie przekracza 1, upoważnia to do wnioskowania, że wyniki wskazują na korzyść terapii z niższym ryzykiem. Stwierdzenie „istotność statystyczna” w odniesieniu do NMA nie jest stosowane, ponieważ w statystyce bayesowskiej 95% CrI nie przekracza punktu wyznaczającego równowagę analizowanych interwencji.

Szczegółowy opis sposobu interpretacji parametru HR zamieszczono w rozdziale powyżej (Rozdział 6.6).

6.9.1.1. OS

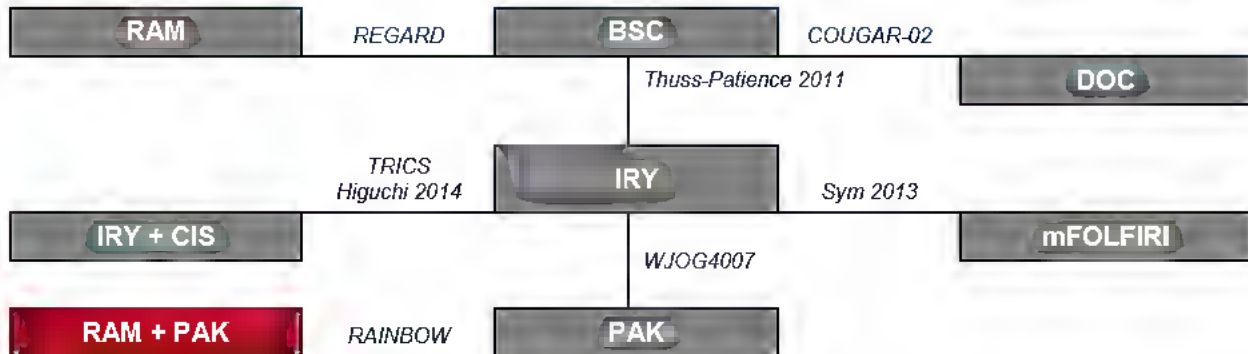
Sieć dla OS możliwa była do utworzenia ze wszystkich badań spełniających kryteria włączenia do analizy. Do podstawowej analizy OS włączono 8 badań.

Wartości HR pochodzące z poszczególnych badań włączonych do analizy OS zostały przedstawione w poniższej tabeli (Tabela 16), a połączenia w sieci zostały zobrazowane na rysunku poniżej (Rysunek 5).

Tabela 16.
Badania uwzględnione w analizie OS

Badanie (publikacja)	Interwencje	N	OS	
			Niestratyfikowany HR (95% CI)	Stratyfikowany HR (95% CI)
COUGAR-02 (Ford 2014)	DOC	84	0,67 (0,49; 0,92)	n/d
	BSC	84		
Higuchi 2014	IRY + CIS	64	1,00 (0,69; 1,44)	n/d
	IRY	63		
RAINBOW (Wilke 2014)	RAM + PAK	330	0,822 (b/d)	0,807 (0,678; 0,962)
	PAK	335		
REGARD (Fuchs 2014)	RAM	238	0,776 (0,603; 0,998)	Względem predefiniowanych czynników prognostycznych uwzględnionych w stratyfikacji 0,767 (0,598; 0,984)
	BSC	117		
Sym 2013	IRY	29	1,21 (0,69; 2,11)	n/d
	mFOLFIRI	30		
Thuss-Patience 2011	IRY	21	0,48 (0,25; 0,92)	n/d
	BSC	19		
TRICS (Nishikawa 2015)	IRY + CIS	84	0,834 (0,596; 1,167)	n/d
	IRY	84		
WJOG 4007 (Hironaka 2013)	IRY	111	1,13 (0,86; 1,49)	n/d
	PAK	108		

**Rysunek 5.
NMA dla OS**



W konsekwencji tak skonstruowanej sieci otrzymano wyniki dla porównania RAM + PAK względem BSC. Obliczenia wykonano wykorzystując metodę Buchera oraz dodatkowo NMA.

Szczegółowe obliczenia znajdują się w poniższej tabeli.

**Tabela 17.
Wyniki porównania RAM + PAK względem BSC dla OS**

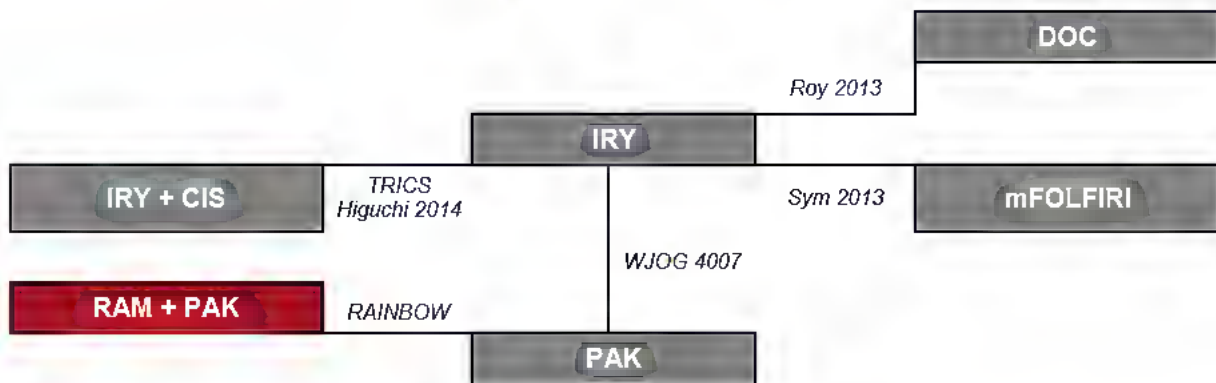
Metodyka porównania	HR (95% CI lub 95% CrI)	Interpretacja
Porównanie pośrednie metodą Buchera	0,34 (0,17; 0,71)	Różnica IS na korzyść RAM + PAK
NMA	0,35 (0,17; 0,72)	Na korzyść RAM + PAK

GRADE: jakość danych – średnia, waga punktu końcowego – krytyczna

6.9.1.2. PFS

W analizie podstawowej sieć dla PFS utworzono z 6 badań klinicznych. Połączenia w sieci zostały zobrazowane na rysunku poniżej.

Rysunek 6.
Zależność między badaniami uwzględnionymi w analizie PFS



Przy tak skonstruowanej sieci nie ma możliwości otrzymania wyników dla porównania RAM + PAK względem BSC. Dlatego też wykonano dodatkową analizę, w której, dzięki poczynieniu założeń o HR=1 dla porównań DOC vs IRY, RAM vs IRY oraz RAM vs DOC, możliwe było uzyskanie wyników dla porównania RAM + PAK względem BSC. Przyjęcie wspomnianych założeń wiązało się natomiast z odrzuceniem wyników z badania Roy 2013 (przyjęcie tych wyników powodowałoby niespójność założeń). Wartości HR pochodzące z poszczególnych badań włączonych do analizy PFS zostały przedstawione w poniższej tabeli (Tabela 18), a poniższy rysunek (Rysunek 7) przedstawia sieć dowodów dla analizy dodatkowej.

Tabela 18.
Badania uwzględnione w analizie podstawowej PFS

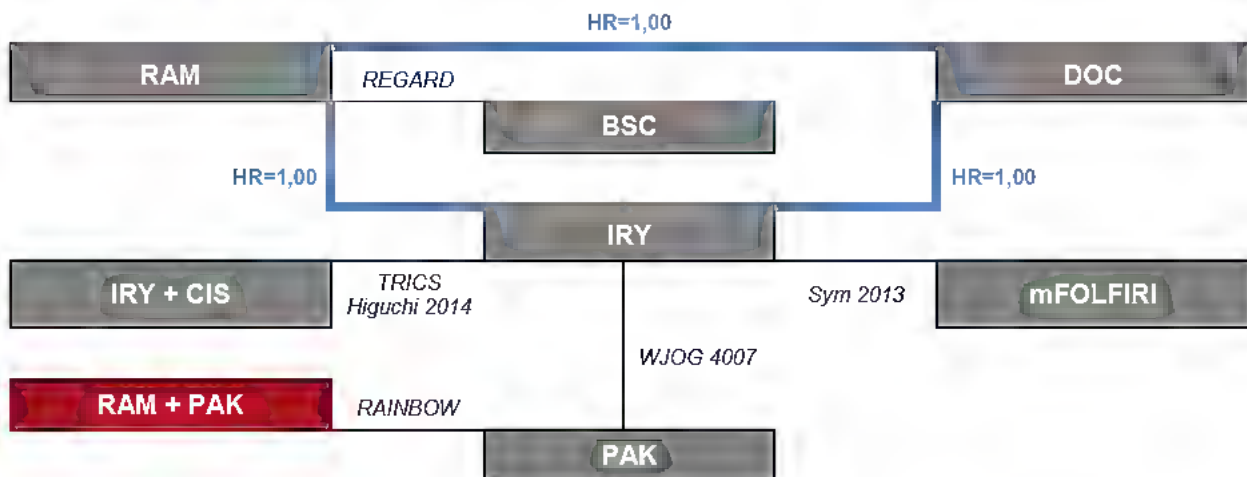
Badanie (publikacja)	Interwencje	N	PFS	
			Niestratyfikowany HR (95% CI)	Stratyfikowany HR (95% CI)
Higuchi 2014	IRY + CIS	64	0,68 (0,47; 0,98)	n/d
	IRY	63		
RAINBOW (Wilke 2014)	RAM + PAK	330	b/d	0,635 (0,536; 0,752)
	PAK	335		
REGARD (Fuchs 2014)	RAM	238	b/d	0,483 (0,376; 0,620)
	BSC	117		
Sym 2013	IRY	29	1,20 (0,72; 2,02)	n/d
	mFOLFIRI	30		

Badanie (publikacja)	Interwencje	N	PFS	
			Niestratyfikowany HR (95% CI)	Stratyfikowany HR (95% CI)
TRICS (Nishikawa 2015)	IRY + CIS	84	0,860 (0,615*; 1,203)	n/d
	IRY	84		
WJOG 4007 (Hironaka 2013)	IRY	108	1,14 (0,88; 1,49)	n/d
	PAK	111		

* w publikacji badania Nishikawa 2015 przedstawiono odmienne dane na Fig 2. i w tekście, do analizy przyjęto jedną z danych – różnica między danymi to 0,005

Rysunek 7.

NMA dla PFS, z uwzględnieniem założeń o HR=1,00 dla porównań DOC vs IRY, RAM vs IRY oraz RAM vs DOC



Jak opisano w Rozdziale 6.6, wykonanie obliczeń wiązało się z koniecznością ustalenia poziomu niepewności co do założeń. Wykonano to w 4 scenariuszach:

- 1) zerowa niepewność (zastosowanie metody porównań pośrednich);
- 2) błąd standardowy równy 0,287;
- 3) błąd standardowy równy 0,147;
- 4) błąd standardowy równy 0,01.

Poniższa tabela przedstawia wyniki dla porównania RAM + PAK względem BSC, w zależności od scenariusza dotyczącego poziomu niepewności. Wyniki są bardzo zbliżone i świadczą o znacznej przewadze interwencji badanej w odniesieniu do PFS. Wartość HR była jednakowa we wszystkich scenariuszach, niewielkie różnice wykazano jedynie w granicach przedziałów wiarygodności. Największy przedział otrzymano w scenariuszu 1., jednak należy pamiętać, że analiza ta nie była przeprowadzona w ujęciu bayesowskim. Spośród analiz NMA

największy przedział otrzymano dla wyniku scenariusza 3., co jest konsekwencją przyjęcia najmniejszego błędu standardowego.

Tabela 19.
Wyniki porównania RAM + PAK względem BSC dla PFS

Metodyka porównania	HR (95% CI lub 95% CrI)	Interpretacja
SCENARIUSZ 1.		
Porównanie pośrednie metodą Buchera	0,27 (0,14; 0,53)	Różnica IS na korzyść RAM + PAK
SCENARIUSZ 2.		
NMA	0,27 (0,15; 0,50)	Na korzyść RAM + PAK
SCENARIUSZ 3.		
NMA	0,27 (0,17; 0,43)	Na korzyść RAM + PAK
SCENARIUSZ 4.		
NMA	0,27 (0,18; 0,40)	Na korzyść RAM + PAK
GRADE: jakość danych – średnia, waga punktu końcowego – wysoka		

6.9.2. Ocena bezpieczeństwa

Ocena bezpieczeństwa stosowania RAM + PAK w porównaniu do BSC została przeprowadzona za pomocą porównań wielokrotnie pośrednich.

Nie przeprowadzono obliczeń z wykorzystaniem statystyki bayesowskiej ze względu na fakt, że badania włączone do analizy nie zostały zaprojektowane tak, by możliwe było wykazanie różnic pomiędzy grupami dla analizy profilu bezpieczeństwa. Wyniki NMA dla analizy bezpieczeństwa mogłyby się cechować bardzo małą wiarygodnością. Wykonano natomiast porównania wielokrotnie pośrednie, należy jednak mieć na uwadze, iż wyniki te powinny być traktowane ze szczególną ostrożnością ze względu na wspomniane ograniczenie. Ponadto, metodę Buchera uznano za nadrzędną względem NMA.

W porównaniach wykorzystano liczbę chorych ze zdarzeniem w każdej z analizowanych grup, obliczając OR wraz z 95% CI.

W przypadku negatywnych punktów końcowych, jakimi są zdarzenia niepożądane wartość parametru OR wynosząca poniżej 1 i przedział ufności niezawierający 1 wskazuje na przewagę grupy badanej.

Szczegółowy opis sposobu interpretacji parametru OR zamieszczono w rozdziale powyżej (Rozdział 6.6).

6.9.2.1. Zakończenie udziału w badaniu z powodu zdarzeń niepożądanych

Spośród badań spełniających kryteria włączenia do analizy, sieć zależności między badaniami dla częstości zakończenia udziału w badaniu z powodu zdarzeń niepożądanych możliwa była do utworzenia z 8 badań klinicznych.

Częstości występowania zdarzeń niepożądanych pochodzące z poszczególnych badań włączonych oraz wartości parametru OR obliczone na ich podstawie zostały przedstawione w poniższej tabeli (Tabela 20), natomiast połączenia w sieci dowodów naukowych zostały zobrazowane na rysunku poniżej (Rysunek 8).

Tabela 20.

Badania uwzględnione w analizie częstości zakończenia udziału w badaniu z powodu zdarzeń niepożądanych

Badanie	Interwencje	N	Zakończenie udziału w badaniu z powodu zdarzeń niepożądanych	
			n (%)	OR (95% CI)
COUGAR-02 (Ford 2014)	DOC	84	20 (23,8)	53,81 (3,19; 906,64)
	BSC	84	0 (0,0)*	
Higuchi 2014	IRY + CIS	64	3 (4,7)	1,03 (0,20; 5,32)
	IRY	66	3 (4,5)	
RAINBOW (Wilke 2014)	RAM + PAK	330	39 (11,8)	1,05 (0,65; 1,68)
	PAK	335	38 (11,3)	
REGARD (Fuchs 2014)	RAM	238	25 (10,5)	1,84 (0,77; 4,40)
	BSC	117	7 (6,0)	
Roy 2013	IRY	44	6 (13,6)**	1,00 (0,30; 3,38)
	DOC	44	6 (13,6)**	
Sym 2013	IRY	29	4 (13,8)***	1,44 (0,29; 7,08)
	mFOLFIRI	30	3 (10,0)***	
TRICS (Nishikawa 2015)	IRY + CIS	84	23 (27,4)***.#	3,14 (1,35; 7,29)
	IRY	84	9 (10,7)***	
WJOG 4007 (Hironaka 2013)	IRY	111	10 (9,0)	1,68 (0,59; 4,80)
	PAK	108	6 (5,6)	

* w przypadku braku zdarzeń w którejkolwiek z grup, zastosowano ciągłą korekcję, w której systematycznie dodawana jest wartość 0,5 do każdej komórki w tabeli 2x2

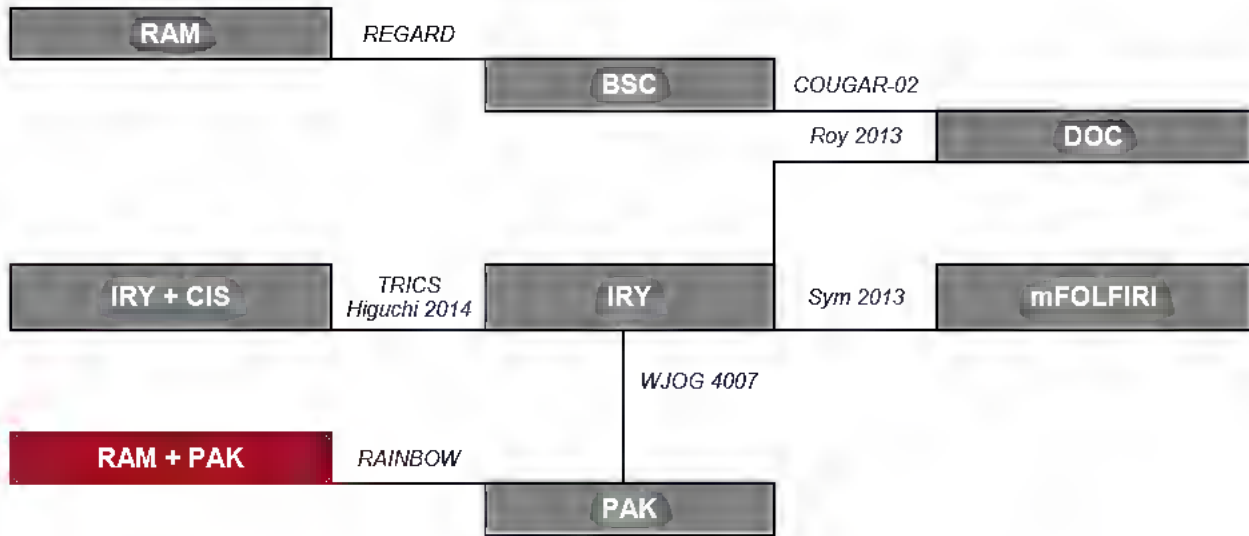
** przerwanie leczenia spowodowane toksycznością leku

*** wartość n obliczona na podstawie odsetków podanych w publikacji

podany w publikacji odsetek wynosi 28, jednak po obliczeniu n, a następnie ponownym obliczeniu odsetka nie jest możliwe uzyskanie 28%, dlatego wartość ta różni się względem danej z publikacji

Rysunek 8.

Zależności między badaniami uwzględnionymi w analizie częstości zakończenia udziału w badaniu z powodu zdarzeń niepożądanych



W konsekwencji tak skonstruowanej sieci otrzymano wyniki dla porównania RAM + PAK względem BSC. Obliczenia wykonano wykorzystując metodę Buchera.

Analiza wykazała, iż w grupie RAM + PAK istotnie częściej obserwowano u chorych zakończenie udziału w badaniu z powodu występowania zdarzeń niepożądanych w porównaniu z grupą BSC.

Tabela 21.

Wyniki porównania RAM + PAK względem BSC dla częstości zakończenia udziału w badaniu z powodu zdarzeń niepożądanych

Metodyka porównania	OR (95% CI)	IS
Populacja uwzględniona w analizie bezpieczeństwa		
Porównanie pośrednie metodą Buchera	33,49 (1,26; 893,60)	TAK Na korzyść BSC
GRADE: jakość danych – średnia, waga punktu końcowego – krytyczna		

6.9.2.2. Gorączka neutropeniczna ≥ 3 . stopnia nasilenia

Spośród badań spełniających kryteria włączenia do analizy, sieć dla częstości występowania gorączki neutropenicznej ≥ 3 . stopnia nasilenia możliwa była do utworzenia z 6 badań klinicznych.

Analizę wyników przeprowadzono z uwzględnieniem zarówno populacji, w której oceniano bezpieczeństwo jak i z uwzględnieniem populacji ITT.

Częstości występowania gorączki neutropenicznej pochodzące z poszczególnych badań włączonych oraz obliczone wartości parametru OR zostały przedstawione w poniższej tabeli (Tabela 22). Połączenia w sieci zostały zobrazowane na poniższym rysunku (Rysunek 9).

Tabela 22.

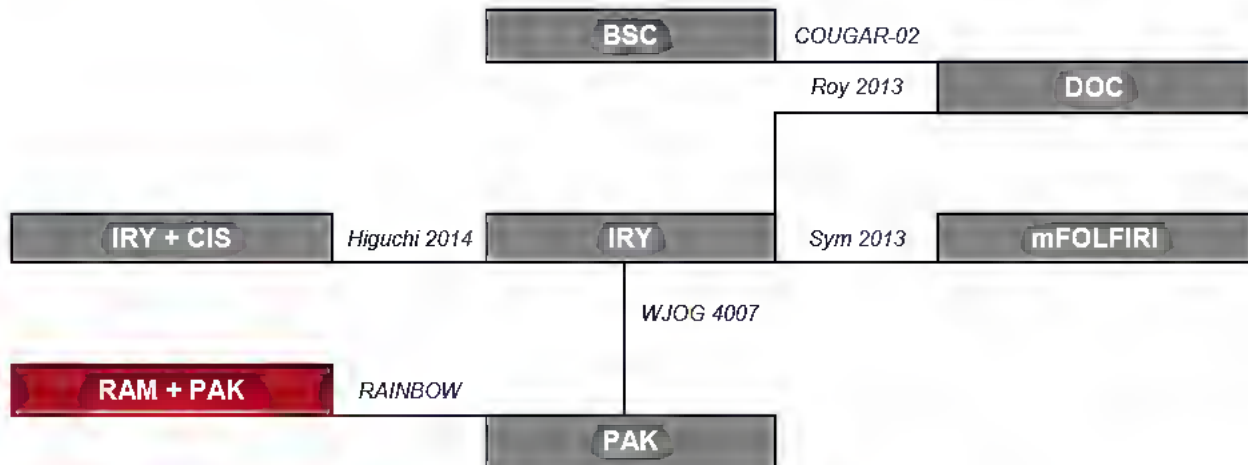
Badania uwzględnione w analizie częstości występowania gorączki neutropenicznej ≥ 3 . stopnia nasilenia

Badanie	Interwencje	Gorączka neutropeniczna ≥ 3 . stopnia nasilenia (populacja uwzględniona w analizie bezpieczeństwa)			Gorączka neutropeniczna ≥ 3 . stopnia nasilenia (populacja ITT)		
		N	n (%)	OR (95% CI)	N	n (%)	OR (95% CI)
COUGAR-02 (Ford 2014)	DOC	81	6 (7,4)	12,83 (0,71; 231,80)	84	6 (7,1)	14,00 (0,78; 252,65)
	BSC	74	0 (0,0)*		84	0 (0,0)*	
Higuchi 2014	IRY + CIS	64	0 (0,0)*	0,14 (0,01; 2,78)	64	0 (0,0)*	0,14 (0,01; 2,78)
	IRY	66	3 (4,5)		66	3 (4,5)	
RAINBOW (Wilke 2014)	RAM + PAK	327	10 (3,1)	1,27 (0,49; 3,25)	330	10 (3,0)	1,28 (0,50; 3,28)
	PAK	329	8 (2,4)		335	8 (2,4)	
Roy 2013	IRY	44	5 (11,4)	2,69 (0,49; 14,69)	44	5 (11,4)	2,69 (0,49; 14,69)
	DOC	44	2 (4,5)		44	2 (4,5)	
Sym 2013	IRY	29	0 (0,0)*	0,33 (0,01; 8,53)	29	0 (0,0)*	0,33 (0,01; 8,53)
	mFOLFIRI	30	1 (3,3)		30	1 (3,3)	
WJOG 4007 (Hironaka 2013)	IRY	110	10 (9,1)	3,50 (0,94; 13,09)	111	10 (9,0)	3,47 (0,93; 12,96)
	PAK	108	3 (2,8)		108	3 (2,8)	

* w przypadku braku zdarzeń w którejkolwiek z grup, zastosowano ciągłą korekcję, w której systematycznie dodawana jest wartość 0,5 do każdej komórki w tabeli 2x2

Rysunek 9.

Zależność między badaniami uwzględnionymi w analizie częstości występowania gorączki neutropenicznej ≥ 3 . stopnia nasilenia



Dla przedstawionej konstrukcji sieci otrzymano wyniki dla porównania RAM + PAK względem BSC. Obliczenia wykonano wykorzystując metodę Buchera.

Tak jak w przypadku powyższych zdarzeń niepożądanych analizy przeprowadzono zarówno dla populacji uwzględnionej w analizie bezpieczeństwa jak i dla populacji ITT.

Obie analizy wykazały, brak istotnych statystycznie różnic między grupami w odniesieniu do częstości występowania gorączki neutropenicznej ≥ 3 . stopnia nasilenia.

Tabela 23.

Wyniki porównania RAM + PAK względem BSC dla częstości występowania gorączki neutropenicznej ≥ 3 . stopnia nasilenia

Metodyka porównania	OR (95% CI)	IS
Populacja uwzględniona w analizie bezpieczeństwa		
Porównanie pośrednie metodą Buchera	12,49 (0,30; 518,56)	NIE
Populacja ITT		
Porównanie pośrednie metodą Buchera	13,89 (0,34; 576,19)	NIE
GRADE: jakość danych – średnia, waga punktu końcowego – krytyczna		

6.9.2.3. Neutropenia ≥ 3 . stopnia nasilenia

Sieć dla częstości występowania neutropenii ≥ 3 . stopnia nasilenia możliwa była do utworzenia z większości (7) badań spełniających kryteria włączenia do analizy.

Tak jak w przypadku powyżej przedstawionego zdarzenia niepożądanego analizę oparto o wyniki dla populacji, w której autorzy badań oceniali bezpieczeństwo (ang. *safety population*) jak i w oparciu o dane dla populacji ITT.

Odsetki chorych ze zdarzeniem pochodzące z poszczególnych badań włączonych oraz obliczone wartości parametru OR zostały przedstawione w poniższej tabeli (Tabela 24), natomiast połączenia w sieci zostały zobrazowane na rysunku poniżej (Rysunek 10).

Tabela 24.

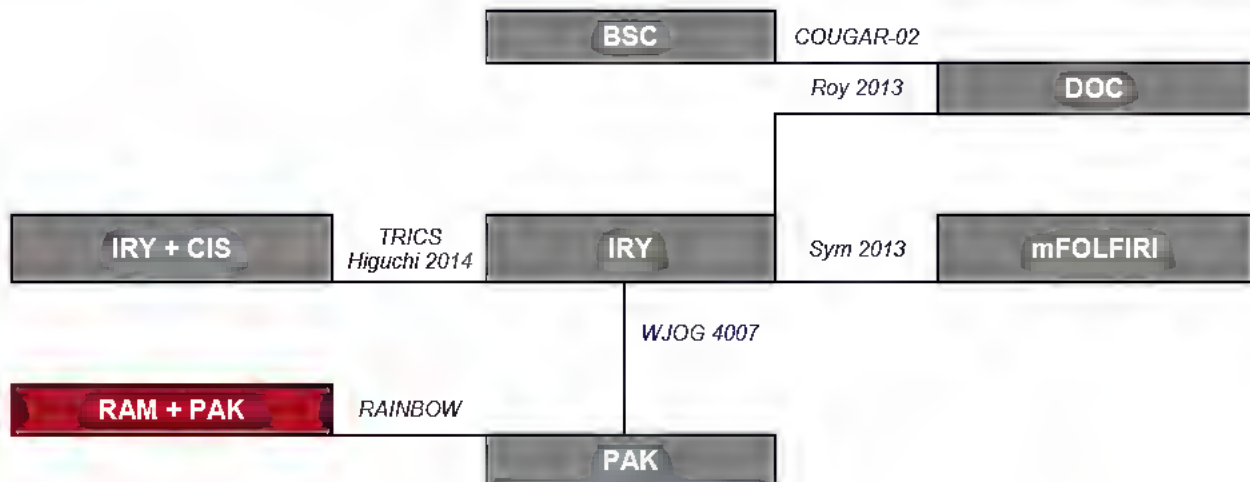
Badania uwzględnione w analizie częstości występowania neutropenii ≥ 3 . stopnia nasilenia

Badanie	Interwencje	Neutropenia ≥ 3 . stopnia nasilenia (populacja uwzględniona w analizie bezpieczeństwa)			Neutropenia ≥ 3 . stopnia nasilenia (populacja ITT)		
		N	n (%)	OR (95% CI)	N	n (%)	OR (95% CI)
COUGAR-02 (Ford 2014)	DOC	81	12 (14,8)	26,81 (1,56; 461,53)	84	12 (14,3)	29,17 (1,70; 501,32)
	BSC	74	0 (0,0)*		84	0 (0,0)*	
Higuchi 2014	IRY + CIS	64	25 (39,1)	1,12 (0,55; 2,28)	64	25 (39,1)	1,12 (0,55; 2,28)
	IRY	66	24 (36,4)		66	24 (36,4)	
RAINBOW (Wilke 2014)	RAM + PAK	327	133 (40,7)	2,95 (2,07; 4,20)	330	133 (40,3)	2,97 (2,09; 4,23)
	PAK	329	62 (18,8)		335	62 (18,5)	
Roy 2013	IRY	44	7 (15,9)	3,97 (0,78; 20,33)	44	7 (15,9)	3,97 (0,78; 20,33)
	DOC	44	2 (4,5)		44	2 (4,5)	
Sym 2013	IRY	29	8 (27,6)	0,66 (0,22; 1,98)	29	8 (27,6)	0,66 (0,22; 1,98)
	mFOLFIRI	30	11 (36,7)		30	11 (36,7)	
TRICS (Nishikawa 2015)	IRY + CIS	82	29 (35,4)	1,38 (0,71; 2,67)	84	29 (34,2)	1,40 (0,72; 2,70)
	IRY	81	23 (28,4)		84	23 (27,4)	
WJOG 4007 (Hironaka 2013)	IRY	110	43 (39,1)	1,57 (0,89; 2,76)	111	43 (38,8)	1,57 (0,89; 2,76)
	PAK	108	31 (28,7)		108	31 (28,7)	

* w przypadku braku zdarzeń w którejkolwiek z grup, zastosowano ciągłą korekcję, w której systematycznie dodawana jest wartość 0,5 do każdej komórki w tabeli 2x2

Rysunek 10.

Zależność między badaniami uwzględnionymi w analizie częstości występowania neutropenii ≥ 3 . stopnia nasilenia



Przy tak skonstruowanej sieci otrzymano wyniki dla porównania RAM + PAK względem BSC. Obliczenia wykonano wykorzystując metodę Buchera.

Wyniki analiz przedstawiono dla populacji uwzględnionej w analizie bezpieczeństwa jak i dla populacji ITT.

Obydwie analizy wykazały, iż w grupie RAM + PAK istotnie częściej raportowano u chorych neutropenię ≥ 3 . stopnia nasilenia w porównaniu z grupą BSC.

Tabela 25.

Wyniki porównania RAM + PAK względem BSC dla częstości występowania neutropenii ≥ 3 . stopnia nasilenia

Metodyka porównania	OR (95% CI)	IS
Populacja uwzględniona w analizie bezpieczeństwa		
Porównanie pośrednie metodą Buchera	200,23 (7,04; 5694,37)	TAK Na korzyść BSC
Populacja ITT		
Porównanie pośrednie metodą Buchera	219,32 (7,72; 6228,81)	TAK Na korzyść BSC
GRADE: jakość danych – średnia, waga punktu końcowego – krytyczna		

6.9.2.4. Niedokrwistość ≥ 3 . stopnia nasilenia

Sieć dowodów dla częstości występowania niedokrwistości ≥ 3 . stopnia nasilenia możliwa była do utworzenia z 8 badań klinicznych spośród 9 spełniających kryteria włączenia do analizy.

Analizę oparto o wyniki przedstawione dla populacji, w której oceniano bezpieczeństwo (ang. *safety population*) oraz dla populacji ITT.

Odsetki chorych ze zdarzeniem pochodzące z poszczególnych badań włączonych oraz obliczone wartości parametru OR zostały przedstawione w poniższej tabeli (Tabela 26), natomiast połączenia w sieci dowodów naukowych zostały zobrazowane na poniższym rysunku (Rysunek 11).

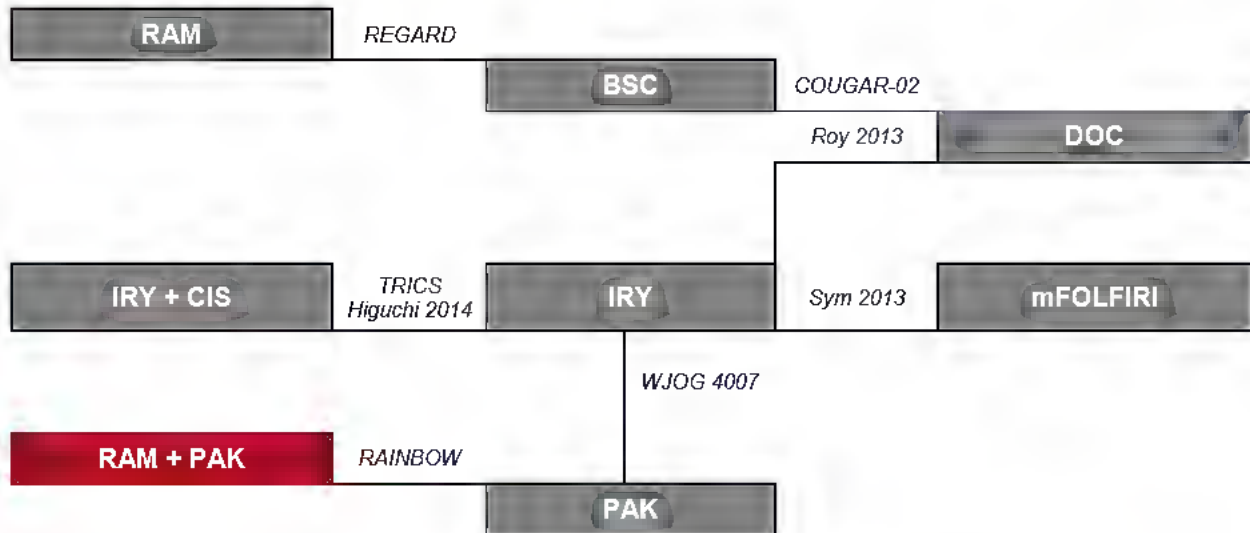
Tabela 26.
Badania uwzględnione w analizie częstości występowania niedokrwistości ≥ 3 . stopnia nasilenia

Badanie	Interwencje	Niedokrwistość ≥ 3 . stopnia nasilenia (populacja uwzględniona w analizie bezpieczeństwa)			Niedokrwistość ≥ 3 . stopnia nasilenia (populacja ITT)		
		N	n (%)	OR (95% CI)	N	n (%)	OR (95% CI)
COUGAR-02 (Ford 2014)	DOC	81	5 (6,2)	1,15 (0,30; 4,46)	84	5 (6,0)	1,27 (0,33; 4,89)
	BSC	74	4 (5,4)		84	4 (4,8)	
Higuchi 2014	IRY + CIS	64	10 (15,6)	0,83 (0,33; 2,09)	64	10 (15,6)	0,83 (0,33; 2,09)
	IRY	66	12 (18,2)		66	12 (18,2)	
RAINBOW (Wilke 2014)	RAM + PAK	327	30 (9,2)	0,88 (0,52; 1,47)	330	30 (9,1)	0,89 (0,53; 1,48)
	PAK	329	34 (10,3)		335	34 (10,1)	
REGARD (Fuchs 2014)	RAM	236	15 (6,4)	0,80 (0,34; 1,89)	238	15 (6,3)	0,81 (0,34; 1,90)
	BSC	115	9 (7,8)		117	9 (7,7)	
Roy 2013	IRY	44	2 (4,5)	0,65 (0,10; 4,10)	44	2 (4,5)	0,65 (0,10; 4,10)
	DOC	44	3 (6,8)		44	3 (6,8)	
Sym 2013	IRY	29	0 (0,0)	0,13 (0,01; 2,70)	29	0 (0,0)	0,13 (0,01; 2,70)
	mFOLFIRI	30	3 (10,0)		30	3 (10,0)	
TRICS (Nishikawa 2015)	IRY + CIS	82	13 (15,9)**	4,90 (1,34; 17,91)	84	13 (15,5)**	4,94 (1,35; 18,05)
	IRY	81	3 (3,7)**		84	3 (3,6)**	
WJOG 4007 (Hironaka 2013)	IRY	110	33 (30,0)*	1,58 (0,86; 2,93)	111	33 (29,7)*	1,56 (0,85; 2,89)
	PAK	108	23 (21,3)*		108	23 (21,3)*	

* w publikacji raportowano, jako zmiany stężenia hemoglobiny w surowicy

** wartość n obliczona na podstawie odsetków podanych w publikacji

Rysunek 11.
Zależność między badaniami uwzględnionymi w analizie częstości występowania niedokrwistości ≥ 3 . stopnia nasilenia



Zgodnie z przedstawioną wyżej konstrukcją sieci otrzymano wyniki dla porównania RAM + PAK względem BSC. Obliczenia zostały wykonane z wykorzystaniem metody Buchera.

Wyniki przedstawiono zarówno dla populacji uwzględnionej w analizie bezpieczeństwa jak i dla populacji, dla której zaplanowano leczenie.

Analizy obydwu rodzajów wyników wykazały brak istotnych statystycznie różnic między grupami w odniesieniu do częstości występowania niedokrwistości ≥ 3 . stopnia nasilenia.

Wyniki przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 27.
Wyniki porównania RAM + PAK względem BSC dla częstości występowania niedokrwistości ≥ 3 . stopnia nasilenia

Metodyka porównania	OR (95% CI)	IS
Populacja uwzględniona w analizie bezpieczeństwa		
Porównanie pośrednie metodą Buchera	0,41 (0,04; 4,67)	NIE
Populacja ITT		
Porównanie pośrednie metodą Buchera	0,47 (0,04; 5,25)	NIE
GRADE: jakość danych – średnia, waga punktu końcowego – krytyczna		

6.10. Porównanie RAM + PAK względem PAK

6.10.1. Ocena skuteczności

Skuteczność RAM + PAK została oceniona w porównaniu do PAK na podstawie badania *RAINBOW*, względem następujących kategorii punktów końcowych:

- ⊕ przeżycie całkowite;
- ⊕ jakość życia;
- ⊕ progresja choroby;
- ⊕ odpowiedź na leczenie;
- ⊕ systemowa terapia przeciwnowotworowa po zakończeniu leczenia badaną interwencją.

W poniższej tabeli przedstawiono okres leczenia w grupie RAM + PAK i PAK. Chorzy otrzymywali leczenie do progresji choroby, nieakceptowalnej toksyczności lub wycofania zgody na udział w badaniu.

Ocenę skuteczności prowadzono dla tego okresu leczenia, z wyjątkiem punktów końcowych, w których wskazano, że oceny parametru dokonano w innym punkcie czasowym (w takich sytuacjach w tabeli przedstawiono okres obserwacji). Ocena stanu sprawności była prowadzona w momencie rozpoczęcia każdego kolejnego cyklu, w momencie zakończenia udziału w badaniu oraz 30 dni po przyjęciu ostatniej dawki leczenia.

Tabela 28
Ekspozycja na lek w badaniu *RAINBOW*

Badanie (publikacja)	Parametr	RAM + PAK (N=327)	PAK (N=329)
<i>RAINBOW (Wilke 2014)</i>	Czas trwania leczenia [tyg.]		
	Mediana	18,0	12,0

W ocenie skuteczności wykorzystano parametry względne, takie jak HR (hazard względny) oraz OR (iloraz szans). Każdy z parametrów przedstawiano z 95% przedziałem ufności. Nie obliczano tych parametrów samodzielnie, lecz wykorzystywano ich wartości podane przez autorów badania. Z powodu braku informacji na temat okresu raportowania punktów końcowych dla poszczególnych grup chorych odstąpiono od obliczania parametrów NNT i

NNH, ponieważ najprawdopodobniej raportowano je w czasie leczenia, a więc mogły to być różne okresy raportowania.

W przypadku pozytywnych punktów końcowych (np. odpowiedź obiektywna), gdy wartość parametru OR jest wyższa niż 1 i jednocześnie przedział ufności nie zawiera 1 wynik wskazuje, na istotną statystycznie różnicę na korzyść interwencji badanej.

Przykładowo, dla punktu końcowego odpowiedź obiektywna parametr OR wyniósł 2,14 (95% CI: 1,45; 3,16). Oznacza to, że szansa wystąpienia tego zdarzenia w grupie chorych leczonych RAM + PAK jest 2,14 razy większa niż w grupie kontrolnej (PAK). Na podstawie wartości przedziałów ufności można stwierdzić, że różnica ta jest istotna statystycznie.

Z kolei w przypadku parametru HR np. dla czasu przeżycia całkowitego jego wartość wyniosła 0,807 (95% CI: 0,678; 0,962) i oznacza, że podanie chorym RAM + PAK istotnie statystycznie zmniejsza ryzyko zgonu o 19,3% w porównaniu z zastosowaniem PAK.

W poniższych rozdziałach przedstawiono wyniki badania RAINBOW. Dane w podgrupach zamieszczono w załączniku (rozdział 10.1) – jako najbardziej odpowiednie dla populacji polskiej należy traktować dane z regionu 1. (Izrael, Europa, Australia, Stany Zjednoczone).

6.10.1.1. Czas przeżycia całkowitego

W badaniu RAINBOW podano parametr HR dla czasu przeżycia całkowitego (OS) obliczony różnymi metodami. Zarówno wynik stratyfikowany, jak i niestratyfikowany, świadczą o istotnej statystycznie przewadze RAM + PAK. Podobnie wynik dostosowany względem niezależnych czynników odpowiadających za dłuższy czas przeżycia całkowitego (pochodzenie z regionu 3., stan sprawności w skali ECOG=0, utrata masy ciała <10%, maksymalnie 2 zmiany przerzutowe, brak wodobrzusza, dobrze lub umiarkowanie zróżnicowany guz oraz przeżyta gastrektomia) oznacza istotnie niższe ryzyko wystąpienia zgonu w grupie RAM + PAK. Autorzy badania wskazali, że czynnikami, które głównie powodowały różnice pomiędzy wynikiem dostosowanym i niedostosowanym były stan sprawności w skali ECOG, region geograficzny oraz obecność bądź brak wodobrzusza.

Szczegółowe dane zaprezentowano w poniższej tabeli.

Tabela 29.
Czas przeżycia całkowitego (OS)

Badanie (publikacja)	RAM + PAK		PAK		HR (95% CI)	IS ³⁹
	Mediana (95% CI) [mies.]	N	Mediana (95% CI) [mies.]	N		
OS – wynik stratyfikowany						
RAINBOW (Wilke 2014, Wilke 2014b)	9,63 (8,5; 10,8)	330	7,36 (6,3; 8,4)	335	0,807 (0,678; 0,962)	TAK p=0,0169
OS – wynik niestratyfikowany						
RAINBOW (Wilke 2014, Wilke 2014b)	9,63 (8,5; 10,8)	330	7,36 (6,3; 8,4)	335	0,822 (b/d)	TAK p=0,0258
OS – wynik stratyfikowany* przy zastosowaniu modelu regresji Coxa						
RAINBOW (Wilke 2014)	9,63 (8,48; 10,81)	330	7,36 (6,31; 8,38)	335	0,745 (0,626; 0,888)	TAK p=0,0010
GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – krytyczna						

*wynik dostosowany według niezależnych czynników odpowiadających za dłuższy czas przeżycia całkowitego: pochodzenie z regionu 3 (Japonia, Korea Płd., Hong Kong, Singapur i Tajwan), stan sprawności w skali ECOG=0, utrata masy ciała <10%, maksymalnie 2 zmiany przerzutowe, brak wodobrzusza, dobrze lub umiarkowanie zróżnicowany guz oraz przeżyta gastrektomia

Prawdopodobieństwo 6- a także 12-miesięcznego przeżycia całkowitego było wyższe w grupie RAM + PAK w porównaniu do grupy PAK, co świadczy o utrzymującym się w czasie korzystnym działaniu RAM + PAK.

Szczegółowe dane zostały zaprezentowane w poniższej tabeli.

Tabela 30.
Prawdopodobieństwo przeżycia całkowitego

Badanie (publikacja)	Okres obserwacji [mies.]	Podgrupa	RAM + PAK		PAK		Różnica % (95% CI)
			% (95% CI)	N	% (95% CI)	N	
Prawdopodobieństwo przeżycia całkowitego							
RAINBOW (Wilke 2014)	6	Ogółem	72 (66; 76)	330	57 (51; 62)	335	15 (b/d)
	12	Ogółem	40 (35; 45)	330	30 (25; 35)	335	10 (b/d)
GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – krytyczna							

³⁹ istotność statystyczna

6.10.1.2. Jakość życia

6.10.1.2.1 EORTC QLQ-C30

Poniższa tabela przedstawia odsetki chorych, którzy wypełnili kwestionariusz EORTC QLQ-C30 w poszczególnych punktach czasowych.

Tabela 31.
Odsetek chorych, którzy wypełnili kwestionariusz EORTC QLQ-C30

Badanie (publikacja)	Okres obserwacji [tyg.]	RAM + PAK		PAK	
		n (%)	N	n (%)	N
Odsetek chorych, którzy wypełnili kwestionariusz EORTC QLQ-C30					
RAINBOW (Wilke 2014)	Początek leczenia	322 (97,6)	330	328 (97,9)	335
	Początek leczenia i kolejny pomiar	287 (87,0)	330	273 (81,5)	335
	Koniec leczenia	211 (63,9)	330	204 (60,9)	335
GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – krytyczna					

Ogólna ocena zdrowia za pomocą kwestionariusza EORTC QLQ-C30 była porównywalna w grupach RAM + PAK oraz PAK, zarówno przed rozpoczęciem udziału w badaniu, jak i po zakończeniu leczenia. Wartości końcowe były niższe niż wartości początkowe w obu grupach, co świadczy o tym, że ogólna ocena zdrowia pogorszyła się w trakcie trwania badania.

Wyniki zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 32.
Ogólna ocena zdrowia za pomocą kwestionariusza EORTC QLQ-C30

Badanie (publikacja)	RAM + PAK		PAK	
	Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N
Ogólna ocena zdrowia za pomocą kwestionariusza EORTC QLQ-C30 – wartość początkowa				
RAINBOW (Wilke 2014)	61,5 (22,0)	330	58,0 (22,0)	335
Ogólna ocena zdrowia za pomocą kwestionariusza EORTC QLQ-C30 – wartość końcowa				
RAINBOW (Wilke 2014)	49,0 (23,0)	330	48,3 (23,9)	335
GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – krytyczna				

6.10.1.2.2 EQ-5D

W badaniu RAINBOW oceniano jakość życia także za pomocą kwestionariusza EQ-5D. W poniższej tabeli przedstawiono odsetki chorych, którzy wypełnili ten kwestionariusz.

Tabela 33.
Odsetek chorych, którzy wypełnili kwestionariusz EQ-5D

Badanie (publikacja)	Okres obserwacji [tyg.]	RAM + PAK		PAK	
		n (%)	N	n (%)	N
Odsetek chorych, którzy wypełnili kwestionariusz EQ-5D					
RAINBOW (Wilke 2014)	Początek leczenia	323 (97,9)	330	328 (97,9)	335
	Początek leczenia i kolejny pomiar	287 (87,0)	330	274 (81,8)	335
	Koniec leczenia	211 (63,9)	330	206 (61,5)	335
GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – krytyczna					

Wyniki początkowe, kolejny pomiar i wyniki końcowe były porównywalne pomiędzy grupą badaną i kontrolną. W obu jakość życia pogorszyła się w trakcie trwania leczenia.

Szczegółowe dane zaprezentowano w tabeli poniżej.

Tabela 34.
Ocena jakości życia za pomocą kwestionariusza EQ-5D

Badanie (publikacja)	RAM + PAK		PAK	
	Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N
Ogólna ocena zdrowia za pomocą kwestionariusza EQ-5D – wartość początkowa				
RAINBOW (Wilke 2014)	0,75 (0,22)	330	0,75 (0,24)	335
Ogólna ocena zdrowia za pomocą kwestionariusza EQ-5D – wartość końcowa				
RAINBOW (Wilke 2014)	0,61 (0,32)	330	0,60 (0,35)	335
GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – krytyczna				

6.10.1.3. Progresja choroby

6.10.1.3.1 Czas przeżycia wolny od progresji choroby (PFS)

Dla czasu przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS) podano parametr HR – wynik stratyfikowany. Świadczy on o istotnej statystycznie przewadze RAM + PAK. Podobnie wynik stratyfikowany względem płci, utraty masy ciała, liczby zmian przerzutowych i obecności

przerzutów do wątroby oznacza istotnie niższe ryzyko wystąpienia progresji choroby lub zgonu w grupie badanej.

Szczegółowe dane zaprezentowano w poniższej tabeli.

Tabela 35.
Czas przeżycia wolny od progresji choroby (PFS)

Badanie (publikacja)	RAM + PAK		PAK		HR (95% CI)	IS
	Mediana (95% CI) [mies.]	N	Mediana (95% CI) [mies.]	N		
PFS – wynik stratyfikowany						
RAINBOW (Wilke 2014, Wilke 2014c)	4,40 (4,2; 5,3)	330	2,86 (2,8; 3,0)	335	0,635 (0,536; 0,752)	TAK p<0,0001
PFS – wynik stratyfikowany* przy zastosowaniu modelu regresji Coxa						
RAINBOW (Wilke 2014)	4,40 (4,2; 5,3)	330	2,86 (2,8; 3,0)	335	0,599 (0,506; 0,708)	TAK p<0,0001
GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – wysoka						

* wynik dostosowany do następujących czynników: płeć, utrata masy ciała, liczba zmian przerzutowych, obecność przerzutów do wątroby

Analizowano także prawdopodobieństwo 6- i 9-miesięcznego przeżycia wolnego od progresji choroby lub zgonu. W obydwu punktach czasowych prawdopodobieństwo to było wyższe w grupie RAM + PAK niż w grupie PAK. Różnice między analizowanymi grupami (RAM + PAK vs PAK) są zauważalne już po 6 miesiącach terapii i utrzymują się po 12 miesiącach.

Wyniki zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 36.
Prawdopodobieństwo przeżycia wolnego od progresji choroby lub zgonu

Badanie (publikacja)	Okres obserwacji [mies.]	RAM + PAK		PAK		Różnica % (95% CI)
		% (95% CI)	N	% (95% CI)	N	
Prawdopodobieństwo przeżycia wolnego od progresji choroby lub zgonu						
RAINBOW (Wilke 2014)	6	36 (31; 41)	330	17 (13; 22)	335	19 (b/d)
	9	22 (17; 27)	330	10 (7; 14)	335	12 (b/d)
GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – wysoka						

6.10.1.3.2 Czas do progresji choroby

Czas do progresji choroby był istotnie statystycznie dłuższy w grupie RAM + PAK w porównaniu do grupy PAK.

Poniżej zaprezentowano szczegółowe wyniki.

Tabela 37.
Czas do progresji choroby

Badanie (publikacja)	RAM + PAK		PAK		HR (95% CI)	IS
	Mediana (95% CI) [mies.]	N	Mediana (95% CI) [mies.]	N		
Czas do progresji choroby						
<i>RAINBOW (Wilke 2014c)</i>	5,5 (b/d)	330	3,0 (b/d)	335	b/d	TAK p<0,0001
GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – wysoka						

6.10.1.4. Odpowiedź na leczenie

6.10.1.4.1 Odpowiedź na leczenie

Kontrolę choroby (odpowiedź całkowita, częściowa lub stabilizacja choroby) obserwowano istotnie statystycznie częściej u chorych leczonych RAM + PAK, w porównaniu z chorymi leczonymi PAK.

Podobnie odpowiedź obiektywna (odpowiedź całkowita lub częściowa) występowała istotnie statystycznie częściej w grupie badanej ogółem.

Odpowiedź całkowita wystąpiła u jedynie 2 chorych z grupy RAM + PAK i 1 chorego z grupy PAK. Odpowiedź częściową odnotowywano częściej w grupie RAM + PAK, a stabilizację choroby w zbliżonych odsetkach chorych. Progresja choroby występowała natomiast częściej w grupie PAK.

Dane przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 38.
Odpowiedź na leczenie

Badanie (publikacja)	RAM + PAK		PAK		OR (95% CI)	IS
	n (%)	N	n (%)	N		
Kontrola choroby						
<i>RAINBOW (Wilke 2014)</i>	264 (80,0)	330	213 (64,0)	335	b/d	TAK p<0,0001
Odpowiedź obiektywna						
<i>RAINBOW (Muro 2015)</i>	92 (27,9)	330	54 (16,1)	335	2,14 (1,45; 3,16)	TAK p=0,0001

Badanie (publikacja)	RAM + PAK		PAK		OR (95% CI)	IS
	n (%)	N	n (%)	N		
Odpowiedź całkowita						
RAINBOW (Wilke 2014)	2 (0,6)	330	1 (0,3)	335	b/d	b/d
Odpowiedź częściowa						
RAINBOW (Wilke 2014)	90 (27,3)	330	53 (15,8)	335	b/d	b/d
Stabilizacja choroby						
RAINBOW (Wilke 2014)	172 (52,1)	330	159 (47,5)	335	b/d	b/d
Progresja choroby						
RAINBOW (Wilke 2014)	43 (13,0)	330	83 (24,8)	335	b/d	b/d
Brak oceny						
RAINBOW (Wilke 2014)	23 (7,0)	330	39 (11,6)	335	b/d	b/d
GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – wysoka						

6.10.1.4.2 Czas trwania odpowiedzi na leczenie

Mediana czasu trwania odpowiedzi na leczenie była dłuższa w grupie RAM + PAK niż w grupie PAK.

Dane zaprezentowano w poniższej tabeli.

Tabela 39.
Czas trwania odpowiedzi na leczenie

Badanie (publikacja)	RAM + PAK		PAK	
	Mediana (IQR) [mies.]	N	Mediana (IQR) [mies.]	N
Czas trwania odpowiedzi na leczenie				
RAINBOW (Wilke 2014)	4,4 (2,8; 7,5)	330	2,8 (1,4; 4,4)	335
GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – wysoka				

6.10.1.5. Systemowa terapia przeciwnowotworowa po zakończeniu leczenia badaną interwencją

W poniższej tabeli przedstawiono terapie, jakie chorzy przyjmowali po zakończeniu udziału w badaniu. Ogółem terapię podjęło 47,9% chorych w grupie RAM + PAK i 46,0% w grupie PAK. W tym terapię biologiczną podjęło 7,0% i 5,4% chorych.

W poniższej tabeli przedstawiono szczegółowe dane odnośnie terapii po zakończeniu udziału w badaniu. Chorzy mogli być przypisani do więcej niż jednej kategorii.

Tabela 40.
Systemowa terapia przeciwnowotworowa po zakończeniu leczenia badaną interwencją

Badanie (publikacja)	RAM + PAK		PAK	
	n (%)	N	n (%)	N
Ogółem				
RAINBOW (Wilke 2014)	158 (47,9)	330	154 (46,0)	335
Chemioterapia				
RAINBOW (Wilke 2014)	158 (47,9)	330	152 (45,4)	335
Irynotekan				
RAINBOW (Wilke 2014)	124 (37,6)	330	117 (34,9)	335
Fluorouracyl				
RAINBOW (Wilke 2014)	83 (25,2)	330	74 (22,1)	335
Antracykliny, środki antyneoplastyczne, analogi kwasu foliowego, analogi iperytu azotowego, leki niesteroidowe, antybiotyki cytotoksyczne, pochodne platyny, pochodne podofilotoksyny, analogi pirymidyny lub taksany				
RAINBOW (Wilke 2014)	125 (37,9)	330	113 (33,7)	335
Terapie biologiczne				
RAINBOW (Wilke 2014)	23 (7,0)	330	18 (5,4)	335
Inna chemioterapia lub leki biologiczne				
RAINBOW (Wilke 2014)	1 (0,3)	330	7 (2,1)	335
GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – wysoka				

6.10.2. Zgony

Podczas całego okresu trwania badania zgony wystąpiły u 77,6% chorych z grupy RAM + PAK i takiego samego odsetka chorych z grupy PAK.

Szczegółowe dane zawarte zostały w poniższej tabeli.

Tabela 41.
Zgony

Badanie (publikacja)	RAM + PAK		PAK	
	n (%)	N	n (%)	N
Zgony				
RAINBOW (Wilke 2014)	256 (77,6)	330	260 (77,6)	335
GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – krytyczna				

Zgony oceniane były także w odniesieniu do populacji, dla której oceniano bezpieczeństwo.

Szczegóły podano w poniższej tabeli.

Tabela 42.
Zgony (populacja do analizy bezpieczeństwa)

Badanie (publikacja)	RAM + PAK		PAK	
	n (%)	N	n (%)	N
Zdarzenia niepożądane prowadzące do zgonu spowodowane dowolnym ze stosowanych leków*				
RAINBOW (Wilke 2014)	6 (1,8)	327	5 (1,5)	329
GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – krytyczna				

* RAM + PAK: wstrząs septyczny, zespół złego wchłaniania, krwotok w obrębie przewodu pokarmowego, zgon z nieznanego przyczyny, zatorowość płucna, posocznica; PAK: 1: ostra niewydolność nerek, 2: niewydolność serca, 3: gorączka neutropeniczna, wstrząs septyczny, zatorowość płucna, 4: zatorowość płucna, 5: krwotok śródmózgowy

6.10.3. Ocena bezpieczeństwa

Profil bezpieczeństwa RAM + PAK został oceniony w porównaniu do PAK na podstawie badania *RAINBOW*, względem następujących kategorii punktów końcowych:

- ⊕ ciężkie zdarzenia niepożądane raportowane w czasie leczenia;
- ⊕ zdarzenia/działania niepożądane raportowane w czasie leczenia;
- ⊕ zdarzenia niepożądane szczególnego zainteresowania;
- ⊕ immunogenność;
- ⊕ przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych.

W poniższej tabeli przedstawiono okres leczenia w grupach RAM + PAK i PAK. Chorzy otrzymywali leczenie m.in. do progresji choroby, zgonu, nieakceptowalnej toksyczności lub wycofania zgody na udział w badaniu.

Ocenę bezpieczeństwa prowadzono dla przedstawionego w poniższej tabeli okresu leczenia, przedłużonego o 30 dni.

Tabela 43
Ekspozycja na lek w badaniu *RAINBOW*

Badanie (publikacja)	Parametr	RAM + PAK (N=327)	PAK (N=329)
<i>RAINBOW (Wilke 2014)</i>	Czas trwania leczenia [tyg.]		
	Mediana	18,0	12,0

Poniższa tabela prezentuje dane odnośnie liczebności populacji branej pod uwagę w analizie bezpieczeństwa. Nie uwzględniano w niej chorych, którzy nie stosowali badanych interwencji.

Tabela 44.
Liczebność populacji, w której oceniano bezpieczeństwo w badaniu *RAINBOW*

Badanie	Interwencja	Liczba chorych
---------	-------------	----------------

(publikacja)		Chorzy poddani randomizacji (n)	Chorzy, którzy nie stosowali interwencji, n (%)	Chorzy poddani analizie profilu bezpieczeństwa, n (%)
RAINBOW (Wilke 2014)	RAM + PAK	330	4 (1,2)	327 (99,1)
	PAK	335	5 (1,5)	329 (98,2)

W ocenie profilu bezpieczeństwa w badaniu RAINBOW nie podano żadnych parametrów względnych.

Autorzy badania przedstawili zdarzenia niepożądane raportowane w czasie leczenia, które przedstawiono w podziale na stopnie nasilenia. Wymieniono zdarzenia niepożądane 1. i 2. stopnia nasilenia, które wystąpiły u co najmniej 10% chorych oraz wszystkie zdarzenia co najmniej 3. stopnia nasilenia. W niniejszej analizie dane przedstawiono w podziale na zdarzenia niepożądane ogółem oraz 3. lub wyższego stopnia nasilenia.

6.10.3.1. Ciężkie zdarzenia niepożądane raportowane w czasie leczenia (ang. *serious treatment-emergent adverse events*)

Ciężkie zdarzenia niepożądane wystąpiły u 46,8% chorych z grupy RAM + PAK oraz u 42,2% chorych z grupy PAK.

Szczegóły przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 45.
Ciężkie zdarzenia niepożądane raportowane w czasie leczenia

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Stopień	RAM + PAK		PAK	
			n (%)	N	n (%)	N
RAINBOW (Wilke 2014)	Ciężkie zdarzenia niepożądane raportowane w czasie leczenia	Ogółem	153 (46,8)	327	139 (42,2)	329

GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – krytyczna

6.10.3.2. Zdarzenia/działania niepożądane raportowane w czasie leczenia (ang. *treatment-emergent adverse events*)

Prawie wszyscy chorzy z badania RAINBOW doświadczyli co najmniej jednego zdarzenia niepożądanego raportowanego w czasie leczenia (TEAE). U 81,7% chorych z grupy RAM + PAK oraz u 62,6% chorych z grupy PAK były to zdarzenia co najmniej 3. stopnia nasilenia.

TEAE prowadzące do zgonu wystąpiły w grupie RAM + PAK i w grupie PAK z częstością odpowiednio 11,9% i 15,5%.

Wyniki zaprezentowano w poniższej tabeli.

Tabela 46.

Zdarzenia niepożądane raportowane w czasie leczenia ogółem (ang. *treatment-emergent adverse events*)

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	RAM + PAK		PAK	
		n (%)	N	n (%)	N
RAINBOW (Wilke 2014)	≥1 TEAE	324 (99,1)	327	322 (97,9)	329
	≥1 TEAE ≥3. stopnia nasilenia	267 (81,7)	327	206 (62,6)	329
RAINBOW (Wilke 2014)	TEAE prowadzące do zgonu	39 (11,9)	327	51 (15,5)	329

GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – krytyczna

6.10.3.2.1 Zakażenia i zarażenia pasożytnicze

Zakażenia i zarażenia pasożytnicze raportowano z niewielką częstością w obu grupach (maksymalnie 3,1% chorych). U 2 chorych z grupy RAM + PAK wystąpiła posocznica 5. stopnia nasilenia (prowadząca do zgonu). Ponadto, u 3 chorych z grupy badanej i u 1 chorego z grupy kontrolnej wystąpił wstrząs septyczny 5. stopnia nasilenia.

Wyniki przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 47.

Zakażenia i zarażenia pasożytnicze raportowane w czasie leczenia

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Stopień	RAM + PAK		PAK	
			n (%)	N	n (%)	N
RAINBOW (Wilke 2014)	Bakteryjne zakażenie dróg moczowych	Ogółem	1 (0,3)	327	0 (0,0)	329
		≥3	1 (0,3)	327	0 (0,0)	329
	Bakteryjne zapalenie otrzewnej	Ogółem	3 (0,9)	327	2 (0,6)	329
		≥3	3 (0,9)	327	2 (0,6)	329
	Odoskrzelowe zapalenie płuc	Ogółem	2 (0,6)	327	3 (0,9)	329
		≥3	1 (0,3)	327	0 (0,0)	329
	Paradontoza	Ogółem	2 (0,6)	327	0 (0,0)	329
		≥3	1 (0,3)	327	0 (0,0)	329
	Płatowe zapalenie płuc	Ogółem	1 (0,3)	327	1 (0,3)	329

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Stopień	RAM + PAK		PAK	
			n (%)	N	n (%)	N
		≥3	1 (0,3)	327	1 (0,3)	329
	Posocznica	Ogółem	5 (1,5)*	327	2 (0,6)	329
		≥3	5 (1,5)*	327	2 (0,6)	329
	Posocznica gronkowcowa	Ogółem	1 (0,3)	327	0 (0,0)	329
		≥3	1 (0,3)	327	0 (0,0)	329
	Posocznica płucna	Ogółem	0 (0,0)	327	1 (0,3)	329
		≥3	0 (0,0)	327	1 (0,3)	329
	Półpasiec	Ogółem	2 (0,6)	327	3 (0,9)	329
		≥3	0 (0,0)	327	1 (0,3)	329
	Wstrząs septyczny	Ogółem	3 (0,9)**	327	1 (0,3)**	329
		≥3	3 (0,9)**	327	1 (0,3)**	329
	Zakażenie	Ogółem	3 (0,9)	327	2 (0,6)	329
		≥3	2 (0,6)	327	0 (0,0)	329
	Zakażenie gronkowcowe	Ogółem	2 (0,6)	327	2 (0,6)	329
		≥3	0 (0,0)	327	1 (0,3)	329
	Zakażenie miejscowe	Ogółem	1 (0,3)	327	0 (0,0)	329
		≥3	1 (0,3)	327	0 (0,0)	329
	Zakażenie płuc	Ogółem	6 (1,8)	327	1 (0,3)	329
		≥3	2 (0,6)	327	0 (0,0)	329
	Zakażenie rany	Ogółem	2 (0,6)	327	1 (0,3)	329
		≥3	1 (0,3)	327	0 (0,0)	329
	Zakażenie w miejscu cewnikowania	Ogółem	0 (0,0)	327	1 (0,3)	329
		≥3	0 (0,0)	327	1 (0,3)	329
	Zakażenie związane z urządzeniem	Ogółem	5 (1,5)	327	7 (2,1)	329
		≥3	2 (0,6)	327	4 (1,2)	329
	Zapalenie płuc	Ogółem	10 (3,1)	327	7 (2,1)	329
		≥3	5 (1,5)	327	5 (1,5)	329
	Zapalenie spojówek	Ogółem	4 (1,2)	327	3 (0,9)	329
		≥3	1 (0,3)	327	0 (0,0)	329
	Zapalenie tkanki łącznej	Ogółem	0 (0,0)	327	1 (0,3)	329
		≥3	0 (0,0)	327	1 (0,3)	329

GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – krytyczna

* 2 zdarzenia 5. stopnia nasilenia (śmiertelne)

** zdarzenia 5. stopnia nasilenia (śmiertelne)

6.10.3.2.2 Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)

Najczęściej raportowanym zdarzeniem z kategorii nowotworów łagodnych, złośliwych i nieokreślonych była progresja nowotworu złośliwego. Wystąpiła ona u 52 (15,9%) chorych z grupy RAM + PAK oraz 60 (18,2%) chorych z grupy PAK, przy czym odpowiednio 27 i 34 zdarzenia miały 5. stopień nasilenia (prowadzące do zgonu).

Pozostałe zdarzenia z tej kategorii, w tym przerzuty do opon mózgowych, ośrodkowego układu nerwowego oraz do wątroby występowały u maksymalnie 2,1% chorych z grupy.

Dane zamieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 48.
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy) raportowane w czasie leczenia

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Stopień	RAM + PAK		PAK	
			n (%)	N	n (%)	N
RAINBOW (Wilke 2014)	Ból spowodowany guzem	Ogółem	4 (1,2)	327	4 (1,2)	329
		≥3	0 (0,0)	327	1 (0,3)	329
	Ból spowodowany nowotworem złośliwym	Ogółem	7 (2,1)	327	7 (2,1)	329
		≥3	1 (0,3)	327	2 (0,6)	329
	Progresja nowotworu złośliwego	Ogółem	52 (15,9)*	327	60 (18,2)**	329
		≥3	47 (14,4)*	327	59 (17,9)**	329
	Przerzuty do opon mózgowych	Ogółem	1 (0,3)	327	2 (0,6)	329
		≥3	1 (0,3)	327	2 (0,6)	329
	Przerzuty do ośrodkowego układu nerwowego	Ogółem	0 (0,0)	327	1 (0,3)	329
		≥3	0 (0,0)	327	1 (0,3)	329
	Przerzuty do wątroby	Ogółem	0 (0,0)	327	1 (0,3)	329
		≥3	0 (0,0)	327	1 (0,3)	329
	Zfamanie patologiczne	Ogółem	0 (0,0)	327	1 (0,3)	329
		≥3	0 (0,0)	327	1 (0,3)	329
	Złośliwe wodobrzusze	Ogółem	0 (0,0)	327	2 (0,6)	329
		≥3	0 (0,0)	327	2 (0,6)	329
	Nowotworowy wysięk w jamie opłucnej	Ogółem	0 (0,0)	327	1 (0,3)	329
		≥3	0 (0,0)	327	1 (0,3)	329

GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – krytyczna

* 27 zdarzeń 5. stopnia nasilenia (śmiertelne)

** 34 zdarzenia 5. stopnia nasilenia (śmiertelne)

6.10.3.2.3 Zaburzenia krwi i układu chłonnego

U chorych w badaniu *RAINBOW* raportowano w czasie leczenia także zaburzenia krwi i układu chłonnego, w tym najczęściej leukopenię (33,9% chorych z grupy badanej i 21,0% chorych z grupy kontrolnej), neutropenię (odpowiednio 54,4% i 31,0%), niedokrwistość (34,9% i 36,2%) oraz trombocytopenię (13,1% i 6,1%). U jednego chorego z grupy PAK wystąpiła gorączka neutropeniczna 5. stopnia nasilenia (prowadząca do zgonu).

Szczegółowe dane przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 49.
Zaburzenia krwi i układu chłonnego raportowane w czasie leczenia

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Stopień	RAM + PAK		PAK	
			n (%)	N	n (%)	N
<i>RAINBOW</i> (Wilke 2014)	Gorączka neutropeniczna	Ogółem	10 (3,1)	327	8 (2,4)**	329
		≥3	10 (3,1)	327	8 (2,4)**	329
	Leukocytoza	Ogółem	9 (2,8)	327	6 (1,8)	329
		≥3	1 (0,3)	327	2 (0,6)	329
	Leukopenia*	Ogółem	111 (33,9)	327	69 (21,0)	329
		≥3	57 (17,4)	327	22 (6,7)	329
	Leukopenia	Ogółem	111 (33,9)	327	69 (21,0)	329
		≥3	57 (17,4)	327	22 (6,7)	329
	Limfopenia	Ogółem	5 (1,5)	327	5 (1,5)	329
		≥3	2 (0,6)	327	2 (0,6)	329
	Neutropenia*	Ogółem	178 (54,4)	327	102 (31,0)	329
		≥3	133 (40,7)	327	62 (18,8)	329
	Neutropenia	Ogółem	178 (54,4)	327	102 (31,0)	329
		≥3	133 (40,7)	327	62 (18,8)	329
	Niedokrwistość*	Ogółem	114 (34,9)	327	119 (36,2)	329
		≥3	30 (9,2)	327	34 (10,3)	329
	Niedokrwistość	Ogółem	111 (33,9)	327	117 (35,6)	329
		≥3	30 (9,2)	327	34 (10,3)	329
Niedokrwistość aplastyczna	Ogółem	1 (0,3)	327	0 (0,0)	329	
	≥3	1 (0,3)	327	0 (0,0)	329	
Posocznica neutropeniczna	Ogółem	0 (0,0)	327	1 (0,3)	329	
	≥3	0 (0,0)	327	1 (0,3)	329	
Trombocytopenia*	Ogółem	43 (13,1)	327	20 (6,1)	329	

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Stopień	RAM + PAK		PAK	
			n (%)	N	n (%)	N
	Trombocytopenia	≥3	5 (1,5)	327	6 (1,8)	329
		Ogółem	43 (13,1)	327	20 (6,1)	329
	Zespół rozsianego wykrzepiania wewnątrznaczyniowego	≥3	5 (1,5)	327	6 (1,8)	329
		Ogółem	2 (0,6)	327	1 (0,3)	329
	Żółtaczką	≥3	2 (0,6)	327	1 (0,3)	329
		Ogółem	3 (0,9)	327	3 (0,9)	329
GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – krytyczna						

* termin zbiorczy zgodny z klasyfikacją MedDRA

** 1 zdarzenie 5. stopnia nasilenia (śmiertelne)

6.10.3.2.4 Zaburzenia układu immunologicznego

Jedynym zdarzeniem niepożądanym raportowanym w czasie leczenia z kategorii zaburzeń układu immunologicznego była nadwrażliwość na lek, która wystąpiła u 1,2% chorych z grupy RAM + PAK i u 0,9% chorych z grupy PAK. Dane przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 50.

Zaburzenia układu immunologicznego raportowane w czasie leczenia

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Stopień	RAM + PAK		PAK	
			n (%)	N	n (%)	N
RAINBOW (Wilke 2014)	Nadwrażliwość na lek	Ogółem	4 (1,2)	327	3 (0,9)	329
		≥3	1 (0,3)	327	0 (0,0)	329
GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – krytyczna						

6.10.3.2.5 Zaburzenia endokrynologiczne

U jednego chorego z grupy PAK raportowano moczówkę prostą, natomiast u jednego chorego z grupy RAM + PAK nieprawidłowe wydzielanie hormonu antydiuretycznego. Szczegółowe dane zestawiono poniżej w tabeli.

Tabela 51.
Zaburzenia endokrynologiczne raportowane w czasie leczenia

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Stopień	RAM + PAK		PAK	
			n (%)	N	n (%)	N
RAINBOW (Wilke 2014)	Moczówka prosta	Ogółem	0 (0,0)	327	1 (0,3)	329
		≥3	0 (0,0)	327	1 (0,3)	329
	Nieprawidłowe wydzielanie hormonu antydiuretycznego	Ogółem	1 (0,3)	327	0 (0,0)	329
		≥3	1 (0,3)	327	0 (0,0)	329

GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – krytyczna

6.10.3.2.6 Zaburzenia metabolizmu i odżywiania

Spośród zaburzeń metabolizmu i odżywiania raportowanych w czasie leczenia, najczęściej obserwowane były: zmniejszenie łaknienia (40,1% chorych z grupy badanej i 31,9% chorych z grupy kontrolnej) oraz obrzęk obwodowy (odpowiednio 25,1% i 13,7% chorych). Wystąpiły łącznie 2 zdarzenia niepożądane 5. stopnia nasilenia (oba w grupie RAM + PAK) – odwodnienie i zespół złego wchłaniania.

Szczegółowe wyniki zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 52.
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania raportowane w czasie leczenia

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Stopień	RAM + PAK		PAK	
			n (%)	N	n (%)	N
RAINBOW (Wilke 2014)	Afagia	Ogółem	1 (0,3)	327	0 (0,0)	329
		≥3	1 (0,3)	327	0 (0,0)	329
	Cukrzyca	Ogółem	1 (0,3)	327	0 (0,0)	329
		≥3	1 (0,3)	327	0 (0,0)	329
	Hiperglikemia	Ogółem	8 (2,4)	327	10 (3,0)	329
		≥3	3 (0,9)	327	5 (1,5)	329
	Hiperkalcemia	Ogółem	2 (0,6)	327	2 (0,6)	329
		≥3	1 (0,3)	327	0 (0,0)	329
	Hiperkaliemia	Ogółem	10 (3,1)	327	11 (3,3)	329
		≥3	5 (1,5)	327	2 (0,6)	329
	Hiperurykemia	Ogółem	5 (1,5)	327	5 (1,5)	329
		≥3	1 (0,3)	327	0 (0,0)	329
	Hipofagia	Ogółem	1 (0,3)	327	2 (0,6)	329

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Stopień	RAM + PAK		PAK	
			n (%)	N	n (%)	N
		≥3	1 (0,3)	327	1 (0,3)	329
	Hipofosfatemia	Ogółem	8 (2,4)	327	7 (2,1)	329
		≥3	4 (1,2)	327	4 (1,2)	329
	Hipoglikemia	Ogółem	4 (1,2)	327	2 (0,6)	329
		≥3	0 (0,0)	327	1 (0,3)	329
	Hipokalcemia	Ogółem	11 (3,4)	327	5 (1,5)	329
		≥3	0 (0,0)	327	1 (0,3)	329
	Hipokaliemia	Ogółem	14 (4,3)	327	15 (4,6)	329
		≥3	6 (1,8)	327	5 (1,5)	329
	Hipomagnezemia	Ogółem	10 (3,1)	327	6 (1,8)	329
		≥3	1 (0,3)	327	0 (0,0)	329
	Hiponatremia	Ogółem	19 (5,8)	327	9 (2,7)	329
		≥3	11 (3,4)	327	4 (1,2)	329
	Niedożywienie	Ogółem	1 (0,3)	327	1 (0,3)	329
		≥3	1 (0,3)	327	1 (0,3)	329
	Obrzęk obwodowy	Ogółem	82 (25,1)	327	45 (13,7)	329
		≥3	5 (1,5)	327	2 (0,6)	329
	Obrzęk uogólniony	Ogółem	0 (0,0)	327	1 (0,3)	329
		≥3	0 (0,0)	327	1 (0,3)	329
	Odwodnienie	Ogółem	15 (4,6)*	327	13 (4,0)	329
		≥3	9 (2,8)*	327	8 (2,4)	329
	Zespół złego wchłaniania	Ogółem	1 (0,3)*	327	0 (0,0)	329
		≥3	1 (0,3)*	327	0 (0,0)	329
	Zmniejszenie łaknienia	Ogółem	131 (40,1)	327	105 (31,9)	329
		≥3	10 (3,1)	327	13 (4,0)	329

GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – krytyczna

* 1 zdarzenie 5. stopnia nasilenia (śmiertelne)

6.10.3.2.7 Zaburzenia psychiczne

Zaburzenia psychiczne (akatyzię, depresję i zaburzenia funkcji poznawczych) raportowano z porównywalną niewielką częstością w obu grupach chorych.

Dane zaprezentowano w poniższej tabeli.

Tabela 53.
Zaburzenia psychiczne raportowane w czasie leczenia

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Stopień	RAM + PAK		PAK	
			n (%)	N	n (%)	N
RAINBOW (Wilke 2014)	Aktyzja	Ogółem	0 (0,0)	327	1 (0,3)	329
		≥3	0 (0,0)	327	1 (0,3)	329
	Depresja	Ogółem	8 (2,4)	327	7 (2,1)	329
		≥3	1 (0,3)	327	0 (0,0)	329
	Zaburzenia funkcji poznawczych	Ogółem	1 (0,3)	327	0 (0,0)	329
		≥3	1 (0,3)	327	0 (0,0)	329

GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – krytyczna

6.10.3.2.8 Zaburzenia układu nerwowego

Najczęściej raportowane zaburzenia układu nerwowego to neuropatia (45,9% w grupie RAM + PAK i 36,2% w grupie PAK, w tym: obwodowa neuropatia czuciowa u odpowiednio 17,4% i 10,9% chorych, a neuropatia obwodowa u odpowiednio 14,4% i 9,1% chorych), ból głowy (odpowiednio 9,8% i 6,7%), parestezje (7,3% i 7,6%) oraz zawroty głowy (5,8% i 4,0%). Jedno zdarzenie w grupie PAK (krwotok śródmózgowy) miało 5. stopień nasilenia.

Dane odnośnie tych i pozostałych zaburzeń układu nerwowego zaprezentowano poniżej w tabeli.

Tabela 54.
Zaburzenia układu nerwowego raportowane w czasie leczenia

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Stopień	RAM + PAK		PAK	
			n (%)	N	n (%)	N
RAINBOW (Wilke 2014)	Ból głowy	Ogółem	32 (9,8)	327	22 (6,7)	329
		≥3	0 (0,0)	327	1 (0,3)	329
	Drgawki	Ogółem	1 (0,3)	327	2 (0,6)	329
		≥3	1 (0,3)	327	1 (0,3)	329
	Drżenie	Ogółem	2 (0,6)	327	2 (0,6)	329
		≥3	1 (0,3)	327	0 (0,0)	329
	Epizod naczyniowo-mózgowy	Ogółem	1 (0,3)	327	0 (0,0)	329
		≥3	1 (0,3)	327	0 (0,0)	329
	Kompresja rdzenia kręgowego	Ogółem	0 (0,0)	327	1 (0,3)	329
		≥3	0 (0,0)	327	1 (0,3)	329

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Stopień	RAM + PAK		PAK	
			n (%)	N	n (%)	N
Krwotok śródmózgowy	Ogółem		0 (0,0)	327	1 (0,3)**	329
	≥3		0 (0,0)	327	1 (0,3)**	329
Neuralgia	Ogółem		3 (0,9)	327	1 (0,3)	329
	≥3		1 (0,3)	327	0 (0,0)	329
Neuropatia*	Ogółem		150 (45,9)	327	119 (36,2)	329
	≥3		27 (8,3)	327	15 (4,6)	329
Neuropatia obwodowa	Ogółem		47 (14,4)	327	30 (9,1)	329
	≥3		10 (3,1)	327	7 (2,1)	329
Niedoczulica	Ogółem		10 (3,1)	327	8 (2,4)	329
	≥3		1 (0,3)	327	0 (0,0)	329
Obniżony poziom świadomości	Ogółem		2 (0,6)	327	0 (0,0)	329
	≥3		1 (0,3)	327	0 (0,0)	329
Obwodowa neuropatia czuciowa	Ogółem		57 (17,4)	327	36 (10,9)	329
	≥3		6 (1,8)	327	3 (0,9)	329
Obwodowa neuropatia ruchowa	Ogółem		2 (0,6)	327	0 (0,0)	329
	≥3		1 (0,3)	327	0 (0,0)	329
Osłabienie mięśni	Ogółem		5 (1,5)	327	5 (1,5)	329
	≥3		1 (0,3)	327	3 (0,9)	329
Parestezje	Ogółem		24 (7,3)	327	25 (7,6)	329
	≥3		6 (1,8)	327	1 (0,3)	329
Polineuropatia	Ogółem		18 (5,5)	327	22 (6,7)	329
	≥3		4 (1,2)	327	4 (1,2)	329
Przerzutowy rak mózgu	Ogółem		1 (0,3)	327	0 (0,0)	329
	≥3		1 (0,3)	327	0 (0,0)	329
Śpiączka	Ogółem		1 (0,3)	327	0 (0,0)	329
	≥3		1 (0,3)	327	0 (0,0)	329
Udar niedokrwienny	Ogółem		1 (0,3)	327	0 (0,0)	329
	≥3		1 (0,3)	327	0 (0,0)	329
Wodogłowie	Ogółem		0 (0,0)	327	1 (0,3)	329
	≥3		0 (0,0)	327	1 (0,3)	329
Wzrost ciśnienia śródczaszkowego	Ogółem		0 (0,0)	327	1 (0,3)**	329
	≥3		0 (0,0)	327	1 (0,3)**	329
Zawroty głowy (ang. dizziness)	Ogółem		19 (5,8)	327	13 (4,0)	329
	≥3		1 (0,3)	327	0 (0,0)	329

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Stopień	RAM + PAK		PAK	
			n (%)	N	n (%)	N
	Zmniejszona ruchliwość	Ogółem	0 (0,0)	327	1 (0,3)	329
		≥3	0 (0,0)	327	1 (0,3)	329
GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – krytyczna						

* termin zbiorczy zgodny z klasyfikacją MedDRA

** zdarzenie 5. stopnia nasilenia (śmiertelne)

6.10.3.2.9 Zaburzenia oka

U 3 chorych z grupy RAM + PAK oraz u 4 chorych z grupy PAK wystąpiło zwiększone łzawienie.

Szczegółowe dane przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 55.
Zaburzenia oka raportowane w czasie leczenia

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Stopień	RAM + PAK		PAK	
			n (%)	N	n (%)	N
RAINBOW (Wilke 2014)	Zwiększone łzawienie	Ogółem	3 (0,9)	327	4 (1,2)	329
		≥3	1 (0,3)	327	0 (0,0)	329
GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – krytyczna						

6.10.3.2.10 Zaburzenia ucha i błędnika

Zaburzenia słuchu obserwowano u 2 chorych z grupy badanej. Natomiast zawroty głowy raportowano u 3 chorych z tej grupy oraz u 5 chorych z grupy kontrolnej.

Wyniki przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 56.
Zaburzenia ucha i błędnika raportowane w czasie leczenia

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Stopień	RAM + PAK		PAK	
			n (%)	N	n (%)	N
RAINBOW (Wilke 2014)	Zaburzenia słuchu	Ogółem	2 (0,6)	327	0 (0,0)	329
		≥3	1 (0,3)	327	0 (0,0)	329
	Zawroty głowy (ang. vertigo)	Ogółem	3 (0,9)	327	5 (1,5)	329
		≥3	0 (0,0)	327	1 (0,3)	329
GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – krytyczna						

6.10.3.2.11 Zaburzenia serca

Większość zaburzeń serca wystąpiło w badaniu *RAINBOW* u pojedynczych chorych, jedynie duszność odnotowano u większego odsetka chorych – 12,8% w grupie badanej i 9,4% w grupie kontrolnej. Należy także dodać, że u 2 chorych z grupy PAK zdarzenia niepożądane (u jednego chorego niewydolność serca i u jednego chorego zawał mięśnia sercowego) prowadziły do zgonu.

Szczegółowe dane znajdują się w poniższej tabeli.

Tabela 57.
Zaburzenia serca raportowane w czasie leczenia

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Stopień	RAM + PAK		PAK	
			n (%)	N	n (%)	N
<i>RAINBOW</i> (Wilke 2014)	Ból w klatce piersiowej	Ogółem	3 (0,9)	327	4 (1,2)	329
		≥3	2 (0,6)	327	0 (0,0)	329
	Dusznicza bolesna	Ogółem	1 (0,3)	327	1 (0,3)	329
		≥3	0 (0,0)	327	1 (0,3)	329
	Duszność	Ogółem	42 (12,8)	327	31 (9,4)	329
		≥3	8 (2,4)	327	2 (0,6)	329
	Kardiomiopatia stresowa	Ogółem	0 (0,0)	327	1 (0,3)	329
		≥3	0 (0,0)	327	1 (0,3)	329
	Migotanie przedsionków	Ogółem	4 (1,2)	327	2 (0,6)	329
		≥3	3 (0,9)	327	0 (0,0)	329
	Niewydolność serca	Ogółem	1 (0,3)	327	1 (0,3)*	329
		≥3	0 (0,0)	327	1 (0,3)*	329
	Ostry zespół wieńcowy	Ogółem	0 (0,0)	327	1 (0,3)	329
		≥3	0 (0,0)	327	1 (0,3)	329
	Skurcze dodatkowe	Ogółem	0 (0,0)	327	1 (0,3)	329
		≥3	0 (0,0)	327	1 (0,3)	329
	Zapalenie wsierdzia	Ogółem	1 (0,3)	327	1 (0,3)	329
		≥3	1 (0,3)	327	1 (0,3)	329
Zawał mięśnia sercowego	Ogółem	1 (0,3)	327	1 (0,3)*	329	
	≥3	1 (0,3)	327	1 (0,3)*	329	

GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – krytyczna

* zdarzenie 5. stopnia nasilenia (śmiertelne)

6.10.3.2.12 Zaburzenia naczyniowe

Krwawienie z nosa raportowano u 30,6% chorych z grupy RAM + PAK i u 7,0% chorych z grupy PAK. Nadciśnienie obserwowano zaś u odpowiednio 23,9% i 4,9% chorych. Pozostałe zaburzenia naczyniowe występowały z mniejszą częstością. U jednego chorego w grupie kontrolnej wystąpił wstrząs hipowolemiczny prowadzący do zgonu (5. stopnia nasilenia).

Dokładne wyniki umieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 58.
Zaburzenia naczyniowe raportowane w czasie leczenia

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Stopień	RAM + PAK		PAK	
			n (%)	N	n (%)	N
RAINBOW (Wilke 2014)	Krwawienie z nosa	Ogółem	100 (30,6)	327	23 (7,0)	329
		≥3	0 (0,0)	327	0 (0,0)	329
	Krwioplucie	Ogółem	7 (2,1)	327	3 (0,9)	329
		≥3	1 (0,3)	327	0 (0,0)	329
	Krwotok do jamy otrzewnowej	Ogółem	0 (0,0)	327	1 (0,3)	329
		≥3	0 (0,0)	327	1 (0,3)	329
	Nadciśnienie	Ogółem	78 (23,9)	327	16 (4,9)	329
		≥3	46 (14,1)	327	8 (2,4)	329
	Nadciśnienie skurczowe	Ogółem	1 (0,3)	327	0 (0,0)	329
		≥3	1 (0,3)	327	0 (0,0)	329
	Niedociśnienie	Ogółem	10 (3,1)	327	8 (2,4)	329
		≥3	4 (1,2)	327	2 (0,6)	329
	Omdlenie	Ogółem	3 (0,9)	327	2 (0,6)	329
		≥3	2 (0,6)	327	1 (0,3)	329
	Wstrząs hipowolemiczny	Ogółem	0 (0,0)	327	1 (0,3)*	329
		≥3	0 (0,0)	327	1 (0,3)*	329
	Zakrzepica żył głębokich	Ogółem	5 (1,5)	327	3 (0,9)	329
		≥3	3 (0,9)	327	1 (0,3)	329
	Zakrzepica żyły głównej	Ogółem	0 (0,0)	327	2 (0,6)	329
≥3		0 (0,0)	327	2 (0,6)	329	
Zakrzepica żyły wrotnej	Ogółem	2 (0,6)	327	0 (0,0)	329	
	≥3	2 (0,6)	327	0 (0,0)	329	
Zakrzep w obrębie przedsionka	Ogółem	0 (0,0)	327	1 (0,3)	329	

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Stopień	RAM + PAK		PAK	
			n (%)	N	n (%)	N
		≥3	0 (0,0)	327	1 (0,3)	329
GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – krytyczna						

* zdarzenie 5. stopnia nasilenia (śmiertelne)

6.10.3.2.13 Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia

Najczęściej obserwowanymi zaburzeniami układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia były kaszel (12,1% chorych przyjmujących RAM + PAK i 7,6% chorych leczonych PAK), dysfonia (odpowiednio 5,2% i 2,7%), wysięk w jamie opłucnej (odpowiednio 4,0% i 1,8%) oraz zakażenie górnych dróg oddechowych (odpowiednio 4,6% i 3,0%). Zdarzeniami niepożądanymi 5. stopnia nasilenia były: niewydolność oddechowa (1 chory z grupy RAM + PAK), zachłyśnięcie (1 chory z grupy PAK), zakażenie dolnych dróg oddechowych (1 chory z grupy PAK) oraz zatorowość płucna (1 chory z grupy RAM + PAK i 2 chorych z grupy PAK).

Szczegółowe dane zaprezentowano poniżej w tabeli.

Tabela 59.

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia raportowane w czasie leczenia

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Stopień	RAM + PAK		PAK	
			n (%)	N	n (%)	N
RAINBOW (Wilke 2014)	Dysfonia	Ogółem	17 (5,2)	327	9 (2,7)	329
		≥3	1 (0,3)	327	0 (0,0)	329
	Kaszel	Ogółem	40 (12,1)	327	25 (7,6)	329
		≥3	0 (0,0)	327	0 (0,0)	329
	Nacieki w płucach	Ogółem	1 (0,3)	327	0 (0,0)	329
		≥3	1 (0,3)	327	0 (0,0)	329
	Niedotlenienie	Ogółem	1 (0,3)	327	0 (0,0)	329
		≥3	1 (0,3)	327	0 (0,0)	329
	Niewydolność oddechowa	Ogółem	1 (0,3)*	327	1 (0,3)	329
		≥3	1 (0,3)*	327	1 (0,3)	329
	Odma opłucnowa	Ogółem	2 (0,6)	327	2 (0,6)	329
		≥3	0 (0,0)	327	1 (0,3)	329
	Śródmiąższowa choroba płuc	Ogółem	0 (0,0)	327	4 (1,2)	329
		≥3	0 (0,0)	327	2 (0,6)	329

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Stopień	RAM + PAK		PAK	
			n (%)	N	n (%)	N
	Śródmiąższowe zapalenie płuc	Ogółem	4 (1,2)	327	2 (0,6)	329
		≥3	1 (0,3)	327	0 (0,0)	329
	Wysięk w jamie opłucnej	Ogółem	13 (4,0)	327	6 (1,8)	329
		≥3	4 (1,2)	327	4 (1,2)	329
	Zachłyśnięcie	Ogółem	0 (0,0)	327	1 (0,3)*	329
		≥3	0 (0,0)	327	1 (0,3)*	329
	Zakażenie dolnych dróg oddechowych	Ogółem	2 (0,6)	327	1 (0,3)*	329
		≥3	0 (0,0)	327	1 (0,3)*	329
	Zakażenie górnych dróg oddechowych	Ogółem	15 (4,6)	327	10 (3,0)	329
		≥3	1 (0,3)	327	0 (0,0)	329
	Zatorowość płucna	Ogółem	1 (0,3)	327	0 (0,0)	329
		≥3	1 (0,3)	327	0 (0,0)	329
	Zapalenie krtani	Ogółem	0 (0,0)	327	1 (0,3)	329
		≥3	0 (0,0)	327	1 (0,3)	329
	Zatorowość płucna	Ogółem	4 (1,2)*	327	11 (3,3)**	329
		≥3	4 (1,2)*	327	10 (3,0)**	329
	Zespół ostrej niewydolności oddechowej	Ogółem	1 (0,3)	327	1 (0,3)	329
		≥3	1 (0,3)	327	0 (0,0)	329

GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – krytyczna

* 1 zdarzenie 5. stopnia nasilenia (śmiertelne)

** 2 zdarzenia 5. stopnia nasilenia (śmiertelne)

6.10.3.2.14 Zaburzenia żołądka i jelit

Zaburzenia żołądka i jelit były stosunkowo często występującymi zdarzeniami niepożądanymi. Największe odsetki chorych odnotowano w przypadku: biegunki (w grupie badanej: 32,4%, w grupie kontrolnej: 23,1%), bólu brzucha (odpowiednio 36,1% i 29,8%), nudności (odpowiednio 35,2% i 32,8), wymiotów (odpowiednio 26,9% i 20,7%), zaparcie (odpowiednio 21,4% i 21,6%) oraz zapalenia jamy ustnej (odpowiednio 19,6% i 7,3%). U jednego chorego z każdej grupy wystąpił krwotok i perforacja w obrębie przewodu pokarmowego prowadzące do zgonu.

Wyniki dotyczące tych oraz pozostałych zdarzeń z kategorii zaburzeń żołądka i jelit przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 60.
Zaburzenia żołądka i jelit raportowane w czasie leczenia

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Stopień	RAM + PAK		PAK	
			n (%)	N	n (%)	N
RAINBOW (Wilke 2014)	Biegunka	Ogółem	106 (32,4)	327	76 (23,1)	329
		≥3	12 (3,7)	327	5 (1,5)	329
	Biegunka infekcyjna	Ogółem	0 (0,0)	327	1 (0,3)	329
		≥3	0 (0,0)	327	1 (0,3)	329
	Ból brzucha*	Ogółem	118 (36,1)	327	98 (29,8)	329
		≥3	20 (6,1)	327	11 (3,3)	329
	Ból brzucha	Ogółem	101 (30,9)	327	67 (20,4)	329
		≥3	18 (5,5)	327	11 (3,3)	329
	Ból nadbrzusza	Ogółem	32 (9,8)	327	35 (10,6)	329
		≥3	3 (0,9)	327	1 (0,3)	329
	Dysfagia	Ogółem	16 (4,9)	327	19 (5,8)	329
		≥3	4 (1,2)	327	7 (2,1)	329
	Krwotok w obrębie przewodu pokarmowego	Ogółem	5 (1,5)**	327	4 (1,2)**	329
		≥3	4 (1,2)**	327	2 (0,6)**	329
	Krwotok z górnego odcinka przewodu pokarmowego	Ogółem	1 (0,3)	327	1 (0,3)	329
		≥3	0 (0,0)	327	1 (0,3)	329
	Krwotok z przełyku	Ogółem	1 (0,3)	327	0 (0,0)	329
		≥3	1 (0,3)	327	0 (0,0)	329
	Krwotok z żołądka	Ogółem	5 (1,5)	327	5 (1,5)	329
		≥3	4 (1,2)	327	2 (0,6)	329
Niedokrwienie jelit	Ogółem	0 (0,0)	327	1 (0,3)	329	
	≥3	0 (0,0)	327	1 (0,3)	329	
Niedrożność jelit	Ogółem	6 (1,8)	327	5 (1,5)	329	
	≥3	5 (1,5)	327	3 (0,9)	329	
Niedrożność jelit (niemechaniczna) (ang. <i>ileus</i>)	Ogółem	2 (0,6)	327	4 (1,2)	329	
	≥3	1 (0,3)	327	1 (0,3)	329	
Niedrożność jelita cienkiego	Ogółem	3 (0,9)	327	4 (1,2)	329	
	≥3	3 (0,9)	327	3 (0,9)	329	
Niedrożność żołądka	Ogółem	2 (0,6)	327	1 (0,3)	329	
	≥3	1 (0,3)	327	1 (0,3)	329	
Nudności	Ogółem	115 (35,2)	327	108 (32,8)	329	

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Stopień	RAM + PAK		PAK	
			n (%)	N	n (%)	N
		≥3	6 (1,8)	327	8 (2,4)	329
	Ostre zapalenie trzustki	Ogółem	1 (0,3)	327	1 (0,3)	329
		≥3	1 (0,3)	327	1 (0,3)	329
	Owrzodzenie jamy ustnej	Ogółem	7 (2,1)	327	2 (0,6)	329
		≥3	1 (0,3)	327	0 (0,0)	329
	Perforacja jelita	Ogółem	1 (0,3)	327	0 (0,0)	329
		≥3	1 (0,3)	327	0 (0,0)	329
	Perforacja przewodu pokarmowego	Ogółem	2 (0,6)**	327	0 (0,0)	329
		≥3	2 (0,6)**	327	0 (0,0)	329
	Perforacja uchyłku jelita	Ogółem	1 (0,3)	327	0 (0,0)	329
		≥3	1 (0,3)	327	0 (0,0)	329
	Pleśniawka	Ogółem	6 (1,8)	327	3 (0,9)	329
		≥3	1 (0,3)	327	0 (0,0)	329
	Podśluzówkowe pęcherze gazu w ścianie jelita	Ogółem	1 (0,3)	327	0 (0,0)	329
		≥3	1 (0,3)	327	0 (0,0)	329
	Przepuklina brzuszna	Ogółem	1 (0,3)	327	0 (0,0)	329
		≥3	1 (0,3)	327	0 (0,0)	329
	Ropień odbytu	Ogółem	1 (0,3)	327	0 (0,0)	329
		≥3	1 (0,3)	327	0 (0,0)	329
	Ropień okołodbytniczy	Ogółem	1 (0,3)	327	1 (0,3)	329
		≥3	1 (0,3)	327	1 (0,3)	329
	Rozdęcie brzucha	Ogółem	21 (6,4)	327	20 (6,1)	329
		≥3	2 (0,6)	327	4 (1,2)	329
	Skurcz przelyku	Ogółem	1 (0,3)	327	0 (0,0)	329
		≥3	1 (0,3)	327	0 (0,0)	329
	Stolec smolisty	Ogółem	6 (1,8)	327	3 (0,9)	329
		≥3	2 (0,6)	327	0 (0,0)	329
	Wymioty	Ogółem	88 (26,9)	327	68 (20,7)	329
		≥3	10 (3,1)	327	12 (3,6)	329
	Wymioty fusowate	Ogółem	4 (1,2)	327	1 (0,3)	329
		≥3	2 (0,6)	327	0 (0,0)	329
	Zakażenie w obrębie jamy brzusznej	Ogółem	2 (0,6)	327	2 (0,6)	329
		≥3	1 (0,3)	327	0 (0,0)	329

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Stopień	RAM + PAK		PAK	
			n (%)	N	n (%)	N
Zaleganie pokarmu w przelyku		Ogółem	1 (0,3)	327	1 (0,3)	329
		≥3	0 (0,0)	327	1 (0,3)	329
Zapalenie błony śluzowej		Ogółem	10 (3,1)	327	6 (1,8)	329
		≥3	2 (0,6)	327	0 (0,0)	329
Zapalenie błony śluzowej przelyku		Ogółem	4 (1,2)	327	1 (0,3)	329
		≥3	3 (0,9)	327	0 (0,0)	329
Zapalenie jamy ustnej		Ogółem	64 (19,6)	327	24 (7,3)	329
		≥3	2 (0,6)	327	2 (0,6)	329
Zapalenie otrzewnej		Ogółem	7 (2,1)	327	0 (0,0)	329
		≥3	6 (1,8)	327	0 (0,0)	329
Zaparcia		Ogółem	70 (21,4)	327	71 (21,6)	329
		≥3	0 (0,0)	327	2 (0,6)	329
Zarzucanie treści pokarmowej		Ogółem	3 (0,9)	327	0 (0,0)	329
		≥3	1 (0,3)	327	0 (0,0)	329
Zwężenie jelita cienkiego		Ogółem	0 (0,0)	327	1 (0,3)	329
		≥3	0 (0,0)	327	1 (0,3)	329
Zwężenie odźwiernika		Ogółem	0 (0,0)	327	1 (0,3)	329
		≥3	0 (0,0)	327	1 (0,3)	329
Zwężenie przelyku		Ogółem	0 (0,0)	327	1 (0,3)	329
		≥3	0 (0,0)	327	1 (0,3)	329

GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – krytyczna

* termin zbiorczy zgodny z klasyfikacją MedDRA

** 1 zdarzenie 5. stopnia nasilenia (śmiertelne)

6.10.3.2.15 Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

U chorych w badaniu *RAINBOW* obserwowano także zaburzenia wątroby i dróg żółciowych, najczęściej hipoalbuminemię (11,0% w grupie badanej i 4,9% w grupie kontrolnej – w tym jedno zdarzenie 5. stopnia nasilenia) oraz wodobrzusze (10,1% w grupie badanej i 8,2% w grupie kontrolnej). Pozostałe zdarzenia niepożądane z tej kategorii występowały u maksymalnie 1,2% chorych z grupy.

Dane przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 61.
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych raportowane w czasie leczenia

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Stopień	RAM + PAK		PAK	
			n (%)	N	n (%)	N
RAINBOW (Wilke 2014)	Hipertransaminazemia	Ogółem	2 (0,6)	327	0 (0,0)	329
		≥3	1 (0,3)	327	0 (0,0)	329
	Hipoalbuminemia*	Ogółem	36 (11,0)	327	16 (4,9)**	329
		≥3	4 (1,2)	327	3 (0,9)**	329
	Hipoalbuminemia	Ogółem	31 (9,5)	327	13 (4,0)**	329
		≥3	4 (1,2)	327	2 (0,6)**	329
	Niedrożność dróg żółciowych	Ogółem	1 (0,3)	327	1 (0,3)	329
		≥3	1 (0,3)	327	1 (0,3)	329
	Niedrożność pęcherzyka żółciowego	Ogółem	0 (0,0)	327	1 (0,3)	329
		≥3	0 (0,0)	327	1 (0,3)	329
	Ostre zapalenie pęcherzyka żółciowego	Ogółem	1 (0,3)	327	0 (0,0)	329
		≥3	1 (0,3)	327	0 (0,0)	329
	Posocznica w następstwie zakażenia dróg żółciowych	Ogółem	1 (0,3)	327	0 (0,0)	329
		≥3	1 (0,3)	327	0 (0,0)	329
	Wodobrzusze	Ogółem	33 (10,1)	327	27 (8,2)	329
		≥3	12 (3,7)	327	13 (4,0)	329
	Zakażenie dróg żółciowych	Ogółem	0 (0,0)	327	1 (0,3)	329
		≥3	0 (0,0)	327	1 (0,3)	329
	Zapalenie dróg żółciowych	Ogółem	0 (0,0)	327	2 (0,6)	329
		≥3	0 (0,0)	327	2 (0,6)	329
Zapalenie pęcherzyka żółciowego	Ogółem	3 (0,9)	327	0 (0,0)	329	
	≥3	2 (0,6)	327	0 (0,0)	329	
Żółtaczką cholestatyczna	Ogółem	0 (0,0)	327	2 (0,6)	329	
	≥3	0 (0,0)	327	1 (0,3)	329	

GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – krytyczna

* termin zbiorczy zgodny z klasyfikacją MedDRA

** 1 zdarzenie 5. stopnia nasilenia (śmiertelne)

6.10.3.2.16 Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Do najczęstszych zaburzeń skóry i tkanki podskórnej należały (odsetki odpowiednio w grupie RAM + PAK i w grupie PAK): łysienie (32,7% i 38,6%), wysypka (12,8% i 9,4%), suchość

skóry (7,6% i 3,0%) oraz świąd (6,4% i 3,3%). Pozostałe zdarzenia z tej kategorii wystąpiły u mniej niż 10 chorych w grupie.

Dane zawarto w tabeli poniżej.

Tabela 62.
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej raportowane w czasie leczenia

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Stopień	RAM + PAK		PAK	
			n (%)	N	n (%)	N
RAINBOW (Wilke 2014)	Ból skóry	Ogółem	1 (0,3)	327	0 (0,0)	329
		≥3	1 (0,3)	327	0 (0,0)	329
	Erytrodyzestezja dłoniowo-podeszwowa	Ogółem	4 (1,2)	327	2 (0,6)	329
		≥3	1 (0,3)	327	1 (0,3)	329
	Łysienie	Ogółem	107 (32,7)	327	127 (38,6)	329
		≥3	0 (0,0)	327	1 (0,3)	329
	Onycholiza**	Ogółem	2 (0,6)	327	0 (0,0)	329
		≥3	1 (0,3)	327	0 (0,0)	329
	Rumień	Ogółem	7 (2,1)	327	4 (1,2)	329
		≥3	1 (0,3)	327	0 (0,0)	329
	Suchość skóry	Ogółem	25 (7,6)	327	10 (3,0)	329
		≥3	0 (0,0)	327	1 (0,3)	329
	Świąd	Ogółem	21 (6,4)	327	11 (3,3)	329
		≥3	1 (0,3)	327	0 (0,0)	329
	Wysypka*	Ogółem	42 (12,8)	327	31 (9,4)	329
		≥3	0 (0,0)	327	0 (0,0)	329
	Wysypka	Ogółem	35 (10,7)	327	26 (7,9)	329
		≥3	0 (0,0)	327	0 (0,0)	329
	Zluszczanie się skóry	Ogółem	2 (0,6)	327	1 (0,3)	329
		≥3	1 (0,3)	327	0 (0,0)	329

GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – krytyczna

* termin zbiorczy zgodny z klasyfikacją MedDRA

** stan, w którym dochodzi do odwarstwiania płytki paznokcia od jego łożyska i nagromadzenia pod nim powietrza

6.10.3.2.17 Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej

Ból mięśni, ból pleców i ból stawów były zaburzeniami mięśniowo-szkieletowymi i tkanki łącznej o najczęstszym występowaniu. Odsetki w grupie badanej i kontrolnej wynosiły odpowiednio: 10,4% i 10,0%, 11,9% i 12,2% oraz 8,9% i 6,1%.

Szczegółowe wyniki dla tej kategorii zdarzeń niepożądanych zamieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 63.
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej raportowane w czasie leczenia

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Stopień	RAM + PAK		PAK	
			n (%)	N	n (%)	N
RAINBOW (Wilke 2014)	Ból kręgosłupa	Ogółem	0 (0,0)	327	4 (1,2)	329
		≥3	0 (0,0)	327	1 (0,3)	329
	Ból mięśni	Ogółem	34 (10,4)	327	33 (10,0)	329
		≥3	0 (0,0)	327	1 (0,3)	329
	Ból mięśniowo-szkieletowy	Ogółem	5 (1,5)	327	6 (1,8)	329
		≥3	1 (0,3)	327	1 (0,3)	329
	Ból pleców	Ogółem	39 (11,9)	327	40 (12,2)	329
		≥3	4 (1,2)	327	5 (1,5)	329
	Ból stawów	Ogółem	29 (8,9)	327	20 (6,1)	329
		≥3	1 (0,3)	327	1 (0,3)	329
	Przykurcz kończyny	Ogółem	1 (0,3)	327	0 (0,0)	329
		≥3	1 (0,3)	327	0 (0,0)	329
	Zapalenie stawów	Ogółem	1 (0,3)	327	1 (0,3)	329
		≥3	1 (0,3)	327	0 (0,0)	329
	Złamanie kręgu w odcinku piersiowym kręgosłupa	Ogółem	1 (0,3)	327	0 (0,0)	329
		≥3	1 (0,3)	327	0 (0,0)	329
	Złamanie obojczyka	Ogółem	1 (0,3)	327	0 (0,0)	329
		≥3	1 (0,3)	327	0 (0,0)	329

GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – krytyczna

6.10.3.2.18 Zaburzenia nerek i dróg moczowych

Spośród wszystkich raportowanych zaburzeń nerek i dróg moczowych, tymi, które obserwowano najczęściej były: białkomocz (16,5% chorych leczonych RAM + PAK i 6,1%

chorych leczonych PAK) oraz zakażenie dróg moczowych (odpowiednio 5,8% i 3,6%). Ostra niewydolność nerek u 2 chorych z grupy PAK zakończyła się zgonem.

Dane zaprezentowano w poniższej tabeli.

Tabela 64.
Zaburzenia nerek i dróg moczowych raportowane w czasie leczenia

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Stopień	RAM + PAK		PAK	
			n (%)	N	n (%)	N
RAINBOW (Wilke 2014)	Białkomocz	Ogółem	54 (16,5)	327	20 (6,1)	329
		≥3	4 (1,2)	327	0 (0,0)	329
	Ból w okolicy lędźwiowej	Ogółem	4 (1,2)	327	4 (1,2)	329
		≥3	0 (0,0)	327	1 (0,3)	329
	Niewydolność nerek	Ogółem	3 (0,9)	327	1 (0,3)	329
		≥3	3 (0,9)	327	0 (0,0)	329
	Ostra niewydolność nerek	Ogółem	1 (0,3)	327	5 (1,5)*	329
		≥3	1 (0,3)	327	3 (0,9)*	329
	Przednerkowa ostra niewydolność nerek	Ogółem	0 (0,0)	327	1 (0,3)	329
		≥3	0 (0,0)	327	1 (0,3)	329
	Skąpomocz	Ogółem	0 (0,0)	327	1 (0,3)	329
		≥3	0 (0,0)	327	1 (0,3)	329
	Uropatia zaporowa	Ogółem	1 (0,3)	327	0 (0,0)	329
		≥3	1 (0,3)	327	0 (0,0)	329
	Wodonercze	Ogółem	6 (1,8)	327	3 (0,9)	329
		≥3	1 (0,3)	327	1 (0,3)	329
	Zakażenie dróg moczowych	Ogółem	19 (5,8)	327	12 (3,6)	329
		≥3	1 (0,3)	327	2 (0,0)	329
Zatrzymanie moczu	Ogółem	3 (0,9)	327	3 (0,9)	329	
	≥3	2 (0,6)	327	0 (0,0)	329	

GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – krytyczna

* 2 zdarzenia 5. stopnia nasilenia (śmiertelne)

6.10.3.2.19 Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Obserwowane w badaniu RAINBOW zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania obejmowały głównie astenię (21,1% chorych z grupy badanej i 13,7% chorych z grupy kontrolnej), gorączkę (odpowiednio 18,0% i 11,2%) oraz zmęczenie (56,9% i 43,8%).

Natomiast zdarzeniami prowadzącymi do zgonu były: ogólne pogorszenie stanu zdrowia fizycznego (2 chorych z grupy PAK), utonięcie oraz wyniszczenie (po jednym chorym z grupy PAK).

Szczegółowe wyniki zamieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 65.
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania raportowane w czasie leczenia

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Stopień	RAM + PAK		PAK	
			n (%)	N	n (%)	N
RAINBOW (Wilke 2014)	Astenia	Ogółem	69 (21,1)	327	45 (13,7)	329
		≥3	18 (5,5)	327	6 (1,8)	329
	Ból	Ogółem	10 (3,1)	327	4 (1,2)	329
		≥3	3 (0,9)	327	1 (0,3)	329
	Gorączka	Ogółem	59 (18,0)	327	37 (11,2)	329
		≥3	3 (0,9)	327	1 (0,3)	329
	Letarg	Ogółem	5 (1,5)	327	5 (1,5)	329
		≥3	1 (0,3)	327	0 (0,0)	329
	Niewydolność wielonarządowa	Ogółem	0 (0,0)	327	2 (0,6)	329
		≥3	0 (0,0)	327	2 (0,6)	329
	Obniżony stan sprawności	Ogółem	4 (1,2)	327	1 (0,3)	329
		≥3	1 (0,3)	327	0 (0,0)	329
	Ogólne pogorszenie stanu zdrowia fizycznego	Ogółem	17 (5,2)	327	18 (5,5)**	329
		≥3	11 (3,4)	327	11 (3,3)**	329
	Progresja choroby	Ogółem	0 (0,0)	327	2 (0,6)	329
		≥3	0 (0,0)	327	1 (0,3)	329
	Przemieszczenie urządzenia	Ogółem	0 (0,0)	327	1 (0,3)	329
		≥3	0 (0,0)	327	1 (0,3)	329
	Utonięcie	Ogółem	0 (0,0)	327	1 (0,3)***	329
		≥3	0 (0,0)	327	1 (0,3)***	329
Wyniszczenie	Ogółem	3 (0,9)	327	12 (3,6)***	329	
	≥3	2 (0,6)	327	5 (1,5)***	329	
Zgon [^]	Ogółem	1 (0,3)	327	0 (0,0)	329	
	≥3	1 (0,3)	327	0 (0,0)	329	
Złe samopoczucie	Ogółem	0 (0,0)	327	2 (0,6)	329	

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Stopień	RAM + PAK		PAK	
			n (%)	N	n (%)	N
	Zmęczenie*	≥3	0 (0,0)	327	1 (0,3)	329
		Ogółem	186 (56,9)	327	144 (43,8)	329
	Zmęczenie	≥3	39 (11,9)	327	18 (5,5)	329
		Ogółem	130 (39,8)	327	106 (32,2)	329
		≥3	23 (7,0)	327	13 (4,0)	329
GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – krytyczna						

* termin zbiorczy zgodny z klasyfikacją MedDRA

** 2 zdarzenia 5. stopnia nasilenia (śmiertelne)

*** 1 zdarzenie 5. stopnia nasilenia (śmiertelne)

^ nie jest znana przyczyna, dla której jeden zgon został przedstawiony oddzielnie, jako zdarzenie niepożądane

6.10.3.2.20 Nieprawidłowości w wynikach badań diagnostycznych

Leczenie w badaniu *RAINBOW* wiązało się z wystąpieniem szeregu nieprawidłowości w wynikach badań diagnostycznych. Najczęściej były to: zmniejszenie masy ciała (13,8% chorych leczonych RAM + PAK i 14,9% chorych leczonych PAK), zwiększona aktywność ALAT (analogicznie 6,1% i 5,5%) oraz zwiększona aktywność AspAT (odpowiednio 8,3% i 5,2%).

Dane dotyczące wszystkich raportowanych nieprawidłowości w wynikach badań diagnostycznych przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 66.

Nieprawidłowości w wynikach badań diagnostycznych raportowane w czasie leczenia

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Stopień	RAM + PAK		PAK	
			n (%)	N	n (%)	N
<i>RAINBOW</i> (Wilke 2014)	Hiperbilirubinemia	Ogółem	7 (2,1)	327	7 (2,1)	329
		≥3	1 (0,3)	327	2 (0,6)	329
	Nieprawidłowy wynik testu czynności wątroby	Ogółem	2 (0,6)	327	1 (0,3)	329
		≥3	2 (0,6)	327	0 (0,0)	329
	Pogorszenie stanu sprawności w skali ECOG	Ogółem	7 (2,1)	327	4 (1,2)	329
		≥3	3 (0,9)	327	3 (0,9)	329
	Stężenie leku przeciwzakrzepowego powyżej stężenia leczniczego	Ogółem	1 (0,3)	327	0 (0,0)	329
		≥3	1 (0,3)	327	0 (0,0)	329
	Zakażenie bakteriami	Ogółem	1 (0,3)	327	0 (0,0)	329

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Stopień	RAM + PAK		PAK	
			n (%)	N	n (%)	N
	Pseudomonas	≥3	1 (0,3)	327	0 (0,0)	329
	Zmniejszenie masy ciała	Ogółem	45 (13,8)	327	49 (14,9)	329
		≥3	6 (1,8)	327	4 (1,2)	329
	Zmniejszona frakcja wyrzutowa	Ogółem	5 (1,5)	327	3 (0,9)	329
		≥3	2 (0,6)	327	1 (0,3)	329
	Zmniejszona liczba białych krwinek	Ogółem	1 (0,3)	327	1 (0,3)	329
		≥3	1 (0,3)	327	0 (0,0)	329
	Zmniejszona liczba neutrofilów	Ogółem	2 (0,6)	327	0 (0,0)	329
		≥3	1 (0,3)	327	0 (0,0)	329
	Zmniejszone ciśnienie tętnicze krwi	Ogółem	1 (0,3)	327	1 (0,3)	329
		≥3	1 (0,3)	327	0 (0,0)	329
	Zmniejszone stężenie albumin we krwi	Ogółem	5 (1,5)	327	3 (0,9)	329
		≥3	0 (0,0)	327	1 (0,3)	329
	Zwiększenie masy ciała	Ogółem	13 (4,0)	327	11 (3,3)	329
		≥3	2 (0,6)	327	2 (0,6)	329
	Zwiększona aktywność ALAT	Ogółem	20 (6,1)	327	18 (5,5)	329
		≥3	4 (1,2)	327	3 (0,9)	329
	Zwiększona aktywność amylazy	Ogółem	0 (0,0)	327	1 (0,3)	329
		≥3	0 (0,0)	327	1 (0,3)	329
	Zwiększona aktywność AspAT	Ogółem	27 (8,3)	327	17 (5,2)	329
		≥3	6 (1,8)	327	5 (1,5)	329
	Zwiększona aktywność dehydrogenazy mleczanowej we krwi	Ogółem	6 (1,8)	327	7 (2,1)	329
		≥3	1 (0,3)	327	1 (0,3)	329
	Zwiększona aktywność enzymów wątrobowych	Ogółem	3 (0,9)	327	1 (0,3)	329
		≥3	3 (0,9)	327	0 (0,0)	329
	Zwiększona aktywność fosfatazy zasadowej we krwi	Ogółem	15 (4,6)	327	15 (4,6)	329
		≥3	4 (1,2)	327	6 (1,8)	329
	Zwiększona aktywność GGT	Ogółem	11 (3,4)	327	6 (1,8)	329
		≥3	3 (0,3)	327	3 (0,3)	329
	Zwiększenie stężenia białka C-reaktywnego	Ogółem	10 (3,1)	327	6 (1,8)	329
		≥3	2 (0,6)	327	1 (0,3)	329
	Zwiększone ciśnienie tętnicze krwi	Ogółem	5 (1,5)	327	2 (0,6)	329
		≥3	2 (0,6)	327	0 (0,0)	329
	Zwiększone stężenie bilirubiny we krwi	Ogółem	16 (4,9)	327	11 (3,3)	329
		≥3	3 (0,9)	327	5 (1,5)	329

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Stopień	RAM + PAK		PAK	
			n (%)	N	n (%)	N
	Zwiększone stężenie kreatyniny we krwi	Ogółem	14 (4,3)	327	8 (2,4)	329
		≥3	2 (0,6)	327	2 (0,6)	329
	Zwiększone stężenie mocznika we krwi	Ogółem	3 (0,9)	327	0 (0,0)	329
		≥3	1 (0,3)	327	0 (0,0)	329
GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – krytyczna						

6.10.3.2.21 Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach

Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach występowały w badaniu *RAINBOW* z niewielką częstością i należały do nich: ból po zabiegu, nadciśnienie po zabiegu, neurotoksyczność, pęknięcie śledziony oraz uraz w miejscu iniekcji.

Szczegóły przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 67.

Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach raportowane w czasie leczenia

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Stopień	RAM + PAK		PAK		
			n (%)	N	n (%)	N	
<i>RAINBOW</i> (Wilke 2014)	Ból po zabiegu	Ogółem	0 (0,0)	327	3 (0,9)	329	
		≥3	0 (0,0)	327	2 (0,6)	329	
	Nadciśnienie po zabiegu	Ogółem	1 (0,3)	327	1 (0,3)	329	
		≥3	1 (0,3)	327	1 (0,3)	329	
	Neurotoksyczność	Ogółem	9 (2,8)	327	3 (0,9)	329	
		≥3	3 (0,9)	327	0 (0,0)	329	
	Pęknięcie śledziony	Ogółem	1 (0,3)	327	0 (0,0)	329	
		≥3	1 (0,3)	327	0 (0,0)	329	
	Uraz w miejscu iniekcji	Ogółem	1 (0,3)	327	0 (0,0)	329	
		≥3	1 (0,3)	327	0 (0,0)	329	
	GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – krytyczna						

6.10.3.3. Zdarzenia niepożądane szczególnego zainteresowania

W badaniu *RAINBOW* wyodrębniono także zdarzenia niepożądane szczególnego zainteresowania. Są to: niewydolność serca, krwawienie/krwotok, krwawienie z nosa, nadciśnienie, tętniczy incydent zakrzepowo-zatorowy, żylny incydent zakrzepowo-zatorowy,

krwotok w obrębie przewodu pokarmowego, perforacja przewodu pokarmowego, niewydolność wątroby/uszkodzenie wątroby, białkomocz, niewydolność nerek oraz reakcja w miejscu infuzji. Wyraźną różnicę w częstości występowania, na niekorzyść RAM + PAK, zaobserwowano w przypadku krwawienia/krwotoku, krwawienia z nosa oraz nadciśnienia. Nie można jednak stwierdzić, czy różnice te są statystycznie istotne.

W przypadku krwawienia/krwotoku, u 1 chorego z grupy RAM + PAK i u 2 chorych z grupy PAK obserwowano 5. stopień nasilenia (prowadzący do zgonu) tego zdarzenia.

Szczegółowe dane zaprezentowano w tabeli poniżej.

Tabela 68.
Zdarzenia niepożądane szczególnego zainteresowania

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy*	Stopień	RAM + PAK		PAK		
			n (%)	N	n (%)	N	
Zaburzenia serca							
RAINBOW (Wilke 2014)	Niewydolność serca	Ogółem	8 (2,4)	327	4 (1,2)	329	
		≥3	2 (0,6)	327	2 (0,6)	329	
Zaburzenia naczyniowe							
RAINBOW (Wilke 2014)	Krwawienie/krwotok	Ogółem	137 (41,9)**	327	59 (17,9)***	329	
		≥3	14 (4,3)**	327	8 (2,4)***	329	
	Krwawienie z nosa	Ogółem	100 (30,6)	327	23 (7,0)	329	
		≥3	0 (0,0)	327	0 (0,0)	329	
	Nadciśnienie	Ogółem	82 (25,1)	327	19 (5,8)	329	
		≥3	48 (14,7)	327	9 (2,7)	329	
	Tętniczy incydent zakrzepowozatorowy	Ogółem	6 (1,8)	327	5 (1,5)	329	
		≥3	3 (0,9)	327	3 (0,9)	329	
	Żyłny incydent zakrzepowozatorowy	Ogółem	13 (4,0)	327	18 (5,5)**	329	
		≥3	8 (2,4)	327	11 (3,3)**	329	
	Zaburzenia żołądka i jelit						
	RAINBOW (Wilke 2014)	Krwotok w obrębie przewodu pokarmowego [#]	Ogółem	33 (10,1)**	327	20 (6,1)**	329
≥3			12 (3,7)**	327	5 (1,5)**	329	
Perforacja przewodu pokarmowego		Ogółem	4 (1,2)**	327	1 (0,3)	329	
		≥3	4 (1,2)**	327	0 (0,0)	329	
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych							
RAINBOW (Wilke 2014)	Niewydolność wątroby/uszkodzenie wątroby	Ogółem	54 (16,5)	327	41 (12,5)	329	
		≥3	15 (4,6)	327	13 (4,0)	329	

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy*	Stopień	RAM + PAK		PAK	
			n (%)	N	n (%)	N
Zaburzenia nerek i dróg moczowych						
RAINBOW (Wilke 2014)	Białkomocz	Ogółem	55 (16,8)	327	20 (6,1)	329
		≥3	4 (1,2)	327	0 (0,0)	329
	Niewydolność nerek	Ogółem	22 (6,7)	327	14 (4,3)	329
		≥3	6 (1,8)	327	3 (0,9)	329
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania						
RAINBOW (Wilke 2014)	Reakcja w miejscu infuzji	Ogółem	19 (5,8)	327	12 (3,6)	329
		≥3	2 (0,6)	327	0 (0,0)	329
GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – krytyczna						

* wszystkie zdarzenia w tej kategorii zostały przedstawione jako terminy zbiorcze zgodnie z klasyfikacją MedDRA

** 1 zdarzenie 5. stopnia nasilenia

*** 2 zdarzenia 5. stopnia nasilenia

zdarzenia z kategorii obejmującej krwotok w obrębie przewodu pokarmowego zostały także uwzględnione w kategorii krwotok/krwawienie

6.10.3.4. Immunogenność

Nie odnotowano różnic pomiędzy grupą RAM + PAK i grupą PAK w aspekcie immunogenności. U zbliżonych odsetków chorych stwierdzono obecność przeciwciał podczas leczenia oraz obecność przeciwciał neutralizujących.

Dane znajdują się w poniższej tabeli.

Tabela 69.
Immunogenność

Badanie (publikacja)	RAM + PAK		PAK	
	n (%)	N	n (%)	N
Obecność przeciwciał podczas leczenia				
RAINBOW (Wilke 2014)	5 (1,6)	320	1 (0,3)	323
Obecność przeciwciał neutralizujących				
RAINBOW (Wilke 2014)	0 (0,0)	320	0 (0,0)	323
GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – krytyczna				

6.11. Dodatkowa ocena bezpieczeństwa

W niniejszym rozdziale przedstawiono najważniejsze dane dotyczące profilu bezpieczeństwa ramucyrumabu, pochodzące z dokumentów EMA i FDA. W sytuacji, gdy w dokumentach tych odnoszono się do danych oceniających stosowanie ramucyrumabu zarówno w monoterapii jak i w politerapii, przedstawiano jedynie informacje dotyczące leczenia ramucyrumabem w skojarzeniu z paklitakselem.

6.11.1. Analiza bezpieczeństwa przedstawiona w ChPL

6.11.1.1. Specjalne ostrzeżenie i środki ostrożności

Tętnicze incydenty zakrzepowo-zatorowe

W badaniach klinicznych zgłaszano przypadki występowania poważnych, czasami śmiertelnych tętnicznych incydentów zakrzepowo-zatorowych, w tym zawału mięśnia sercowego, zatrzymania akcji serca, zdarzenia naczyniowo-mózgowe i niedokrwienia mózgu. U chorych, u których wystąpiły ciężkie tętnicze incydenty zakrzepowo-zatorowe, należy definitywnie zakończyć stosowanie ramucyrumabu.

Perforacja przewodu pokarmowego

Ramucyrumab jest lekiem o działaniu antyangiogennym i może zwiększyć ryzyko perforacji przewodu pokarmowego. U chorych, u których doszło do perforacji przewodu pokarmowego, należy definitywnie zakończyć stosowanie ramucyrumabu.

Nasilone krwawienie

Ramucyrumab jest lekiem o działaniu antyangiogennym i może zwiększyć ryzyko wystąpienia nasilonego krwawienia. U chorych, u których wystąpiło krwawienie stopnia 3. lub 4., należy definitywnie zakończyć stosowanie ramucyrumabu. U chorych ze schorzeniami predysponującymi do występowania krwawień, a także u osób stosujących jednocześnie leki przeciwzakrzepowe lub inne produkty lecznicze zwiększające ryzyko krwawienia, należy monitorować morfologię krwi i parametry krzepnięcia krwi.

U chorych z rakiem żołądka leczonych ramucyrumabem w skojarzeniu z paklitakselem zgłaszano przypadki występowania ciężkich krwotoków z przewodu pokarmowego, w tym także śmiertelnych.

Reakcje na wlew

W badaniach klinicznych z zastosowaniem ramucyrumabu zgłaszano występowanie reakcji na wlew. Większość tego typu zdarzeń odnotowano w trakcie lub po zakończeniu podawania pierwszego albo drugiego wlewu dożylnego ramucyrumabu. Podczas podawania wlewu należy obserwować chorych pod kątem występowania objawów nadwrażliwości. Do objawów tych zalicza się sztywność, drżenie, ból pleców, skurcze mięśni, ból i (lub) uczucie ucisku w klatce piersiowej, dreszcze, zaczerwienienie twarzy, duszność, świszczący oddech, niedotlenienie i parestezje. W ciężkich przypadkach występują objawy w postaci skurczu oskrzeli, tachykardii nadkomorowej i niedociśnienia tętniczego (hipotensji).

U chorych, u których wystąpiła reakcja na wlew stopnia 3. lub 4., należy natychmiast i definitywnie zakończyć stosowanie ramucyrumabu.

Nadciśnienie tętnicze

U chorych otrzymujących ramucyrumab zgłaszano wzrost częstości występowania ciężkiego nadciśnienia w porównaniu z osobami przyjmującymi BSC. W większości przypadków nadciśnienie opanowano stosując standardowe leki przeciwnadciśnieniowe. Chorych z niekontrolowanym nadciśnieniem wykluczono z udziału w badaniach: nie należy rozpoczynać leczenia ramucyrumabem u takich chorych, dopóki nie uzyska się wystarczającej kontroli ciśnienia.

U chorych leczonych ramucyrumabem należy monitorować ciśnienie krwi. W razie stwierdzenia ciężkiego nadciśnienia, należy czasowo przerwać stosowanie ramucyrumabu, dopóki ciśnienie nie będzie odpowiednio kontrolowane farmakologicznie. Jeśli istotne klinicznie nadciśnienie nie może być kontrolowane lekami przeciwnadciśnieniowymi, należy definitywnie zakończyć stosowanie ramucyrumabu.

Zaburzenia gojenia ran

Nie oceniano wpływu stosowania ramucyrumabu u chorych z ciężkimi lub niegojącymi się ranami. W badaniu przeprowadzonym u zwierząt, ramucyrumab nie wpływał niekorzystnie na gojenie ran. Ponieważ jednak ramucyrumab ma działanie antyangiogenne i może niekorzystnie wpływać na proces gojenia ran, leczenie nim należy wstrzymać na co najmniej 4 tygodnie przed planowanym zabiegiem chirurgicznym. Decyzja dotycząca wznowienia stosowania ramucyrumabu po leczeniu operacyjnym powinna być podjęta na podstawie oceny klinicznej właściwego gojenia się rany pooperacyjnej.

Jeśli podczas leczenia pojawią się powikłania w procesie gojenia, należy przerwać stosowanie ramucyrumabu do czasu całkowitego wygojenia się rany.

Zaburzenia czynności wątroby

Należy zachować ostrożność podczas stosowania ramucyrumabu u chorych z ciężką marskością wątroby (B lub C w klasyfikacji Child-Pugh), marskością z encefalopatią wątrobową, istotnym klinicznie wodobrzuszem w przebiegu marskości lub zespołem wątrobowo-nerkowym. U tych chorych ramucyrumab powinien być stosowany wyłącznie wówczas, gdy uważa się, że potencjalne korzyści z leczenia przeważają nad potencjalnym ryzykiem postępującej niewydolności wątroby.

Przetoka

U chorych leczonych produktem Cyramza® ryzyko powstania przetoki może być zwiększone. U chorych, u których wytworzyła się przetoka, należy definitywnie zakończyć leczenie ramucyrumabem.

Białkomocz

U chorych otrzymujących ramucyrumab zgłaszano wzrost częstości występowania białkomoczu w porównaniu z osobami przyjmującymi BSC. Podczas leczenia ramucyrumabem należy obserwować chorych pod kątem wystąpienia lub zaostrzenia proteinurii. Jeśli wynik oceny stężenia białka w moczu wynosi $\geq 2+$ w teście paskowym, należy zalecić 24-godzinną zbiórkę moczu. Leczenie ramucyrumabem należy czasowo wstrzymać, jeśli ilość białka w moczu wynosi ≥ 2 g/24 godziny. Po zmniejszeniu się ilości

białka w moczu poniżej 2 g/24 godziny należy wznowić leczenie mniejszą dawką. Jeśli ilość białka w moczu ponownie zwiększy się do ≥ 2 g/24 godziny, zaleca się dalszą redukcję dawki. Leczenie ramucyrumabem należy definitywnie zakończyć, jeśli ilość białka w moczu przekracza 3 g/24 godziny lub jeśli wystąpi zespół nerczycowy.

Zaburzenia czynności nerek

Brak jest danych dotyczących bezpieczeństwa leczenia u chorych z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (wyliczony klirens kreatyniny < 30 ml/min.) leczonych ramucyrumabem.

Ograniczenie spożycia sodu w diecie

Każda fiolka o pojemności 10 ml zawiera około 17 mg sodu, a każda fiolka o pojemności 50 ml zawiera około 85 mg sodu. Należy to wziąć pod uwagę u chorych stosujących dietę wymagającą ograniczenia spożycia sodu.

6.11.1.2. Zdarzenia niepożądane

Do istotnych klinicznie zdarzeń niepożądanych leku zgłoszonych u $\geq 1\%$, ale $< 5\%$ chorych leczonych ramucyrumabem łącznie z paklitakselem w badaniu *RAINBOW* należały: perforacja przewodu pokarmowego (1,2% w przypadku stosowania ramucyrumabu łącznie z paklitakselem w porównaniu z 0,3% w przypadku stosowania paklitakselu) oraz posocznica (3,1% w przypadku stosowania ramucyrumabu łącznie z paklitakselem w porównaniu z 1,8% w przypadku stosowania paklitakselu).

6.11.2. Analiza bezpieczeństwa przedstawiona w dokumencie FDA

W ulotce dla leku Cyramza® wydanej przez FDA zamieszczono następujące ostrzeżenia szczególnej uwagi:

- ⊕ krwotok: lek Cyramza® zwiększa ryzyko krwotoku oraz krwotoku z żołądka i jelit, włączając w to krwotoki o ciężkim, a czasem śmiertelnym nasileniu. Należy definitywnie zakończyć leczenie ramucyrumabem u chorych, u których wystąpiło krwawienie o ciężkim nasileniu;

- ⊕ perforacja przewodu pokarmowego: należy definitywnie zakończyć leczenie ramucyrumabem u chorych, u których wystąpiła perforacja przewodu pokarmowego;
- ⊕ upośledzenie gojenia się ran: należy wstrzymać podanie ramucyrumabu przed planowanym zabiegiem chirurgicznym i zakończyć leczenie u chorych, u których wystąpiło upośledzenie gojenia się ran.

Ostrzeżenia i środki ostrożności

- ⊕ tętnicze incydenty zakrzepowo-zatorowe: ciężkie, czasem śmiertelne zdarzenia obserwowano w badaniach klinicznych. Należy zakończyć leczenie ramucyrumabem u chorych, u których wystąpiło zdarzenie o ciężkim nasileniu;
- ⊕ nadciśnienie: należy monitorować ciśnienie krwi i leczyć nadciśnienie, a także tymczasowo wstrzymać leczenie ramucyrumabem u chorych, u których wystąpiło nadciśnienie o ciężkim nasileniu. Należy zakończyć leczenie ramucyrumabem u chorych, u których nadciśnienie nie może być kontrolowane za pomocą leków;
- ⊕ reakcje w miejscu infuzji: należy monitorować objawy podczas infuzji leku;
- ⊕ upośledzenie gojenia się ran: należy wstrzymać podanie ramucyrumabu przed planowanym zabiegiem chirurgicznym;
- ⊕ pogorszenie stanu zdrowia u chorych z marskością wątroby: nowopowstała lub pogarszająca się encefalopatia, wodobrzusze lub zespół wątrobowo-nerkowy mogą wystąpić u chorych z marskością wątroby klasy A lub B w skali Child-Pugh;
- ⊕ zespół odwracalnej tylnej leukoencefalopatii: należy zakończyć leczenie ramucyrumabem;
- ⊕ białkomocz, uwzględniając także zespół nerczycowy: należy monitorować białkomocz i przerwać leczenie ramucyrumabem, jeśli ilość białka w moczu wynosi >3 g/24 godziny lub jeśli wystąpi zespół nerczycowy;
- ⊕ zaburzenia czynności tarczycy: należy monitorować czynność tarczycy podczas leczenia ramucyrumabem;
- ⊕ ryzyko dla zarodka i płodu: może powodować śmiertelne uszkodzenia.

Zdarzenia niepożądane:

- ⊕ najczęściej obserwowanymi zdarzeniami niepożądanymi u chorych leczonych ramucyrumabem w skojarzeniu z paklitakselem ($\geq 30\%$ i o $\geq 2\%$ częściej niż w przypadku paklitakselu) były zmęczenie, neutropenia, biegunka i krwawienie z nosa.

6.11.3. Podsumowanie

Ze wszystkich przeanalizowanych dokumentów wynika, że podczas leczenia ramucyrumabem należy zwracać uwagę i monitorować przede wszystkim możliwość wystąpienia tętnicznych incydentów zakrzepowo zatorowych, perforacji przewodu pokarmowego, krwawienia, nadciśnienia tętniczego, zaburzenia gojenia się ran, zaburzeń czynności wątroby, białkomoczu i innych zaburzeń czynności nerek oraz reakcji w miejscu podania. W sytuacji wystąpienia tych zdarzeń o ciężkim nasileniu, należy czasowo lub definitywnie zakończyć leczenie ramucyrumabem.

7. Ograniczenia

Biorąc pod uwagę wszystkie posiadane informacje, autorzy wskazują następujące ograniczenia analizy:

- ⊕ większość badań włączonych do analizy nie została zaprojektowana tak, by możliwe było wykazanie różnic między analizowanymi grupami dla zdarzeń/działań niepożądanych; w związku z powyższym, w badaniu *RAINBOW* nie przeprowadzono obliczeń parametrów względnych oraz bezwzględnych dla różnicy między grupami odnośnie zdarzeń/działań niepożądanych (porównanie RAM + PAK vs PAK) – dokonano jednak opisowej analizy częstości występowania zdarzeń w analizowanych grupach; dla porównania RAM + PAK vs BSC przeprowadzono porównania pośrednie tych punktów końcowych z wykorzystaniem metody Buchera, pomimo tego, iż wyniki takiej analizy dla profilu bezpieczeństwa cechują się bardzo niską wiarygodnością, stanowią najlepsze dostępne dowody naukowe, dzięki którym możliwa jest ocena profilu bezpieczeństwa RAM + PAK względem BSC;
- ⊕ w badaniu *Roy 2013* nie została określona moc testu statystycznego, w związku z czym metodyka badania nie upoważnia do porównania grup między sobą względem wyników dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa;
- ⊕ badanie *Thuss-Patience 2011* zostało przedwcześnie zakończone z powodu naruszeń/błędów w rekrutacji chorych, dlatego ostateczne wyniki przedstawiono tylko dla 40 chorych w obu grupach (planowana liczba uczestników wynosiła po 60 chorych w każdej z grup), nie odnaleziono jednak dowodów naukowych lepszej jakości, które umożliwiłyby wykonanie porównania wielokrotnie pośredniego;
- ⊕ w badaniu *RAINBOW*, częściej monitorowano profil bezpieczeństwa u chorych względem innych badań (w ramach co tygodniowych wizyt kontrolnych i badań laboratoryjnych), co mogło wiązać się z raportowaniem większej liczby zdarzeń niepożądanych (w szczególności hematologicznych zdarzeń niepożądanych), co należy mieć na uwadze podczas analizy wyników porównań RAM + PAK vs BSC;
- ⊕ nie we wszystkich badaniach podano okres obserwacji, natomiast w tych, w których zamieszczono taką informację, okresy te były zróżnicowane (od kilku do kilkunastu

tygodni), co mogło wpłynąć na różnice w wynikach częstości występowania zdarzeń niepożądanych w badaniach włączonych do oceny profilu bezpieczeństwa;

- ⊕ w badaniu *RAINBOW* stwierdzono niewielkie różnice między grupami w stanie sprawności ocenianym w skali ECOG oraz w występowaniu wodobrzusza w momencie rozpoczęcia badania, co mogło wpłynąć na różnice między wynikami OS i PFS dostosowanymi i niedostosowanymi względem czynników wpływających na czas do zdarzenia;
- ⊕ chorzy w stanie sprawności równym 2 stanowili niewielki odsetek w badaniach, w których byli włączani tacy chorzy – najwięcej chorych z wynikiem 2 w skali ECOG uczestniczyło w badaniu *Thuss-Patience 2011*, w którym odsetek wynosił 19,0% w grupie IRY oraz 26,3% w grupie BSC, lecz było to zaledwie 4 z 21 oraz 5 z 19 chorych; w badaniu *COUGAR-02* chorzy w stanie sprawności równym 2 stanowili 16,7% w grupie badanej i 14,3% w grupie kontrolnej; w pozostałych badaniach wynik w skali ECOG równy 2 stwierdzono tylko u kilku procent chorych: w badaniu *REGARD* tylko u 1 (0,9%) chorego w grupie BSC, w badaniu *Roy 2013* u 6,8% w grupie IRY oraz u 9,1% w grupie DOC, w badaniu *Sym 2013* u 10,0% w grupie mFOLFIRI oraz u 6,9% w grupie IRY natomiast w badaniu *WJOG 4007* u 3,7% w grupie PAK oraz u 3,6% w grupie IRY (do planowanego programu lekowego mają być włączani chorzy z wynikiem w skali ECOG 0 lub 1);
- ⊕ w badaniu *COUGAR-02* uczestniczyli także chorzy z rakiem przełyku (stanowili około 20%). W pozostałych badaniach udział brali chorzy z rakiem żołądka (w większości) lub rakiem połączenia przełykowo-żołądkowego;
- ⊕ w większości włączonych do analizy badań populację badaną stanowili chorzy rasy azjatyckiej; w populacji tej z uwagi na odmienną biologię nowotworu, stwierdza się większą predyspozycję do zachorowania na raka żołądka niż w populacji nieazjatyckiej; z uwagi na fakt, iż istnieją dowody naukowe świadczących o różnicach w czasie przeżycia związanego z rasą, ekstrapolowanie danych z rasy azjatyckiej na inne rasy, należałoby wykonywać z dużą ostrożnością [53];
- ⊕ u pewnego odsetka chorych w badaniach oceniających terapię RAM nie stosowano uprzednio chemioterapii opartej na związkach platyny i fluoropirymidynie – w badaniu

RAINBOW u 1 (0,3%) chorego z grupy RAM + PAK oraz u 2 (0,6%) chorych z grupy PAK, natomiast w badaniu *REGARD* u 16% w grupie RAM oraz u 25% w grupie BSC (do planowanego programu lekowego mają być włączani chorzy, u których wykazano progresję choroby po pierwszej linii chemioterapii zawierającej pochodną platyny i fluoropirymidynę);

- ⊕ w badaniach: *COUGAR-02*, *Higuchi 2014*, *REGARD*, *Roy 2013*, *TRICS* oraz *WJOG 4007* włączano również chorych z progresją po terapii (neo)adiuwantowej (do planowanego programu lekowego mają być włączani chorzy, u których wykazano progresję choroby po pierwszej linii chemioterapii w stadium zaawansowanym); na tej podstawie można wysunąć wniosek, iż wyniki skuteczności i bezpieczeństwa pochodzące z tych badań mogą być korzystniejsze, niż w przypadku badań przeprowadzonych wśród populacji w pełni spójnej z badaniem *RAINBOW* – efektywność RAM+PAK mogła być więc niedoszacowana.
-

8. Podsumowanie i wnioski końcowe

W ramach analizy klinicznej oceniono skuteczność i bezpieczeństwo stosowania RAM + PAK u dorosłych chorych na miejscowo zaawansowanego nieoperacyjnego lub przerzutowego gruczolaka żołądka (GŻ) lub połączenia przełykowo-żołądkowego (GPPŻ), u których wykazano progresję choroby po pierwszej linii chemioterapii zawierającej pochodną platyny i fluoropirymidynę.

Na podstawie uzyskanych wyników stwierdzono, iż zasadnym jest stosowanie ramucyrumabu w skojarzeniu z paklitakselem w praktyce klinicznej, jako najlepszej dostępnej terapii.

RAM + PAK vs BSC

Ocena skuteczności i bezpieczeństwa opiniowanej technologii medycznej względem BSC została oparta na porównaniach pośrednich metodą częstościową oraz dodatkowo z wykorzystaniem metod bayesowskich. Do analizy skuteczności wykorzystano punkty końcowe typu „czas do zdarzenia” ze względu na fakt, iż porównania takie będą się cechowały najwyższą wiarygodnością – brak wpływu różnic w okresach leczenia między grupami (zarówno wewnątrz badań jak i między badaniami). Na porównania pośrednie w analizie profilu bezpieczeństwa zdecydowano się jedynie ze względu na fakt, iż są to najlepsze dostępne dowody naukowe – należy je jednak traktować ze szczególną dozą ostrożności ze względu na brak spójności w okresach raportowania zdarzeń niepożądanych.

Ocena skuteczności

Przeprowadzone analizy wykazały, iż ramucyrumab stosowany w skojarzeniu z paklitakselem jest terapią skuteczniejszą w porównaniu do BSC.

Udowodniono, że stosowanie RAM + PAK istotnie statystycznie wydłuża czas przeżycia całkowitego (OS) względem BSC. Szacuje się, że ryzyko wystąpienia zgonu w grupie przyjmującej opiniowaną technologię medyczną jest o 66% mniejsze względem tego ryzyka wśród chorych otrzymujących BSC. Wynik ten został potwierdzony obliczeniami z wykorzystaniem statystyki bayesowskiej, gdzie ryzyko wystąpienia zgonu w grupie RAM + PAK oszacowano na 65% mniejsze względem tego ryzyka w grupie BSC. Ryzyko

wystąpienia zgonu wśród chorych przyjmujących RAM + PAK okazało się więc znacznie niższe w porównaniu do tego ryzyka w grupie przyjmującej BSC. W opinii analityków uzyskane różnice są także istotne klinicznie.

W wyniku analiz wykazano także, że opiniowana technologia medyczna stosowana w skojarzeniu z paklitakselem istotnie statystycznie wydłuża czas do progresji choroby lub zgonu (PFS) w porównaniu do BSC. Analiza PFS wymagała przyjęcia szeregu założeń, ponieważ nie odnaleziono badań umożliwiających wykonanie porównania RAM + PAK względem BSC. Wykonanie obliczeń wiązało się z koniecznością ustalenia poziomu niepewności odnoszącego się do wspomnianych założeń. Przy założeniu, iż nie ma niepewności co do uzyskanych wyników otrzymano wynik, w którym ryzyko wystąpienia progresji choroby lub zgonu jest o 73% niższe względem tego ryzyka w grupie BSC. Kolejne analizy wykonane dla coraz większej niepewności odnośnie uzyskanego wyniku (przy wykorzystaniu statystyki bayesowskiej) potwierdziły wynik uzyskany w analizie podstawowej – w każdym przypadku ryzyko wystąpienia progresji choroby lub zgonu w grupie RAM + PAK było o 73% niższe względem BSC. Wyniki te świadczą o znacznej przewadze stosowania RAM + PAK w porównaniu do BSC. W opinii analityków uzyskane różnice między analizowanymi grupami mogą być uznane za klinicznie istotne.

Ocena bezpieczeństwa

Wyniki niniejszej analizy wskazują, że ramucyrumab stosowany w skojarzeniu z paklitakselem może być uznany za terapię bezpieczną. Należy jednak mieć na względzie częstsze występowanie neutropenii (nawet ≥ 3 . stopnia nasilenia) – co wykazano także w porównaniu opiniowanej technologii medycznej względem PAK. Możliwe, że w tym przypadku różnica między grupami jest istotna także klinicznie.

Wyniki analizy bezpieczeństwa należy traktować ze szczególną ostrożnością, ponieważ badania włączone do analizy nie zostały zaprojektowane tak, aby możliwe było wykazanie różnic między badanymi grupami w odniesieniu do profilu bezpieczeństwa. Ponadto, okres obserwacji nie był spójny dla analizowanych grup chorych. Wyniki analiz mają więc jedynie charakter poglądowy.

Zastosowanie RAM + PAK może wiązać się z częstszym zakończeniem udziału w badaniu z powodu zdarzeń niepożądanych.

Ramucyrumab stosowany w skojarzeniu z paklitakselem prawdopodobnie nie powoduje zwiększenia częstości występowania gorączki neutropenicznej ≥ 3 . stopnia nasilenia oraz niedokrwistości ≥ 3 . stopnia nasilenia. Możliwe jest jednak, że jego stosowanie będzie się wiązało z częstszym występowaniem neutropenii ≥ 3 . stopnia nasilenia w porównaniu do BSC.

RAM + PAK vs PAK

W badaniu *RAINBOW* okresy leczenia różnią się między analizowanymi grupami, co jest typowe dla badań klinicznych prowadzonych wśród chorych na nowotwór. Z tego powodu nie przeprowadzono obliczeń parametrów pozwalających oszacować istotność statystyczną różnicy między grupami, analizie poddano jedynie obliczenia wykonane przez autorów badania.

Ocena skuteczności

Analiza danych pochodzących z badania *RAINBOW* wykazała, iż stosowanie ramucyrumabu w skojarzeniu z paklitakselem jest skuteczniejsze w porównaniu z paklitakselem stosowanym w monoterapii.

Zastosowanie terapii skojarzonej (RAM + PAK) wiąże się z istotnie statystycznie dłuższym przeżyciem całkowitym względem tego przeżycia podczas stosowania jedynie paklitakselu. Parametr HR dla OS w populacji z regionu 1 wyniósł 0,726 (95% CI: 0,580; 0,909). Podobne wyniki uzyskano zarówno dla danych stratyfikowanych jak i niestratyfikowanych. Przy dostosowaniu wyniku do niezależnych czynników odpowiadających za dłuższy czas przeżycia całkowitego udowodniono również, iż zastosowanie RAM + PAK wiąże się z istotnie statystycznie mniejszym ryzykiem zgonu względem tego ryzyka w grupie PAK. Analiza w zależności od stężenia RAM po pierwszej dawce wykazała, że istotną różnicę w OS pomiędzy RAM + PAK i PAK obserwowano w przypadku wyższych stężeń leku. Udowodniono także, iż RAM + PAK skuteczniej wydłuża czas przeżycia całkowitego w przypadku wielu analizowanych podgrup, takich jak np. chorzy z 1. regionu geograficznego (populacja najbardziej zbliżona do populacji polskiej), chorzy w wieku poniżej 65 lat, chorzy w stanie sprawności równym 1 czy chorzy bez przerzutów dootrzewnowych. W opinii analityków oraz w oparciu o wnioski autorów przeglądu *EUnetHTA 2015* uzyskane różnice są istotne klinicznie.

Analiza jakości życia (istotnego klinicznie punktu końcowego) oceniana za pomocą kwestionariusza EORTC QLQ-C30 wykazała, iż zastosowanie RAM łącznie z PAK nie spowoduje większego obniżenia jakości życia niż stosowanie jedynie PAK – jakość życia przy stosowaniu RAM + PAK lub PAK można uznać za porównywalną. Podczas analizy jakości życia za pomocą kwestionariusza EQ-5D także wykazano, że RAM + PAK nie spowoduje większego obniżenia jakości życia niż stosowanie PAK samodzielnie.

Udowodniono, że zastosowanie RAM + PAK będzie się wiązało ze statystycznie (a także klinicznie – w opinii analityków) istotnie dłuższym czasem przeżycia wolnym od progresji choroby w porównaniu do PAK. Parametr HR dla PFS przy uwzględnieniu populacji z regionu 1 wyniósł 0,631 (95% CI: 0,506; 0,786). Podobnie uzyskany wynik dostosowany według niezależnych czynników odpowiadających za dłuższy PFS, oznacza istotnie niższe ryzyko wystąpienia progresji choroby lub zgonu w grupie przyjmującej opiniowaną technologię medyczną. Statystycznie istotną różnicę w odniesieniu do PFS pomiędzy grupą badaną i kontrolną odnotowano w przypadku wszystkich podgrup wyróżnionych ze względu na stężenie RAM po pierwszej dawce, z wyjątkiem podgrupy o najniższym stężeniu RAM. Podczas analizy tego punktu końcowego w podgrupach wykazano, że istotne statystycznie wydłużenie czasu wolnego od progresji choroby lub zgonu możliwe jest w przypadku większości z analizowanych podgrup. Według opinii zespołu analitycznego uzyskane różnice mogą być uważane za klinicznie istotne.

Wykazano ponadto, że czas do wystąpienia progresji choroby jest istotnie statystycznie (możliwe, że także klinicznie – w opinii analityków) dłuższy w przypadku stosowania RAM + PAK w porównaniu z PAK.

U chorych leczonych RAM + PAK, w porównaniu z chorymi leczonymi PAK możliwe jest istotnie statystycznie częstsze uzyskanie kontroli choroby. Odpowiedź obiektywna występowała istotnie statystycznie częściej w grupie RAM + PAK w porównaniu do PAK zarówno ogółem jak i w podziale na poszczególne regiony geograficzne. W przypadku analizy w podziale na wiek chorych, istotną statystycznie różnicę na korzyść RAM + PAK obserwowano jedynie wśród chorych w wieku ≥ 65 lat. Odpowiedź całkowitą obserwowano u niewielkiego odsetka chorych w obydwu grupach. Odpowiedź częściową natomiast, odnotowywano częściej w grupie RAM + PAK, a z kolei progresja choroby występowała blisko dwa razy częściej w grupie PAK. Stabilizację choroby raportowano w zbliżonych

odsetkach chorych. Należy podkreślić, że mediana czasu trwania odpowiedzi na leczenie była dłuższa w grupie RAM + PAK niż w grupie PAK. Uzyskane wyniki świadczą o tym, że po zastosowaniu RAM + PAK możliwe jest uzyskanie lepszej odpowiedzi na leczenie (częściej i przez dłuższy czas). W opinii analityków różnice między analizowanymi grupami mogą zostać uznane za klinicznie istotne.

Po zakończeniu udziału w badaniu zbliżony odsetek chorych w obydwu grupach (niemal połowa) rozpoczął kolejną terapię przeciwnowotworową.

Ocena bezpieczeństwa

Na podstawie przedstawionych częstości występowania zdarzeń lub działań niepożądanych możliwe jest wnioskowanie, iż dodanie ramucyrumabu do terapii paklitakselem nie powoduje znacznego pogorszenia profilu bezpieczeństwa, należy się jednak liczyć z tym, że niektóre ze zdarzeń mogą wystąpić częściej. Nie jest zasadne szacowanie istotności statystycznej różnic między grupami, a obserwowanie istotnych klinicznie różnic między analizowanymi terapiami w opinii analityków jest mało prawdopodobne (z wyjątkiem neutropenii, która występowała wyjątkowo często).

Ciężkie zdarzenia niepożądane wystąpiły u zbliżonego odsetka chorych.

Zdarzenia niepożądane raportowane w czasie leczenia (TEAE) wystąpiły u niemal wszystkich chorych biorących udział w badaniu *RAINBOW*. U 81,7% chorych z grupy RAM + PAK oraz u 62,6% chorych z grupy PAK były to zdarzenia ≥ 3 . stopnia nasilenia. TEAE prowadzące do zgonu wystąpiły w grupie RAM + PAK i w grupie PAK z podobną częstością. Analiza w podziale na wiek nie wykazała znaczących różnic (<65 lat vs ≥ 65 lat). Jedynie w przypadku neutropenii można stwierdzić, że wśród młodszych chorych ryzyko wystąpienia tego zdarzenia było niższe. Autorzy badania *RAINBOW* przedstawili także analizę częstości występowania TEAE w zależności od stężenia leku po podaniu pierwszej dawki opiniowanej technologii. Dla neutropenii i zmęczenia/astenii zauważalne było zwiększanie częstości występowania zdarzenia niepożądanego w miarę zwiększania stężenia leku. Natomiast dla gorączki neutropenicznej, leukopenii i nadciśnienia odsetki nie różniły się znacząco w poszczególnych grupach wyróżnionych ze względu na stężenie leku.

Najczęstsze TEAE (występujące u $\geq 25\%$ chorych w którejkolwiek z grup) to zdarzenia dotyczące przede wszystkim zaburzeń krwi i układu chłonnego oraz żołądka i jelit, ale także innych układów narządów:

- ⊕ zdarzenia dowolnego stopnia nasilenia: leukopenia, neutropenia, niedokrwistość, zmniejszenie łaknienia, neuropatia, krwawienie z nosa, biegunka, ból brzucha, nudności, wymioty, łysienie oraz zmęczenie;
- ⊕ zdarzenia ≥ 3 stopnia nasilenia: neutropenia.

Znacząco częstsze występowanie TEAE w grupie RAM + PAK odnotowano w przypadku leukopenii ogółem, neutropenii ogółem oraz ≥ 3 . stopnia nasilenia, krwawienia z nosa ogółem a także w przypadku zmęczenia ogółem.

W badaniu *RAINBOW* wyodrębniono również zdarzenia niepożądane szczególnego zainteresowania. Wyraźną różnicę w częstości występowania zaobserwowano w przypadku krwawienia/krwotoku, krwawienia z nosa oraz nadciśnienia (częściej w przypadku RAM + PAK).

Podczas oceny immunogenności nie odnotowano różnic pomiędzy grupą przyjmującą RAM + PAK i grupą PAK.

Przerwanie leczenia obserwowano z podobną częstością między analizowanymi grupami.

Uzupełniająca analiza bezpieczeństwa

Na podstawie dokumentów odnalezionych na stronach internetowych EMA i FDA uznano, iż podczas leczenia ramucyrumabem należy zwracać szczególną uwagę na możliwość wystąpienia tętnicznych incydentów zakrzepowo-zatorowych, perforacji przewodu pokarmowego, krwawienia, nadciśnienia tętniczego, zaburzenia gojenia się ran, zaburzeń czynności wątroby, białkomoczu i innych zaburzeń czynności nerek oraz reakcji w miejscu podania. W sytuacji wystąpienia tych zdarzeń o ciężkim nasileniu, należy czasowo lub definitywnie zakończyć leczenie ramucyrumabem. Z kolei w *Europejskiej bazie danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków* szczególnie często zgłaszano występowanie zdarzeń dotyczących zaburzeń żołądka i jelit, zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania oraz zaburzeń naczyniowych.

Wnioski końcowe

Analiza skuteczności wykazała, iż stosowanie ramucyrumabu w skojarzeniu z paklitakselem jest skuteczniejsze w porównaniu zarówno z BSC, jak i w porównaniu z paklitakselem stosowanym samodzielnie.

Wyniki porównania RAM + PAK względem BSC wskazują, że ramucyrumab stosowany w skojarzeniu z paklitakselem może być uznany za terapię o akceptowalnym bezpieczeństwie. Należy jednak mieć na względzie częstsze występowanie neutropenii (nawet ≥ 3 . stopnia nasilenia), chociaż występowanie gorączki neutropenicznej nie było znaczące i nie odnotowano statystycznie istotnej różnicy między grupami w częstości jej występowania. Natomiast analiza profilu bezpieczeństwa RAM+PAK w porównaniu z PAK wskazuje, iż dodanie ramucyrumabu do terapii paklitakselem nie spowoduje znacznego pogorszenia profilu bezpieczeństwa, należy się jednak liczyć z tym, że niektóre ze zdarzeń mogą wystąpić częściej.

Na podstawie uzyskanych wyników stwierdzono, iż zasadnym jest stosowanie RAM + PAK w praktyce klinicznej i należy go uznać za najskuteczniejszą metodę dostępną obecnie w terapii opisywanej populacji.

9. Dyskusja

Populację docelową zdefiniowaną w oparciu o projekt programu lekowego, stanowią chorzy na zaawansowanego gruczolaka żołądka lub połączenia przełykowo-żołądkowego, u których wykazano progresję choroby po pierwszej linii chemioterapii zawierającej pochodną platyny i fluoropirymidynę. Rak żołądka jest jednym z najczęściej rozpoznawanych nowotworów oraz stanowi drugą w kolejności przyczynę zgonów u chorych na nowotwór na świecie [54, 44]. Ponadto, z uwagi na niespecyficzną objawów, rozpoznanie często następuje już w zaawansowanej fazie choroby, a odsetek chorych z pięcioletnim przeżyciem wynosi około 10-30% [32]. Głównym celem leczenia nowotworów w zaawansowanym stadium jest uzyskanie lub utrzymanie dobrej jakości życia, zapobieganie wystąpieniu lub zmniejszenie nasilenia objawów oraz wydłużenie czasu przeżycia [90].

Wyniki porównań przeprowadzonych w ramach niniejszej analizy wskazują, iż ramucyrumab w skojarzeniu z paklitakselem jest terapią skuteczną i bezpieczną w leczeniu dorosłych chorych na zaawansowanego GŻ lub GPPŻ, u których wystąpiła progresja po I linii chemioterapii zawierającej pochodną platyny i fluoropirymidynę. Terapia ta wiąże się z uzyskaniem znaczących korzyści klinicznych (wydłużenie OS, PFS) zarówno w porównaniu z PAK podawanego w monoterapii, jak i z BSC. Ponadto, wyniki porównania bezpośredniego RAM + PAK vs PAK wykazały, iż stosowanie RAM + PAK powoduje m.in. uzyskanie odpowiedzi na leczenie u większego odsetka chorych i dłuższej odpowiedzi, przy braku różnic między grupami w ocenie jakości życia chorych – zastosowanie RAM łącznie z PAK nie spowoduje pogorszenia jakości życia chorych. Dodatkowo, częstość występowania zdarzeń niepożądanych po zastosowaniu analizowanej interwencji w populacji docelowej pozwala uznać profil bezpieczeństwa RAM + PAK za akceptowalny. Na podstawie porównania bezpośredniego RAM + PAK vs PAK możliwe jest wnioskowanie, iż dodanie RAM do leczenia PAK nie powoduje znacznego pogorszenia profilu bezpieczeństwa, niektóre zdarzenia mogą jednak wystąpić częściej. Ponadto, wyniki porównania pośredniego wskazują, iż RAM nie powoduje zwiększenia gorączki neutropenicznej ≥ 3 stopnia nasilenia oraz niedokrwistości ≥ 3 stopnia nasilenia – możliwym jest jednak, iż jego stosowanie będzie się wiązało z częstszym występowaniem neutropenii ≥ 3 stopnia nasilenia w porównaniu do BSC.

Na podstawie oceny jakości danych według zaleceń GRADE stwierdzono, iż punkty końcowe oceniane w niniejszej analizie tj. zgony, czas przeżycia całkowitego, ocena jakości życia, oraz profil bezpieczeństwa mają wagę krytyczną, ponieważ mają istotne klinicznie znaczenie oraz są niezbędne do wnioskowania na temat skuteczności i bezpieczeństwa analizowanej technologii medycznej w populacji docelowej. Pozostałym punktom końcowym przypisano wagę wysoką, ponieważ mogą mieć wpływ na wymienione istotne klinicznie punkty końcowe. Wnioski o jakości wyniku oparto m.in. na metodyce badań i ocenie zgodności populacji uwzględnionej w badaniach z populacją docelową wskazaną we wniosku refundacyjnym. Jakość danych z badania *RAINBOW* oceniono jako wysoką, natomiast jakość danych pochodzących z porównań pośrednich (metodą częstościową lub bayesowską) oceniono jako średnią. Szczegółowe uzasadnienie ocen wg zaleceń GRADE znajduje się powyżej (Rozdział 6.8.4).

Wiarygodność wewnętrzną analizy oceniono na podstawie jakości włączonych badań. Jej wyniki oparte zostały na badaniach randomizowanych, na podstawie których przeprowadzono porównanie bezpośrednie (RAM + PAK vs PAK) oraz porównanie wielokrotnie pośrednie uzupełnione metaanalizą sieciową (RAM + PAK vs BSC). Zidentyfikowano kilka ograniczeń włączonych badań. Większość badań włączonych do analizy nie została zaprojektowana tak, by możliwe było wykazanie różnic między analizowanymi grupami dla zdarzeń/działań niepożądanych. Metaanaliza sieciowa zawiera porównania pośrednie tych punktów końcowych, przez co wyniki dla analizy profilu bezpieczeństwa należy traktować ze szczególną ostrożnością. Ponadto, nie we wszystkich badaniach włączonych do metaanalizy sieciowej podano dokładny okres obserwacji chorych, a w tych w których możliwe było jego określenie, zaobserwowano że były one zróżnicowane (fakt ten ma wpływ na ocenę parametrów dotyczących profilu bezpieczeństwa). Za ograniczenie uznano również przedwczesne zakończenie badania *Thuss-Patience 2011* z powodu naruszeń/błędów w rekrutacji chorych – wynikiem czego było przedstawienie ostatecznych wyników jedynie dla 40 chorych łącznie w obu grupach (planowana liczba chorych, niezbędna do wykazania znamiennej statystycznie poprawy OS przy 80% mocy testu statystycznego, wynosiła po 60 chorych w każdej z grup). W związku z powyższym stwierdzono, że wiarygodność wewnętrzną analizy jest średnia.

Wiarygodność zewnętrzną analizy oceniona została jako średnia. Wszystkie uwzględnione w raporcie badania były randomizowane. Nie zidentyfikowano ograniczeń związanych z

interwencjami stosowanymi w badaniach, natomiast w badaniach włączonych do analizy, w których analizowano BSC, uznano iż interwencja ta najprawdopodobniej jest zbliżona do polskiej praktyki klinicznej. Niemniej jednak ocena wiarygodności zewnętrznej analizy została obniżona z uwagi na zidentyfikowane ograniczenia odnalezionych badań. Nie wszyscy chorzy uwzględnieni w badaniach włączonych do metaanalizy sieciowej mieli progresję po I linii chemioterapii – niektórzy byli po terapii adiuwantowej/neoadiuwantowej lub też po II linii leczenia systemowego. U części chorych we włączonych do niniejszej analizy badaniach wystąpiła progresja choroby w trakcie, a nie po poprzednim leczeniu. W części badań włączonych do porównania pośredniego uwzględniano także chorych z wynikiem w skali ECOG wynoszącym 2 (do zaproponowanego programu lekowego mają być włączani chorzy z wynikiem w skali ECOG 0 lub 1). Ponadto, w badaniu *COUGAR-02* uczestniczyli także chorzy na raka przełyku (stanowili około 20%). Należy również wziąć pod uwagę fakt, iż w większości włączonych do analizy badań, populację badaną stanowili chorzy rasy azjatyckiej (biorąc pod uwagę prawdopodobnie odmienną względem innych ras biologię nowotworu [53], stwierdza się u tych chorych większą predyspozycję do zachorowania na raka żołądka), dlatego też ekstrapolowanie danych z tej rasy np. na chorych rasy kaukaskiej należałoby wykonywać z dużą ostrożnością. Wszystkie wymienione ograniczenia mogą utrudniać przeniesienie wyników na populację docelową, a tym samym obniżać wiarygodność zewnętrznej analizy. Ponadto, do analizy nie włączano badań obserwacyjnych, w związku z czym utrudnione jest odniesienie uzyskanych wyników do praktyki klinicznej.

W trakcie przeszukiwania rejestru badań klinicznych odnaleziono 1 randomizowane, otwarte badanie kliniczne. Z uwagi na brak aktualnej weryfikacji danych, status rekrutacji chorych do tego badania jest nieznany (brak informacji o czasie rozpoczęcia oraz zakończenia badania). Ponieważ badanie to ma na celu porównanie skuteczności i bezpieczeństwa paklitakselu oraz irynotekanu u chorych na nawrotowego lub przerzutowego raka żołądka, u których wystąpiła progresja po pierwszej linii leczenia, jego wyniki potencjalnie mogą zwiększyć pulę danych wykorzystanych w porównaniu wielokrotnie pośrednim oraz w metaanalizie sieciowej.

W wyniku przeszukiwania baz informacji medycznej oraz zasobów internetowych odnaleziono 3 opracowania wtórne spełniające kryteria włączenia do analizy (*Abdel-Rahman 2015*, *EUnetHTA 2015* i *Wang 2015*). W przeglądzie *EUnetHTA 2015*, którego cel był spośród wszystkich odnalezionych przeglądów najbardziej zbliżony do celu niniejszego

opracowania, analizowane były wyniki skuteczności i bezpieczeństwa preparatu RAM + PAK w populacji docelowej. Przedstawiono w nim wyniki porównania bezpośredniego RAM + PAK vs PAK oraz wyniki porównania pośredniego i porównania wielokrotnie pośredniego RAM + PAK względem m.in. BSC, na podstawie których można wnioskować o udowodnionej skuteczności analizowanej interwencji oraz akceptowalnym profilu bezpieczeństwa w populacji chorych na zaawansowanego raka żołądka lub GPPŻ.

Ramucyrumab nie jest obecnie finansowany w Polsce, nie odnaleziono również żadnych rekomendacji dotyczących finansowania tego leku w populacji docelowej w innych krajach. Warty uwagi jest także fakt, że większość wytycznych ukazała się przed opublikowaniem wyników randomizowanego badania *RAINBOW*, wskazującego na skuteczne i bezpieczne działanie RAM w skojarzeniu z PAK, może być to przyczyną częstszego zalecania innego postępowania terapeutycznego takiego jak BSC, czy udział chorego w badaniach klinicznych. Należy jednocześnie podkreślić, iż w związku z faktem, że RAM przeznaczony jest do stosowania u chorych na raka żołądka (choroba rzadka o zagrażającym życiu i wyniszczającym charakterze) i stanowi korzystną opcję leczniczą, pomimo dostępności innych terapii dla tej populacji, został on uznany przez EMA za „lek sierocy”. Status ten w pewnym stopniu usprawiedliwia wysoki koszt leku związany z koniecznością zwrotu nakładów poniesionych w związku z prowadzonymi badaniami oraz zakłada brak obowiązku przeprowadzenia pełnej analizy ekonomicznej, a jedynie uzasadnienia ceny leku.

Podsumowując, na podstawie uzyskanych wyników wskazujących, że RAM + PAK stanowi najskuteczniejszą metodę dostępną obecnie w terapii chorych na zaawansowanego gruczolaka żołądka lub połączenia przełykowo-żołądkowego, u których wykazano progresję choroby po pierwszej linii chemioterapii zawierającej pochodną platyny i fluoropirymidynę, można uznać za zasadne wnioskowanie o finansowanie ocenianej interwencji w ramach zaproponowanego Programu lekowego.

10. Załączniki

10.1. Porównanie RAM + PAK względem PAK – dane w podgrupach

10.1.1. Ocena skuteczności

10.1.1.1. Czas przeżycia całkowitego

Autorzy badania wskazali, że analiza wieloczynnikowa wykazała istotne statystycznie różnice w czasie przeżycia całkowitego dla porównania chorych (bez względu na przyjmowane interwencje):

- ⊗ z regionu 3. vs z regionu 2.;
- ⊗ o stanie sprawności w skali ECOG 0 vs 1;
- ⊗ o utracie masy ciała przed włączeniem do badania >10% vs <10%;
- ⊗ z liczbą zmian przerzutowych ≤ 2 vs ≥ 3 ;
- ⊗ z wodobrzuszem vs bez wodobrzusza;
- ⊗ z guzem o umiarkowanym zróżnicowaniu vs o niewielkim zróżnicowaniu;
- ⊗ po przebytej gastrektomii vs bez przebytej gastrektomii.

Analiza w podziale na grupy chorych w zależności od stężenia RAM po pierwszej dawce wykazała, że istotną różnicę w OS pomiędzy RAM + PAK i PAK obserwowano w przypadku podgrupy Q3 (28,0; <35,5 $\mu\text{g/ml}$) i Q4 (35,5; $\leq 76,7$ $\mu\text{g/ml}$). Przy niższych stężeniach leku nie wykazano statystycznie istotnej różnicy.

Szczegółowe dane zaprezentowano w poniższej tabeli.

Tabela 70.
Czas przeżycia całkowitego (OS) w zależności od stężenia RAM po pierwszej dawce

Badanie (publikacja)	RAM + PAK		PAK		HR (95% CI)	IS ⁴⁰
	Mediana (95% CI) [mies.]	N	Mediana (95% CI) [mies.]	N		

⁴⁰ istotność statystyczna

Badanie (publikacja)	RAM + PAK		PAK		HR (95% CI)	IS ⁴⁰
	Mediana (95% CI) [mies.]	N	Mediana (95% CI) [mies.]	N		
OS w zależności od stężenia leku po pierwszej dawce (chorzy z grupy Q1) – wynik stratyfikowany* przy zastosowaniu analizy wieloczynnikowej						
RAINBOW (Taberero 2015)	6,5 (b/d)	80	7,4 (b/d)	335	1,04 (0,79; 1,37)	NIE p=0,7891
OS w zależności od stężenia leku po pierwszej dawce (chorzy z grupy Q2) – wynik stratyfikowany* przy zastosowaniu analizy wieloczynnikowej						
RAINBOW (Taberero 2015)	8,6 (b/d)	80	7,4 (b/d)	335	0,84 (0,64; 1,11)	NIE p=0,2168
OS w zależności od stężenia leku po pierwszej dawce (chorzy z grupy Q3) – wynik stratyfikowany* przy zastosowaniu analizy wieloczynnikowej						
RAINBOW (Taberero 2015)	11,0 (b/d)	80	7,4 (b/d)	335	0,69 (0,51; 0,92)	TAK p=0,0107
OS w zależności od stężenia leku po pierwszej dawce (chorzy z grupy Q4) – wynik stratyfikowany* przy zastosowaniu analizy wieloczynnikowej						
RAINBOW (Taberero 2015)	12,9 (b/d)	81	7,4 (b/d)	335	0,53 (0,40; 0,71)	TAK p<0,0001
GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – krytyczna						

* wynik dostosowany według niezależnych czynników odpowiadających za dłuższy czas przeżycia całkowitego: pochodzenie z regionu 3 (Japonia, Korea Płd., Hong Kong, Singapur i Tajwan), stan sprawności w skali ECOG=0, utrata masy ciała <10%, maksymalnie 2 zmiany przerzutowe, brak wodobrzusza, dobrze lub umiarkowanie zróżnicowany guz oraz przeżyta gastrektomia

Wykonano także analizę OS w podgrupach chorych wyróżnionych na podstawie czynników demograficznych oraz klinicznych. Zaobserwowano istotną statystycznie różnicę pomiędzy RAM + PAK i PAK w następujących podgrupach:

- ⊗ chorzy, u których czas do progresji choroby po I linii leczenia wynosił co najmniej 6 miesięcy;
- ⊗ chorzy z mierzalnymi zmianami nowotworowymi;
- ⊗ chorzy z regionu 1;
- ⊗ chorzy z regionu 1 i 2;
- ⊗ kobiety;
- ⊗ chorzy w wieku <65 lat (autorzy wskazali jednak, że nie było statystycznie istotnej interakcji pomiędzy grupami wiekowymi, p=0,3712);
- ⊗ chorzy w stanie sprawności 1 w skali ECOG;
- ⊗ chorzy z utratą masy ciała przed włączeniem do badania <10%;
- ⊗ chorzy z pierwotną lokalizacją guza w połączeniu przełykowo-żołądkowym;

- ⊗ chorzy, którzy w I linii leczenia otrzymywali chemioterapię trójlekową;
- ⊗ chorzy z podtypem histologicznym jelitowym;
- ⊗ chorzy o liczbie zmian przerzutowych nie większej niż 2;
- ⊗ chorzy bez przerzutów dootrzewnowych;
- ⊗ chorzy z przerzutami do wątroby;
- ⊗ chorzy, którzy nie przeżyli gastrektomii.

W pozostałych podgrupach chorych nie wykazano istotnej statystycznie różnicy pomiędzy RAM + PAK i PAK. Dane zaprezentowano w poniższej tabeli.

Tabela 71.
Czas przeżycia całkowitego (OS) – analiza w podgrupach

Badanie (publikacja)	Podgrupa	RAM + PAK		PAK		HR (95% CI)	IS	
		Mediana (95% CI) [mies.]	N	Mediana (95% CI) [mies.]	N			
OS – wynik stratyfikowany								
RAINBOW (Wilke 2014)	Czas do progresji choroby po I linii leczenia	<6 mies.	b/d	250	b/d	256	0,871 (0,714; 1,062)	NIE
		≥6 mies.	b/d	80	b/d	79	0,615 (0,422; 0,896)	TAK
	Mierzalność zmian nowotworowych	Niemierzalne	b/d	63	b/d	62	1,101 (0,739; 1,641)	NIE
		Mierzalne	b/d	267	b/d	273	0,750 (0,617; 0,911)	TAK
RAINBOW (Wilke 2014)	Region geograficzny	Region 1	b/d	198	b/d	200	0,726 (0,580; 0,909)	TAK
		Region 2	b/d	23	b/d	21	0,797 (0,383; 1,660)	NIE
Region 1 i 2*		8,5 (7,4; 9,8)	221	5,9 (5,2; 7,1)	221	0,732 (0,591; 0,907)	TAK p=0,0002	
Region 3		12,1 (10,0; 13,3)	109	10,5 (7,8; 14,1)	114	0,986 (0,727; 1,337)	NIE p=0,9287	
RAINBOW (Wilke 2014)	Płeć	Mężczyźni	b/d	229	b/d	243	0,814 (0,657; 1,009)	NIE
		Kobiety	b/d	101	b/d	92	0,672 (0,483; 0,935)	TAK
RAINBOW (Muro 2015)	Wiek	<65 lat	9,3 (8,0; 10,6)	204	7,1 (5,7; 7,8)	212	0,753 (0,604; 0,939)	TAK p=0,0112
		≥65 lat	10,7 (8,1; 12,2)	126	8,7 (5,5; 11,0)	123	0,861 (0,636; 1,165)	NIE p=0,3394
RAINBOW (Wilke 2014)	Stan sprawności w	0	b/d	117	b/d	144	0,778 (0,578; 1,048)	NIE

Badanie (publikacja)	Podgrupa	RAM + PAK		PAK		HR (95% CI)	IS		
		Mediana (95% CI) [mies.]	N	Mediana (95% CI) [mies.]	N				
	skali ECOG	1	b/d	213	b/d	191	0,771 (0,619; 0,962)	TAK	
	Utrata masy ciała przed włączeniem do badania	<10%	b/d	277	b/d	286	0,797 (0,658; 0,967)	TAK	
		≥10%	b/d	53	b/d	47	0,787 (0,494; 1,253)	NIE	
	Pierwotna lokalizacja guza	Żołądek	b/d	264	b/d	264	0,899 (0,736; 1,096)	NIE	
		Połączenie przełykowo-żołądkowe	b/d	66	b/d	71	0,521 (0,348; 0,781)	TAK	
	I linia chemioterapii	Dwulekowa	b/d	253	b/d	246	0,858 (0,700; 1,052)	NIE	
		Trójlekowa	b/d	76	b/d	87	0,685 (0,480; 0,979)	TAK	
	Podtyp histologiczny	Jelitowy	b/d	145	b/d	135	0,705 (0,534; 0,932)	TAK	
		Rozlany	b/d	115	b/d	133	0,856 (0,641; 1,145)	NIE	
		Mieszany, nieznan lub brak danych	b/d	70	b/d	67	0,955 (0,631; 1,446)	NIE	
	Liczba zmian przerzutowych	≤2	b/d	209	b/d	232	0,749 (0,598; 0,939)	TAK	
		≥3	b/d	121	b/d	103	0,815 (0,605; 1,098)	NIE	
	Przerzuty dootrzewnowe	Tak	b/d	163	b/d	152	0,807 (0,627; 1,038)	NIE	
		Nie	b/d	167	b/d	183	0,758 (0,589; 0,976)	TAK	
	RAINBOW (Wilke 2014b)	Przerzuty do wątroby	Tak	b/d	b/d	b/d	b/d	0,71 (0,54; 0,93)	TAK p=0,0115
			Nie	b/d	b/d	b/d	b/d	0,88 (0,69; 1,11)	NIE p=0,2739
	RAINBOW (Wilke 2014)	Przebyta gastrektomia	Tak	b/d	133	b/d	126	0,939 (0,697; 1,263)	NIE
			Nie	b/d	197	b/d	209	0,753 (0,601; 0,944)	TAK

GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – krytyczna

* łączna analiza dla regionów 1. i 2. została przedstawiona z powodu podobieństwa chorych z tych dwóch regionów i małej liczebności regionu 2.

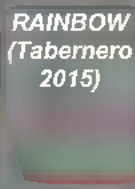
10.1.1.2. Progresja choroby

10.1.1.2.1 Progresja choroby lub zgon

Progresja choroby lub zgon analizowana była w podziale na grupy chorych w zależności od stężenia RAM. Po pierwszej dawce zaobserwowano, że wyższe stężenie leku związane jest z niższym prawdopodobieństwem występowania progresji choroby lub zgonu.

Dane zaprezentowane zostały w poniższej tabeli.

Tabela 72.
Progresja choroby lub zgon w zależności od stężenia RAM po pierwszej dawce

Badanie (publikacja)	Podgrupa	RAM + PAK		PAK		
		n (%)	N	n (%)	N	
Progresja choroby lub zgon						
	Stężenie leku po pierwszej dawce (populacja, w której oceniano farmakokinetykę)	Q1 (11,6; <22,8 µg/ml)	69 (86,3)	80	296 (88,4)	335
		Q2 (22,8; <28,0 µg/ml)	73 (91,3)	80	296 (88,4)	335
		Q3 (28,0; <35,5 µg/ml)	67 (83,8)	80	296 (88,4)	335
		Q4 (35,5; ≤76,7 µg/ml)	65 (80,2)	81	296 (88,4)	335
GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – wysoka						

10.1.1.2.2 Czas przeżycia wolny od progresji choroby (PFS)

Statystycznie istotną różnicę w odniesieniu do PFS pomiędzy grupą badaną i kontrolną odnotowano w przypadku wszystkich podgrup wyróżnionych ze względu na stężenie RAM po pierwszej dawce, z wyjątkiem podgrupy Q1 (najniższe stężenie leku).

Szczegółowe dane zaprezentowano w poniższej tabeli.

Tabela 73.
Czas przeżycia wolny od progresji choroby (PFS) w zależności od stężenia RAM po pierwszej dawce

Badanie (publikacja)	RAM + PAK		PAK		HR (95% CI)	IS
	Mediana (95% CI) [mies.]	N	Mediana (95% CI) [mies.]	N		
PFS w zależności od stężenia leku po pierwszej dawce (chorzy z grupy Q1) – wynik stratyfikowany* przy zastosowaniu analizy wieloczynnikowej						

Badanie (publikacja)	RAM + PAK		PAK		HR (95% CI)	IS
	Mediana (95% CI) [mies.]	N	Mediana (95% CI) [mies.]	N		
RAINBOW (Taberno 2015)	2,9 (b/d)	80	2,9 (b/d)	335	0,84 (0,64; 1,10)	NIE p=0,1985
PFS w zależności od stężenia leku po pierwszej dawce (chorzy z grupy Q2) – wynik stratyfikowany* przy zastosowaniu analizy wieloczynnikowej						
RAINBOW (Taberno 2015)	4,6 (b/d)	80	2,9 (b/d)	335	0,66 (0,51; 0,86)	TAK p=0,0021
PFS w zależności od stężenia leku po pierwszej dawce (chorzy z grupy Q3) – wynik stratyfikowany* przy zastosowaniu analizy wieloczynnikowej						
RAINBOW (Taberno 2015)	4,5 (b/d)	80	2,9 (b/d)	335	0,63 (0,48; 0,82)	TAK p=0,0007
PFS w zależności od stężenia leku po pierwszej dawce (chorzy z grupy Q4) – wynik stratyfikowany* przy zastosowaniu analizy wieloczynnikowej						
RAINBOW (Taberno 2015)	6,8 (b/d)	81	2,9 (b/d)	335	0,41 (0,31; 0,54)	TAK p<0,0001
GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – wysoka						

* wynik dostosowany do następujących czynników: płeć, utrata masy ciała, liczba zmian przerzutowych, obecność przerzutów do wątroby

PFS analizowano także w podgrupach wyróżnionych ze względu na czynniki demograficzne oraz kliniczne. Statystycznie istotną przewagę odnotowano dla następujących podgrup chorych:

- ⊗ chorzy z mierzalnymi zmianami nowotworowymi;
- ⊗ chorzy z regionu geograficznego:
 - ⊗ regionu 1;
 - ⊗ regionów 1 i 2;
 - ⊗ regionu 3;
- ⊗ chorzy z utratą masy ciała przed włączeniem do badania <10%;
- ⊗ chorzy z podtypem histologicznym:
 - ⊗ jelitowym;
 - ⊗ rozlanym.

Ponadto we wszystkich podgrupach wyróżnionych ze względu na czas do progresji choroby po I linii leczenia; płeć, wiek (autorzy wskazali, że nie było statystycznie istotnej interakcji pomiędzy grupami wiekowymi, p=0,1776), stan sprawności w skali ECOG, pierwotną lokalizację guza, I linię chemioterapii, liczbę zmian przerzutowych, obecność lub brak przerzutów dootrzewnowych, przerzutów do wątroby oraz wcześniej przebytej gastrektomii także odnotowano statystycznie istotną przewagę RAM + PAK w porównaniu z PAK.

Dodatkowo autorzy badania wskazali, że analiza wieloczynnikowa wykazała istotne statystycznie różnice dla porównania chorych (bez względu na przyjmowane interwencje):

- ⊗ kobiet vs mężczyzn;
- ⊗ o utracie masy ciała przed włączeniem do badania >10% vs <10%;
- ⊗ z liczbą zmian przerzutowych ≤2 vs ≥3;
- ⊗ z vs bez przerzutów do wątroby.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 74.

Czas przeżycia wolny od progresji choroby – analiza w podgrupach

Badanie (publikacja)	Podgrupa	RAM + PAK		PAK		HR (95% CI)	IS	
		Mediana (95% CI) [mies.]	N	Mediana (95% CI) [mies.]	N			
PFS – wynik stratyfikowany								
RAINBOW (Wilke 2014)	Czas do progresji choroby po I linii leczenia	<6 mies.	b/d	250	b/d	256	0,676 (0,558; 0,819)	TAK
		≥6 mies.	b/d	80	b/d	79	0,512 (0,359; 0,731)	TAK
	Mierzalność zmian nowotworowych	Niemierzalna	b/d	63	b/d	62	0,833 (0,559; 1,239)	NIE
		Mierzalna	b/d	267	b/d	273	0,599 (0,497; 0,721)	TAK
	Region geograficzny	Region 1	b/d	198	b/d	200	0,631 (0,506; 0,786)	TAK
		Region 2	b/d	23	b/d	21	0,725 (0,355; 1,482)	NIE
		Region 1 i 2*	4,2 (3,9; 4,9)	221	2,9 (2,6; 3,5)	221	0,639 (0,518; 0,788)	TAK
RAINBOW (Wilke 2014, Wilke 2014b)	Region 3	5,5 (4,2; 5,7)	109	2,8 (2,8; 4,1)	114	0,628 (0,473; 0,834)	TAK p=0,0014	
RAINBOW (Wilke 2014)	Płeć	Mężczyźni	b/d	229	b/d	243	0,592 (0,483; 0,727)	TAK
		Kobiety	b/d	101	b/d	92	0,670 (0,487; 0,923)	TAK
RAINBOW (Muro 2015)	Wiek**	<65 lat	4,3 (4,2; 5,3)	204	2,8 (2,7; 3,0)	212	0,572 (0,460; 0,711)	TAK p<0,0001
		≥65 lat	4,6 (4,2; 5,7)	126	2,9 (2,8; 4,2)	123	0,673 (0,506; 0,894)	TAK p=0,066
RAINBOW (Wilke 2014)	Stan sprawności w skali ECOG	0	b/d	117	b/d	144	0,663 (0,503; 0,875)	TAK
		1	b/d	213	b/d	191	0,568 (0,455; 0,708)	TAK

Badanie (publikacja)	Podgrupa		RAM + PAK		PAK		HR (95% CI)	IS	
			Mediana (95% CI) [mies.]	N	Mediana (95% CI) [mies.]	N			
	Utrata masy ciała przed włączeniem do badania	<10%	b/d	277	b/d	286	0,593 (0,494; 0,713)	TAK	
		≥10%	b/d	53	b/d	47	1,012 (0,642; 1,596)	NIE	
	Pierwotna lokalizacja guza	Żołądek	b/d	264	b/d	264	0,694 (0,575; 0,838)	TAK	
		Połączenie przełykowo-żołądkowe	b/d	66	b/d	71	0,387 (0,256; 0,587)	TAK	
	I linia chemioterapii	Dwulekowa	b/d	253	b/d	246	0,650 (0,535; 0,788)	TAK	
		Trójlekowa	b/d	76	b/d	87	0,592 (0,413; 0,848)	TAK	
	Podtyp histologiczny	Jelitowy	b/d	145	b/d	135	0,531 (0,407; 0,692)	TAK	
		Rozlany	b/d	115	b/d	133	0,695 (0,520; 0,930)	TAK	
		Mieszany, nieznan lub brak danych	b/d	70	b/d	67	0,734 (0,495; 1,088)	NIE	
	Liczba zmian przerzutowych	≤2	b/d	209	b/d	232	0,639 (0,516; 0,791)	TAK	
		≥3	b/d	121	b/d	103	0,577 (0,430; 0,775)	TAK	
	Przerzuty dootrzewnowe	Tak	b/d	163	b/d	152	0,726 (0,564; 0,936)	TAK	
		Nie	b/d	167	b/d	183	0,526 (0,415; 0,666)	TAK	
	RAINBOW (Wilke 2014b)	Przerzuty do wątroby	Tak	b/d	150	b/d	138	0,47 (0,36; 0,60)	TAK p<0,0001
			Nie	b/d	180	b/d	197	0,76 (0,61; 0,96)	TAK p=0,0204
	RAINBOW (Wilke 2014)	Wcześniej przebyta gastrektomia	Tak	b/d	133	b/d	126	0,624 (0,475; 0,819)	TAK
Nie			b/d	197	b/d	209	0,641 (0,512; 0,801)	TAK	

GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – wysoka

* łączna analiza dla regionów 1. i 2. została przedstawiona z powodu podobieństwa chorych z tych dwóch regionów i małej liczebności regionu 2.

** p=0,1776 (brak istotności statystycznej) dla interakcji między grupami wiekowymi

10.1.1.3. Odpowiedź na leczenie

10.1.1.3.1 Odpowiedź na leczenie

Odpowiedź obiektywna (odpowiedź całkowita lub częściowa) występowała istotnie statystycznie częściej w grupie badanej w podziale na poszczególne regiony geograficzne. W przypadku analizy w podziale na wiek chorych, istotną statystycznie różnicę obserwowano jedynie wśród chorych w wieku ≥ 65 lat.

Tabela 75.
Odpowiedź na leczenie – analiza w podgrupach

Badanie (publikacja)	Podgrupa	RAM + PAK		PAK		OR (95% CI)	IS	
		n (%)	N	n (%)	N			
Odpowiedź obiektywna								
RAINBOW (Wilke 2014)	Region geograficzny	Region 1 i 2*	55 (24,9)	221	31 (14,0)	221	2,087 (1,278; 3,409)	TAK
		Region 3	37 (33,9)	109	23 (20,2)	114	2,235 (1,177; 4,244)	TAK
RAINBOW (Muro 2015)	Wiek	<65 lat	58 (28,4)	204	30 (14,2)	212	2,66 (1,60; 4,44)	TAK p<0,0001
		≥ 65 lat	34 (27,0)	126	24 (19,5)	123	1,55 (0,85; 2,85)	NIE p=0,1529
GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – wysoka								

* łączna analiza dla regionów 1. i 2. została przedstawiona z powodu podobieństwa chorych z tych dwóch regionów i małej liczebności regionu 2.

10.1.1.4. Systemowa terapia przeciwnowotworowa po zakończeniu leczenia badaną interwencją

W poniższej tabeli przedstawiono terapie, jakie chorzy przyjmowali po zakończeniu udziału w badaniu. Chorzy mogli być przypisani do więcej niż jednej kategorii. Nie obserwowano dużych różnic pomiędzy grupą badaną i kontrolną w częstości przyjmowania terapii po zakończeniu leczenia badaną interwencją.

Tabela 76.
Systemowa terapia przeciwnowotworowa po zakończeniu leczenia badaną interwencją – analiza w podgrupach

Badanie (publikacja)	Podgrupa	RAM + PAK		PAK	
		n (%)	N	n (%)	N
Ogółem					

Badanie (publikacja)	Podgrupa	RAM + PAK		PAK		
		n (%)	N	n (%)	N	
RAINBOW (Wilke 2014)	Region geograficzny	Region 1	76 (38,4)	198	72 (36,0)	200
		Region 2	7 (30,4)	23	7 (33,3)	21
		Region 1 i 2*	83 (37,6)	221	79 (35,7)	221
		Region 3	75 (68,8)	109	75 (65,8)	114
Chemioterapia						
RAINBOW (Wilke 2014)	Region geograficzny	Region 1	76 (38,4)	198	71 (35,5)	200
		Region 2	7 (30,4)	23	7 (33,3)	21
		Region 1 i 2*	83 (37,6)	221	78 (35,3)	221
		Region 3	75 (68,8)	109	74 (64,9)	114
Irynotekan						
RAINBOW (Wilke 2014)	Region geograficzny	Region 1	57 (28,8)	198	48 (24,0)	200
		Region 2	6 (26,1)	23	7 (33,3)	21
		Region 1 i 2*	63 (28,5)	221	55 (24,9)	221
		Region 3	61 (56,0)	109	62 (54,4)	114
Fluorouracyl						
RAINBOW (Wilke 2014)	Region geograficzny	Region 1	55 (27,8)	198	47 (23,5)	200
		Region 2	2 (8,7)	23	4 (19,0)	21
		Region 1 i 2*	57 (25,8)	221	51 (23,1)	221
		Region 3	26 (23,9)	109	23 (20,2)	114
Antracykliny, środki antyneoplastyczne, analogi kwasu foliowego, analogi iperytu azotowego, leki niesteroidowe, antybiotyki cytotoksyczne, pochodne platyny, pochodne podofilotoksyny, analogi pirymidyny lub taksany						
RAINBOW (Wilke 2014)	Region geograficzny	Region 1	60 (30,3)	198	50 (25,0)	200
		Region 2	4 (17,4)	23	3 (14,3)	21
		Region 1 i 2*	64 (29,0)	221	53 (24,0)	221
		Region 3	61 (56,0)	109	60 (52,6)	114
Terapie biologiczne						
RAINBOW (Wilke 2014)	Region geograficzny	Region 1	9 (4,5)	198	5 (2,5)	200
		Region 2	0 (0,0)	23	1 (4,8)	21
		Region 1 i 2*	9 (4,1)	221	6 (2,7)	221
		Region 3	14 (12,8)	109	12 (10,5)	114
Inna chemioterapia lub leki biologiczne						
RAINBOW (Wilke 2014)	Region geograficzny	Region 1	0 (0,0)	198	1 (0,5)	200
		Region 2	0 (0,0)	23	0 (0,0)	21

Badanie (publikacja)	Podgrupa	RAM + PAK		PAK	
		n (%)	N	n (%)	N
	Region 1 i 2*	0 (0,0)	221	1 (0,5)	221
	Region 3	1 (0,9)	109	6 (5,3)	114

GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – wysoka

* łączna analiza dla regionów 1. i 2. została przedstawiona z powodu podobieństwa chorych z tych dwóch regionów i małej liczebności regionu 2.

10.1.1.5. Zgony

Wyższe stężenie RAM po pierwszej dawce było związane z niższym odsetkiem zgonów. Szczegółowe dane zawarte zostały w poniższej tabeli.

Tabela 77.

Zgony w zależności od stężenia RAM po pierwszej dawce

Badanie (publikacja)	Podgrupa	RAM + PAK		PAK		
		n (%)	N	n (%)	N	
Zgony						
RAINBOW (Taberero 2015)	Stężenie leku po pierwszej dawce (populacja, w której oceniano farmakokinetykę)	Q1 (11,6; <22,8 µg/ml)	68 (85,0)	80	260 (77,6)	335
		Q2 (22,8; <28,0 µg/ml)	67 (83,8)	80	260 (77,6)	335
		Q3 (28,0; <35,5 µg/ml)	58 (72,5)	80	260 (77,6)	335
		Q4 (35,5; ≤76,7 µg/ml)	57 (70,4)	81	260 (77,6)	335

GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – krytyczna

10.1.2. Ocena bezpieczeństwa

10.1.2.1. Zdarzenia/działania niepożądane raportowane w czasie leczenia (ang. *treatment-emergent adverse events*)

Analiza w podziale na wiek nie wykazała znaczących różnic w częstości występowania zdarzeń niepożądanych u chorych w wieku poniżej 65 lat oraz tych w wieku co najmniej 65 lat. Jedynie w przypadku neutropenii, leukopenii ogółem w grupie PAK oraz neuropatii ogółem w grupie PAK można stwierdzić, że wśród młodszych chorych ryzyko wystąpienia tego zdarzenia było niższe.

Dane zamieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 78.

Zdarzenia niepożądane raportowane w czasie leczenia, odnotowane u co najmniej 20% chorych w grupie RAM + PAK oraz hematologiczne zdarzenia niepożądane odnotowane u co najmniej 10% chorych w grupie RAM + PAK, w podziale na wiek

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Liczba chorych							
		<65 r.ż. (N=410)				≥65 r.ż. (N=242)			
		RAM + PAK (N=204)		PAK (N=206)		RAM + PAK (N=123)		PAK (N=119)	
		Ogółem	≥3	Ogółem	≥3	Ogółem	≥3	Ogółem	≥3
RAINBOW (Muro 2015)	Zdarzenia niepożądane ogółem	202 (99,0)	162 (79,4)	200 (97,1)	132 (64,1)	122 (99,2)	105 (85,4)	122 (99,2)	74 (60,2)
Zaburzenia krwi i układu chłonnego									
RAINBOW (Muro 2015)	Gorączka neutropeniczna*	4 (2,0)	4 (2,0)	6 (2,9)	6 (2,9)	6 (4,9)	6 (4,9)	2 (1,6)	2 (1,6)
	Neutropenia	101 (49,5)	73 (35,8)	50 (24,3)	33 (16,0)	77 (62,6)	60 (48,8)	52 (42,3)	29 (23,6)
	Leukopenia	65 (31,9)	30 (14,7)	35 (17,0)	13 (6,3)	46 (37,4)	27 (22,0)	34 (27,6)	9 (7,3)
RAINBOW (Muro 2015)	Niedokrwistość	62 (30,4)	19 (9,3)	76 (36,9)	22 (10,7)	49 (39,8)	11 (8,9)	41 (33,3)	12 (9,8)
	Trombocytopenia	25 (12,3)	3 (1,5)	12 (5,8)	6 (2,9)	18 (14,6)	2 (1,6)	8 (6,5)	0 (0,0)
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania									
RAINBOW (Muro 2015)	Obrzęk obwodowy	46 (22,5)	4 (2,0)	25 (12,1)	1 (0,5)	36 (29,3)	1 (0,8)	20 (16,3)	1 (0,8)
	Zmniejszenie łaknienia	76 (37,3)	5 (2,5)	61 (29,6)	9 (4,4)	55 (44,7)	5 (4,1)	44 (35,8)	4 (3,3)
Zaburzenia naczyniowe									
RAINBOW (Muro 2015)	Krwawienie z nosa	62 (30,4)	0 (0,0)	12 (5,8)	0 (0,0)	38 (30,9)	0 (0,0)	11 (8,9)	0 (0,0)
Zaburzenia układu nerwowego									
RAINBOW (Muro 2015)	Neuropatia**	96 (47,1)	17 (8,3)	66 (32,0)	5 (2,4)	54 (43,9)	10 (8,1)	53 (43,1)	10 (8,1)
Zaburzenia żołądka i jelit									
RAINBOW	Biegunka	71 (34,8)	8 (3,9)	43 (20,9)	3 (1,5)	35 (28,5)	4 (3,3)	33 (26,8)	2 (1,6)

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Liczba chorych							
		<65 r.ż. (N=410)				≥65 r.ż. (N=242)			
		RAM + PAK (N=204)		PAK (N=206)		RAM + PAK (N=123)		PAK (N=119)	
		Ogółem	≥3	Ogółem	≥3	Ogółem	≥3	Ogółem	≥3
(Muro 2015)	Ból brzucha	81 (39,7)	15 (7,4)	67 (32,5)	8 (3,9)	37 (30,1)	5 (4,1)	31 (25,2)	3 (2,4)
	Nudności	71 (34,8)	3 (1,5)	70 (34,0)	6 (2,9)	44 (35,8)	3 (2,4)	38 (30,9)	2 (1,6)
	Wymioty	59 (28,9)	6 (2,9)	53 (25,7)	11 (5,3)	29 (23,6)	4 (3,3)	15 (12,2)	1 (0,8)
	Zapalenie jamy ustnej	34 (16,7)	2 (1,0)	10 (4,9)	1 (0,5)	30 (24,4)	0 (0,0)	14 (11,4)	1 (0,8)
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej									
RAINBOW (Muro 2015)	Łysienie	60 (29,4)	0 (0,0)	76 (36,9)	0 (0,0)	47 (38,2)	0 (0,0)	51 (41,5)	1 (0,8)
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania									
RAINBOW (Muro 2015)	Gorączka	41 (20,1)	3 (1,5)	21 (10,2)	1 (0,5)	18 (14,6)	0 (0,0)	16 (13,0)	0 (0,0)
RAINBOW (Muro 2015)	Zmęczenie**	112 (54,9)	20 (9,8)	87 (42,2)	11 (5,3)	74 (60,2)	19 (15,4)	57 (46,3)	3 (5,7)

GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – krytyczna

* odnotowano u <5% chorych

** termin zbiorczy zgodnie z klasyfikacją MedDRA

Autorzy badania *RAINBOW* przedstawili także analizę częstości występowania zdarzeń niepożądanych co najmniej 3. stopnia nasilenia w zależności od stężenia leku po podaniu pierwszej dawki RAM + PAK.

W przypadku neutropenii i zmęczenia/astenii zauważalnym trendem było zwiększanie częstości występowania zdarzenia niepożądanego w miarę zwiększania stężenia leku. Natomiast dla gorączki neutropenicznej, leukopenii i nadciśnienia odsetki nie różniły się znacząco w poszczególnych grupach wyróżnionych ze względu na stężenie leku.

Wyniki przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 79.

Zdarzenia niepożądane co najmniej 3. stopnia nasilenia w podziale na stężenie leku po pierwszej dawce

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Liczba chorych					
		RAM + PAK					PAK
		Ogółem (N=321)	Q1 (N=81)	Q2 (N=80)	Q3 (N=80)	Q4 (N=80)	Ogółem (N=335)
		Stężenie leku po pierwszej dawce, zakres [µg/ml]					
		11,6; ≤76,7	11,6; <22,8	22,8; <28,0	28,0; <35,5	35,5; ≤76,7	n/d
RAINBOW (Taberero 2015)	Gorączka neutropeniczna	10 (3,1)	3 (3,7)	1 (1,3)	3 (3,8)	3 (3,8)	9 (2,7)
	Leukopenia	57 (17,8)	11 (13,6)	9 (11,3)	18 (22,5)	19 (23,8)	24 (7,2)
	Nadciśnienie	47 (14,6)	8 (9,9)	14 (17,5)	12 (15,0)	13 (16,3)	10 (3,0)
	Neutropenia	135 (42,1)	21 (25,9)	28 (35,0)	38 (47,5)	48 (60,0)	70 (20,9)
	Zmęczenie/astenia	39 (12,1)	9 (11,1)	9 (11,3)	11 (13,8)	10 (12,5)	18 (5,4)

GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – krytyczna

10.1.2.2. Zdarzenia niepożądane szczególnego zainteresowania

Nie odnotowano różnic w częstości występowania zdarzeń niepożądanych szczególnego zainteresowania pomiędzy chorymi w wieku do 65 lat i powyżej 65 lat.

Dane przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 80.
Zdarzenia niepożądane szczególnego zainteresowania w podziale na wiek

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy*	Liczba chorych							
		<65 r.ż. (N=410)				≥65 r.ż. (N=242)			
		RAM + PAK (N=204)		PAK (N=206)		RAM + PAK (N=123)		PAK (N=119)	
		Ogółem	≥3	Ogółem	≥3	Ogółem	≥3	Ogółem	≥3
RAINBOW (Muro 2015)	Zdarzenia niepożądane szczególnego zainteresowania ogółem	132 (64,7)	50 (24,5)	74 (35,9)	21 (10,2)	78 (63,4)	32 (26,0)	49 (39,8)	14 (11,4)
Zaburzenia serca									
RAINBOW (Muro 2015)	Zastoinowa niewydolność serca	3 (1,5)	1 (0,5)	3 (1,5)	2 (1,0)	5 (4,1)	1 (0,8)	1 (0,8)	0 (0,0)
Zaburzenia naczyniowe									
RAINBOW (Muro 2015)	Krwawienie/krwotok	84 (41,2)	8 (3,9)	36 (17,5)	7 (3,4)	53 (43,1)	6 (4,9)	23 (18,7)	1 (0,8)
	Nadciśnienie	48 (23,5)	25 (12,3)	12 (5,8)	4 (1,9)	34 (27,6)	23 (18,7)	7 (5,7)	5 (4,1)
	Tętniczy incydent zakrzepowo-zatorowy	6 (2,9)	3 (1,5)	2 (1,0)	2 (1,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	3 (2,4)	1 (0,8)
	Żylny incydent zakrzepowo-zatorowy	9 (4,4)	6 (2,9)	8 (3,9)	4 (1,9)	4 (3,3)	2 (1,6)	10 (8,1)	7 (5,7)
Zaburzenia żołądka i jelit									
RAINBOW (Muro 2015)	Krwotok w obrębie przewodu pokarmowego	20 (9,8)	7 (3,4)	14 (6,8)	4 (1,9)	13 (10,6)	5 (4,1)	6 (4,9)	1 (0,8)
	Perforacja przewodu pokarmowego	2 (1,0)	2 (1,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (1,6)	2 (1,6)	1 (0,8)	0 (0,0)
Zaburzenia nerek i dróg moczowych									
RAINBOW (Muro 2015)	Białkomocz	37 (18,1)	4 (2,0)	12 (5,8)	0 (0,0)	18 (14,6)	0 (0,0)	8 (6,5)	0 (0,0)

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy*	Liczba chorych							
		<65 r.ż. (N=410)				≥65 r.ż. (N=242)			
		RAM + PAK (N=204)		PAK (N=206)		RAM + PAK (N=123)		PAK (N=119)	
		Ogółem	≥3	Ogółem	≥3	Ogółem	≥3	Ogółem	≥3
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania									
<i>RAINBOW (Muro 2015)</i>	Reakcja w miejscu infuzji	14 (6,9)	1 (0,5)	8 (3,9)	0 (0,0)	5 (4,1)	1 (0,8)	4 (3,3)	0 (0,0)
GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – krytyczna									

* wszystkie zdarzenia w tej kategorii zostały przedstawione jako terminy zbiorcze zgodnie z klasyfikacją MedDRA

10.1.2.3. Przerwanie leczenia

W obydwu analizowanych grupach dochodziło do przerywania leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych z podobną częstością. Nie odnotowano także różnic pomiędzy chorymi w wieku poniżej 65 lat i co najmniej 65 lat.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 81.
Przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych w podziale na wiek

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Liczba chorych			
		<65 r.ż. (N=410)		≥65 r.ż. (N=246)	
		RAM + PAK (N=204)	PAK (N=206)	RAM + PAK (N=123)	PAK + PLC (N=123)
RAINBOW (Muro 2015)	Zdarzenia niepożądane ogółem	60 (29,4)	50 (24,3)	42 (34,1)	30 (24,4)
	Zdarzenia niepożądane ≥3 stopnia nasilenia	45 (22,1)	35 (17,0)	28 (22,8)	20 (16,3)

GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – krytyczna

10.2. Wyniki badania ankietowego

Tabela 82.

Pytanie	Wyniki			
	Średnia	Mediana	Przedział MIN MAX	
1				
2				
3				
4				
5				
6				
7				
8				
9				

	Pytanie	Wyniki			
		Średnia	Mediana	Przedział MIN MAX	
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
10	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
11	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
12	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
13	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
14	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

	Pytanie	Wyniki			
		Średnia	Mediana	Przedział MIN MAX	
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
16	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
17	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

10.3. Objasnienia poziomów rekomendacji i siły dowodów

Wytyczne NCCN 2015:

Poziomy rekomendacji:

1 – rekomendacja oparta na wysokiej jakości dowodach, zgodność zespołu NCCN co do zasadności rekomendacji

2A – rekomendacja oparta na niższej jakości dowodach, zgodność zespołu NCCN co do zasadności rekomendacji

2B – rekomendacja oparta na niższej jakości dowodach, decyzja na drodze konsensusu zespołu NCCN co do zasadności rekomendacji

3 – rekomendacja oparta na dowodach dowolnej jakości, znaczna niezgodność zespołu NCCN co do zasadności rekomendacji

Wytyczne ESMO, ESSO, ESTRO 2014:

Siły dowodów:

I – dowody pochodzące z co najmniej 1 dużego, metodologicznie poprawnie przeprowadzonego badania randomizowanego (o potencjalnie niskim błędzie systematycznym – ang. *bias*) lub z metaanalizy dobrze zaprojektowanych homogenicznych randomizowanych badań

II – dowody pochodzące z małych badań randomizowanych lub dużych randomizowanych badań z podejrzeniem wystąpienia obciążenia wyników błędem systematycznym (badania niższej jakości) lub z metaanaliz tych badań, lub badań wykazujących heterogeniczność

III – dowody pochodzące z prospektywnych badań kohortowych

IV – dowody pochodzące z retrospektywnych badań kohortowych lub badań kliniczno-kontrolnych

V – dowody pochodzące z badań bez grupy kontrolnej, opisów przypadków lub opinii ekspertów

Poziomy rekomendacji:

A – rekomendacja oparta na silnych dowodach naukowych, udowodniona skuteczność ze znaczną korzyścią kliniczną, terapia silnie rekomendowana

B – rekomendacja oparta na dowodach o dużej lub umiarkowanej sile, udowodniona skuteczność z ograniczoną korzyścią kliniczną, terapia zazwyczaj rekomendowana

C – rekomendacja oparta na niewystarczających dowodach skuteczności lub korzyści kliniczne nie przewyższają ryzyka lub oparta na innych niekorzystnych aspektach (nieakceptowalny profil bezpieczeństwa, koszt i inne), terapia opcjonalna

D – rekomendacja oparta na umiarkowanych dowodach świadczących przeciw skuteczności terapii lub świadczących o niepożądanych efektach, terapia ogólnie nierekomendowana

E – rekomendacja oparta na silnych dowodach świadczących przeciw skuteczności terapii lub świadczących o niepożądanych efektach, terapia nierekomendowana

Praktyka kliniczna – standardowa praktyka kliniczna uznana przez ekspertów i ESMO

Wytyczne ICMR 2014

W wytycznych nie wskazano, jak interpretować poziomy rekomendacji i siły dowodów. Można przypuszczać, że spójnie z innymi wytycznymi im niższa cyfra lub im bliższa początkowi alfabetu litera, tym silniejsza rekomendacja i dowody

Wytyczne JGC 2014

Siły dowodów:

A – dowody pochodzące z badań ocenionych wg zaleceń GRADE jako badania wysokiej jakości

B – dowody pochodzące z badań ocenionych wg zaleceń GRADE jako badania średniej jakości

C – dowody pochodzące z badań ocenionych wg zaleceń GRADE jako badania niskiej jakości

D – dowody pochodzące z badań ocenionych wg zaleceń GRADE jako badania bardzo niskiej jakości

E – brak dowodów lub obecność dowodów trudnych do oceny

Poziomy rekomendacji:

1 – silna rekomendacja; oznacza ona, iż dane postępowanie jest silnie rekomendowane dla większości chorych, ponieważ stosowanie się do tej rekomendacji w połączeniu z dowodami wysokiej jakości jest bardziej związane z osiągnięciem pożądanym, niż niepożądanych rezultatów w porównaniu do innych interwencji

2 – słaba rekomendacja; oznacza ona, iż dane postępowanie, pomimo słabych dowodów, jest korzystne dla wielu chorych, przez wzgląd na osiąganie pożądanym rezultatów; w przypadku słabej rekomendacji chorzy oraz klinicyści mogą wybrać inne postępowanie w zależności od ich wartości i preferencji.

10.4. Zakończone (nieopublikowane), trwające lub planowane badania kliniczne

Tabela 83

Zakończone (nieopublikowane), trwające lub planowane badania kliniczne

Tytuł	Numer identyfikacyjny	Status	Sponsor	Metodyka	Cel	Data rozpoczęcia	Data zakończenia
A Randomized, Multicenter Phase III Study to Assess the Efficacy of Paclitaxel Versus Irinotecan in Patients With Recurrent or Metastatic Gastric Cancer Who Progress Following First-line Therapy	NCT01224652	Nieznany	Korean Cancer Study Group	Randomizowane, niezaślepienie	Porównanie skuteczności i bezpieczeństwa paklitakselu oraz irynotekanu u chorych z nawrotowym lub przerzutowym rakiem żołądka, u których wystąpiła progresja po pierwszej linii leczenia	b/d	b/d

Data ostatniego wyszukiwania: 04.11.2015 r.

10.5. Sprawdzenie zgodności analizy klinicznej z minimalnymi wymaganiami opisanymi w Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań

Tabela 84.

Sprawdzanie zgodności analizy klinicznej z minimalnymi wymaganiami przedstawionymi w Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań

Nr	Zadanie	Tak/Nie wraz z podaniem miejsca w dokumencie, gdzie dana informacja jest zamieszczona, np. nazwa rozdziału (w przypadku „Nie” konieczne uzasadnienie)
1.	Opis problemu zdrowotnego	Tak, Rozdział 3
2.	Przegląd dostępnych w literaturze naukowej wskaźników epidemiologicznych, w tym współczynników zapadalności i rozpowszechnienia stanu klinicznego (chorobowość) wskazanego we wniosku, w szczególności odnoszących się do polskiej populacji	Tak, Rozdział 3.3
3.	Opis technologii opcjonalnych, z wyszczególnieniem refundowanych technologii opcjonalnych, z określeniem sposobu i poziomu ich finansowania	Tak, Rozdział 5.1
4.	Przegląd systematyczny badań pierwotnych wyselekcjonowanych w zakresie: <ul style="list-style-type: none"> • charakterystyki populacji, w której przeprowadzone były badania, zgodną z populacją docelową wskazaną we wniosku refundacyjnym; • charakterystyki technologii zastosowanych w badaniach, m.in. wnioskowaną technologią; • parametrów skuteczności i bezpieczeństwa, stanowiących przedmiot badań; • metodyki badań 	Tak, Rozdział 6.4
5.	Wskazanie opublikowanych przeglądów systematycznych spełniających kryteria odnośnie do charakterystyki populacji i technologii medycznej	Tak, Rozdział 6.3.3
6.	Porównanie z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną	Tak, Rozdziały 6.9, 0

Nr	Zadanie	Tak/Nie wraz z podaniem miejsca w dokumencie, gdzie dana informacja jest zamieszczona, np. nazwa rozdziału (w przypadku „Nie” konieczne uzasadnienie)
7.	Wskazanie wszystkich badań spełniających kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu	Tak, Rozdział 6.4.3
8.	Opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych	Tak, Rozdziały 6.3.1, 6.4.1, 10.6
9.	Opis procesu selekcji badań, w szczególności liczby doniesień naukowych wykluczonych w poszczególnych etapach selekcji oraz przyczyn wykluczenia na etapie selekcji pełnych tekstów – w postaci diagramu	Tak, Rozdziały 6.3.3, 6.4.3, 10.10
10.	Charakterystykę każdego z badań włączonych do przeglądu w postaci tabelarycznej, z uwzględnieniem:	
10.1	Opisu metodyki badania w tym wskazania czy dane badanie zostało zaprojektowane w metodyce umożliwiającej wskazanie wyższości / równoważności / niemniejszej skuteczności technologii wnioskowanej od technologii opcjonalnej	Tak, Rozdział 10.9
10.2	Kryteriów selekcji osób podlegających rekrutacji do badania	Tak, Rozdział 10.9
10.3	Opisu procedury przypisania osób badanych do technologii	Tak, Rozdział 10.9
10.4	Charakterystyki grupy osób badanych	Tak, Rozdział 10.9
10.5	Charakterystyki procedur, którym zostały poddane osoby badane	Tak, Rozdział 10.9
10.6	Wykazu wszystkich parametrów podlegających ocenie w badaniu	Tak, Rozdział 10.9
10.7	Informacji na temat odsetka osób, które przestały uczestniczyć przed jego zakończeniem	Tak, Rozdział 10.9
10.8	Wskazania źródeł finansowania badania	Tak, Rozdział 10.9
11.	Zestawienie wyników uzyskanych w każdym z badań w zakresie zgodnym z kryteriami selekcji badań pierwotnych w odniesieniu do parametrów skuteczności i bezpieczeństwa w postaci tabelarycznej	Tak, Rozdziały 6.9, 6.10
12.	Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, aktualne na dzień złożenia wniosku, pochodzące w szczególności ze źródeł stron internetowych URPLWMIpB, EMA, FDA	Tak, Rozdział 6.11

Źródło: opracowanie własne

10.6. Strategia wyszukiwania w bazach głównych

10.6.1. I etap

Tabela 85.

Strategia wyszukiwania w bazie Medline (przez Ovid) – etap I

Nr	Zapytanie	Wyniki
#1	exp Stomach Neoplasms/	79804
#2	((stomach or gastric) adj4 (neoplas\$ or cancer\$ or carcin\$ or tumo\$ or malig\$ or adenocarcin\$ or nonsquamous or non squamous)).mp. [mp=title, abstract, original title, name of substance word, subject heading word, keyword heading word, protocol supplementary concept word, rare disease supplementary concept word, unique identifier]	95199
#3	((gastroesophag\$ or gastro-oesophag\$ or gastrointestin\$) adj4 (neoplas\$ or cancer\$ or carcin\$ or tumo\$ or malig\$ or adenocarcin\$ or nonsquamous or non squamous)).mp. [mp=title, abstract, original title, name of substance word, subject heading word, keyword heading word, protocol supplementary concept word, rare disease supplementary concept word, unique identifier]	31358
#4	exp Esophagogastric Junction/	7281
#5	(distal adj2 (esophag\$ or oesophag\$)).tw.	3293
#6	((gastroesophag\$ or gastro-oesophag\$) adj2 junction).mp. [mp=title, abstract, original title, name of substance word, subject heading word, keyword heading word, protocol supplementary concept word, rare disease supplementary concept word, unique identifier]	2196
#7	gastroesophageal.tw.	16780
#8	esophagogastric.tw.	2816
#9	oesophagogastric.tw.	554
#10	exp Cardia/	3780
#11	((gastric or stomach) adj3 cardia).tw.	1848
#12	4 or 5 or 6 or 7 or 8 or 9 or 10 or 11	29667
#13	1 or 2	95199
#14	exp Neoplasms/	2790072
#15	exp Carcinoma/	525192
#16	exp Carcinoma, Adenosquamous/	1656
#17	exp Adenocarcinoma/	308300
#18	exp Adenocarcinoma, Mucinous/	8244
#19	(neoplas\$ or cancer\$ or carcin\$ or tumo\$ or malig\$ or adenocarcin\$ or nonsquamous or non squamous).mp. [mp=title, abstract, original title, name of substance word, subject heading word, keyword heading word, protocol supplementary concept word, rare disease supplementary concept word, unique identifier]	3110250
#20	14 or 15 or 16 or 17 or 18 or 19	3412045
#21	12 and 20	9214
#22	3 or 13 or 21	122866
#23	exp Paclitaxel/	21250

Nr	Zapytanie	Wyniki
#24	(paclitaxel or Taxol).mp. [mp=title, abstract, original title, name of substance word, subject heading word, keyword heading word, protocol supplementary concept word, rare disease supplementary concept word, unique identifier]	27739
#25	(nab-paclitaxel or Abraxane).mp. [mp=title, abstract, original title, name of substance word, subject heading word, keyword heading word, protocol supplementary concept word, rare disease supplementary concept word, unique identifier]	343
#26	23 or 24 or 25	27753
#27	ramucirumab.mp.	127
#28	26 and 27	16
#29	("systematic overview" OR "systematic review" OR metaanalysis OR "meta-analysis" OR "meta analysis").mp. [mp=title, abstract, original title, text word, publication type, subject heading word, keyword heading word, protocol supplementary concept word, unique identifier]	120558
#30	22 and 28 and 29	1

Data wyszukiwania: 02.11.2015

Tabela 86.
Strategia wyszukiwania w bazie Embase (przez Ovid) – etap I

Nr	Zapytanie	Wyniki
#1	exp stomach tumor/	118458
#2	{{(stomach or gastric) adj4 (neoplas\$ or cancer\$ or carcin\$ or tumo\$ or malig\$ or adenocarcin\$ or nonsquamous or non squamous)}.mp. [mp=title, abstract, subject headings, heading word, drug trade name, original title, device manufacturer, drug manufacturer, device trade name, keyword]}	134054
#3	((gastroesophag\$ or gastro-oesophag\$ or gastrointestin\$) adj4 (neoplas\$ or cancer\$ or carcin\$ or tumo\$ or malig\$ or adenocarcin\$ or nonsquamous or non squamous)}.mp. [mp=title, abstract, subject headings, heading word, drug trade name, original title, device manufacturer, drug manufacturer, device trade name, keyword]}	44462
#4	exp lower esophagus sphincter/	11719
#5	(distal adj2 (esophag\$ or oesophag\$)).mp. [mp=title, abstract, subject headings, heading word, drug trade name, original title, device manufacturer, drug manufacturer, device trade name, keyword]}	5418
#6	((gastroesophag\$ or gastro-oesophag\$) adj2 junction).mp. [mp=title, abstract, subject headings, heading word, drug trade name, original title, device manufacturer, drug manufacturer, device trade name, keyword]}	3781
#7	gastroesophageal.mp.	49348
#8	esophagogastric.mp.	4485
#9	oesophagogastric.mp.	826
#10	exp cardia/	4330
#11	((gastric or stomach) adj3 cardia).mp. [mp=title, abstract, subject headings, heading word, drug trade name, original title, device manufacturer, drug manufacturer, device trade name, keyword]}	2522
#12	4 or 5 or 6 or 7 or 8 or 9 or 10 or 11	65515
#13	1 or 2	137451
#14	exp neoplasm/	3626788
#15	carcinoma/	49735
#16	exp adenosquamous carcinoma/	5316
#17	exp adenocarcinoma/	81861
#18	(neoplas\$ or cancer\$ or carcin\$ or tumo\$ or malig\$ or adenocarcin\$ or nonsquamous or non squamous).mp. [mp=title, abstract, subject headings, heading word, drug trade name, original title, device manufacturer, drug manufacturer, device trade name, keyword]}	4120015
#19	14 or 15 or 16 or 17 or 18	4552421
#20	12 and 19	18891
#21	3 or 13 or 20	181067
#22	exp paclitaxel/	75593
#23	(paclitaxel or Taxol).mp. [mp=title, abstract, subject headings, heading word, drug trade name, original title, device manufacturer, drug manufacturer, device trade name, keyword]}	79490
#24	(nab-paclitaxel or Abraxane).mp. [mp=title, abstract, subject headings, heading word, drug trade name, original title, device manufacturer, drug manufacturer, device trade name, keyword]}	1863
#25	22 or 23 or 24	79501

Nr	Zapytanie	Wyniki
#26	exp ramucirumab/	678
#27	ramucirumab.mp.	706
#28	26 or 27	706
#29	25 and 28	225
#30	("systematic overview" OR "systematic review" OR metaanalysis OR "meta-analysis" OR "meta analysis").mp. [mp=title, abstract, original title, text word, publication type, subject heading word, keyword heading word, protocol supplementary concept word, unique identifier]	225093
#31	21 and 29 and 30	7

Data wyszukiwania: 02.11.2015

Tabela 87.
Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane (Cochrane Reviews, DARE, HTA) – etap I

Nr	Zapytanie	Wynik
#1	[mh "Stomach Neoplasms"]	1771
#2	((stomach or gastric) near/4 (neoplas* or cancer* or carcin* or tumo* or malig* or adenocarcin* or nonsquamous or non squamous))	4011
#3	((gastroesophag* or gastro-oesophag* or gastrointestin*) near/4 (neoplas* or cancer* or carcin* or tumo* or malig* or adenocarcin* or nonsquamous or non squamous))	2119
#4	[mh "Esophagogastric Junction"]	343
#5	(distal near/2 (esophag* or oesophag*))	243
#6	((gastroesophag* or gastro-oesophag*) near/2 junction)	209
#7	gastroesophageal	2795
#8	esophagogastric	462
#9	oesophagogastric	88
#10	[mh Cardia]	55
#11	((gastric or stomach) near/3 cardia)	112
#12	#4 or #5 or #6 or #7 or #8 or #9 or #10 or #11	3425
#13	#1 or #2	4011
#14	[mh Neoplasms]	54663
#15	[mh Carcinoma]	9215
#16	[mh "Adenosquamous Carcinoma"]	39
#17	[mh Adenocarcinoma]	4824
#18	[mh "Mucinous Adenocarcinoma"]	70
#19	(neoplas* or cancer* or carcin* or tumo* or malig* or adenocarcin* or nonsquamous or non squamous)	118661
#20	#14 or #15 or #16 or #17 or #18 or #19	121815
#21	#12 and #20	631
#22	#3 or #13 or #21	5922
#23	[mh Paclitaxel]	1553
#24	(paclitaxel or Taxol)	4409
#25	(nab-paclitaxel or Abraxane)	109
#26	#23 or #24 or #25	4409
#27	ramucirumab	45
#28	#22 and #26 and #27	12*

* w bazie CENTRAL N=10, Cochrane Reviews N=1, Technology Assessments N=1

Data wyszukiwania: 02.11.2015

10.6.2. II etap

Tabela 88.
Strategia wyszukiwania w bazie Medline (w tym *In-Process & Other Non-Indexed Citations*) (przez Ovid) – etap II

Nr	Zapytanie	Wyniki
#1	exp Stomach Neoplasms/	79 804
#2	((stomach or gastric) adj4 (neoplas\$ or cancer\$ or carcin\$ or tumo\$ or malig\$ or adenocarcin\$ or nonsquamous or non squamous)).mp. [mp=title, abstract, original title, name of substance word, subject heading word, keyword heading word, protocol supplementary concept word, rare disease supplementary concept word, unique identifier]	100 652
#3	((gastroesophag\$ or gastro-oesophag\$ or gastrointestin\$) adj4 (neoplas\$ or cancer\$ or carcin\$ or tumo\$ or malig\$ or adenocarcin\$ or nonsquamous or non squamous)).mp. [mp=title, abstract, original title, name of substance word, subject heading word, keyword heading word, protocol supplementary concept word, rare disease supplementary concept word, unique identifier]	33 703
#4	exp Esophagogastric Junction/	7 281
#5	(distal adj2 (esophag\$ or oesophag\$)).tw.	3 480
#6	((gastroesophag\$ or gastro-oesophag\$) adj2 junction).mp. [mp=title, abstract, original title, name of substance word, subject heading word, keyword heading word, protocol supplementary concept word, rare disease supplementary concept word, unique identifier]	2 385
#7	gastroesophageal.tw.	18 093
#8	esophagogastric.tw.	3 039
#9	oesophagogastric.tw.	582
#10	exp Cardia/	3 780
#11	((gastric or stomach) adj3 cardia).tw.	1 938
#12	4 or 5 or 6 or 7 or 8 or 9 or 10 or 11	31 403
#13	1 or 2	100 652
#14	exp Neoplasms/	2 790 072
#15	exp Carcinoma/	525 192
#16	exp Carcinoma, Adenosquamous/	1 656
#17	exp Adenocarcinoma/	308 300
#18	exp Adenocarcinoma, Mucinous/	8 244
#19	(neoplas\$ or cancer\$ or carcin\$ or tumo\$ or malig\$ or adenocarcin\$ or nonsquamous or non squamous).mp. [mp=title, abstract, original title, name of substance word, subject heading word, keyword heading word, protocol supplementary concept word, rare disease supplementary concept word, unique identifier]	3 292 916
#20	14 or 15 or 16 or 17 or 18 or 19	3 594 711
#21	12 and 20	9 780
#22	3 or 13 or 21	130 400
#23	exp Paclitaxel/	21 250
#24	(paclitaxel or Taxol).mp. [mp=title, abstract, original title, name of substance word, subject heading word, keyword heading word, protocol supplementary concept word, rare disease supplementary concept word, unique identifier]	29 691

Nr	Zapytanie	Wyniki
#25	(nab-paclitaxel or Abraxane).mp. [mp=title, abstract, original title, name of substance word, subject heading word, keyword heading word, protocol supplementary concept word, rare disease supplementary concept word, unique identifier]	468
#26	(docetaxel or Taxceus or Taxotere).mp. [mp=title, abstract, original title, name of substance word, subject heading word, keyword heading word, protocol supplementary concept word, rare disease supplementary concept word, unique identifier]	11 797
#27	(irinotecan or Campto or Camptosar).mp. [mp=title, abstract, original title, name of substance word, subject heading word, keyword heading word, protocol supplementary concept word, rare disease supplementary concept word, unique identifier]	8 307
#28	exp Cisplatin/	43 502
#29	(cisplatin or cisplatinum or CDDP or Platin).mp. [mp=title, abstract, original title, name of substance word, subject heading word, keyword heading word, protocol supplementary concept word, rare disease supplementary concept word, unique identifier]	61 119
#30	*Antineoplastic Combined Chemotherapy Protocols/	75 620
#31	FOLFIRI.mp.	895
#32	ramucirumab.mp.	177
#33	mFOLFIRI.mp.	5
#34	23 or 24 or 25 or 26 or 27 or 28 or 29 or 30 or 31 or 32 or 33	146 505
#35	Randomized controlled trials as Topic/	103 680
#36	Randomized controlled trial/	414 710
#37	Random allocation/	86 579
#38	Double blind method/	135 629
#39	Single blind method/	21 496
#40	Clinical trial/	507 306
#41	exp Clinical Trials as Topic/	302 905
#42	or/35-41	993 391
#43	(clinic\$ adj trial\$1).tw.	249 027
#44	((singl\$ or doubl\$ or treb\$ or tripl\$) adj (blind\$3 or mask\$3)).tw.	141 141
#45	Placebos/	34 055
#46	Placebo\$.tw.	174 676
#47	Randomly allocated.tw.	19 773
#48	(allocated adj2 random).tw.	746
#49	or/43-48	470 847
#50	42 or 49	1 171 052
#51	Case report.tw.	228 365
#52	Letter/	954 095
#53	Historical article/	327 696
#54	Review of reported cases.pt.	0
#55	Review, multicase.pt.	0
#56	or/51-55	1 497 181

Nr	Zapytanie	Wyniki
#57	50 not 56	1 172 004
#58	22 and 34 and 57	2 498

Data wyszukiwania: 02.11.2015

Tabela 89.
Strategia wyszukiwania w bazie Embase (przez Ovid) – etap II

Nr	Zapytanie	Wyniki
#1	exp stomach tumor/	118 458
#2	((stomach or gastric) adj4 (neoplas\$ or cancer\$ or carcin\$ or tumo\$ or malig\$ or adenocarcin\$ or nonsquamous or non squamous)).mp. [mp=title, abstract, subject headings, heading word, drug trade name, original title, device manufacturer, drug manufacturer, device trade name, keyword]	134 054
#3	((gastroesophag\$ or gastro-oesophag\$ or gastrointestin\$) adj4 (neoplas\$ or cancer\$ or carcin\$ or tumo\$ or malig\$ or adenocarcin\$ or nonsquamous or non squamous)).mp. [mp=title, abstract, subject headings, heading word, drug trade name, original title, device manufacturer, drug manufacturer, device trade name, keyword]	44 462
#4	exp lower esophagus sphincter/	11 719
#5	(distal adj2 (esophag\$ or oesophag\$)).mp. [mp=title, abstract, subject headings, heading word, drug trade name, original title, device manufacturer, drug manufacturer, device trade name, keyword]	5 418
#6	((gastroesophag\$ or gastro-oesophag\$) adj2 junction).mp. [mp=title, abstract, subject headings, heading word, drug trade name, original title, device manufacturer, drug manufacturer, device trade name, keyword]	3 781
#7	gastroesophageal.mp.	49 348
#8	esophagogastric.mp.	4 485
#9	oesophagogastric.mp.	826
#10	exp cardia/	4 330
#11	((gastric or stomach) adj3 cardia).mp. [mp=title, abstract, subject headings, heading word, drug trade name, original title, device manufacturer, drug manufacturer, device trade name, keyword]	2 522
#12	4 or 5 or 6 or 7 or 8 or 9 or 10 or 11	65 515
#13	1 or 2	137 451
#14	exp neoplasm/	3 626 788
#15	carcinoma/	49 735
#16	exp adenosquamous carcinoma/	5 316
#17	exp adenocarcinoma/	81 861
#18	(neoplas\$ or cancer\$ or carcin\$ or tumo\$ or malig\$ or adenocarcin\$ or nonsquamous or non squamous).mp. [mp=title, abstract, subject headings, heading word, drug trade name, original title, device manufacturer, drug manufacturer, device trade name, keyword]	4 120 015
#19	14 or 15 or 16 or 17 or 18	4 552 421
#20	12 and 19	18 891
#21	3 or 13 or 20	181 067
#22	exp paclitaxel/	75 593
#23	(paclitaxel or Taxol).mp. [mp=title, abstract, subject headings, heading word, drug trade name, original title, device manufacturer, drug manufacturer, device trade name, keyword]	79 490
#24	(nab-paclitaxel or Abraxane).mp. [mp=title, abstract, subject headings, heading word, drug trade name, original title, device manufacturer, drug manufacturer, device trade name, keyword]	1 863
#25	exp docetaxel/	40 141

Nr	Zapytanie	Wyniki
#26	(docetaxel or Taxceus or Taxotere).mp. [mp=title, abstract, subject headings, heading word, drug trade name, original title, device manufacturer, drug manufacturer, device trade name, keyword]	41 301
#27	exp irinotecan/	27 628
#28	(irinotecan or Campto or Camptosar).mp. [mp=title, abstract, subject headings, heading word, drug trade name, original title, device manufacturer, drug manufacturer, device trade name, keyword]	28 458
#29	exp cisplatin/	138 392
#30	(cisplatin or cisplatinum or CDDP or Platin).mp. [mp=title, abstract, subject headings, heading word, drug trade name, original title, device manufacturer, drug manufacturer, device trade name, keyword]	145 845
#31	FOLFIRI.mp.	2 120
#32	exp ramucirumab/	678
#33	ramucirumab.mp.	706
#34	mFOLFIRI.mp.	20
#35	22 or 23 or 24 or 25 or 26 or 27 or 28 or 29 or 30 or 31 or 32 or 33 or 34	235 008
#36	Clinical trial/	856 654
#37	Randomized controlled trial/	389 870
#38	Randomization/	68 493
#39	Single blind procedure/	22 219
#40	Double blind procedure/	127 027
#41	Crossover procedure/	44 917
#42	Placebo/	277 850
#43	Randomi?ed controlled trial\$.tw.	126 091
#44	Rct.tw.	18 659
#45	Random allocation.tw.	1 507
#46	Randomly allocated.tw.	23 812
#47	Allocated randomly.tw.	2 092
#48	(allocated adj2 random).tw.	822
#49	Single blind\$.tw.	16 801
#50	Double blind\$.tw.	162 492
#51	((treble or triple) adj blind\$.tw.	523
#52	Placebo\$.tw.	228 258
#53	Prospective study/	312 440
#54	or/36-53	1 536 393
#55	Case study/	34 374
#56	Case report.tw.	302 633
#57	Abstract report/ or letter/	961 597
#58	or/55-57	1 292 013

Nr	Zapytanie	Wyniki
#59	54 not 58	1 703 902
#60	21 and 35 and 59	5 352

Data wyszukiwania: 02.11.2015

Tabela 90.
Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane (CENTRAL) – etap II

Nr	Zapytanie	Wynik
#1	[mh "Stomach Neoplasms"]	1 771
#2	((stomach or gastric) near/4 (neoplas* or cancer* or carcin* or tumo* or malig* or adenocarcin* or nonsquamous or non squamous))	4 011
#3	((gastroesophag* or gastro-oesophag* or gastrointestin*) near/4 (neoplas* or cancer* or carcin* or tumo* or malig* or adenocarcin* or nonsquamous or non squamous))	2 119
#4	[mh "Esophagogastric Junction"]	343
#5	(distal near/2 (esophag* or oesophag*))	243
#6	((gastroesophag* or gastro-oesophag*) near/2 junction)	209
#7	gastroesophageal	2 795
#8	esophagogastric	462
#9	oesophagogastric	88
#10	[mh Cardia]	55
#11	((gastric or stomach) near/3 cardia)	112
#12	#4 or #5 or #6 or #7 or #8 or #9 or #10 or #11	3 425
#13	#1 or #2	4 011
#14	[mh Neoplasms]	54 663
#15	[mh Carcinoma]	9 215
#16	[mh "Adenosquamous Carcinoma"]	39
#17	[mh Adenocarcinoma]	4 824
#18	[mh "Mucinous Adenocarcinoma"]	70
#19	(neoplas* or cancer* or carcin* or tumo* or malig* or adenocarcin* or nonsquamous or non squamous)	118 661
#20	#14 or #15 or #16 or #17 or #18 or #19	121 815
#21	#12 and #20	631
#22	#3 or #13 or #21	5 922
#23	[mh Paclitaxel]	1 553
#24	(paclitaxel or Taxol)	4 409
#25	(nab-paclitaxel or Abraxane)	109
#26	(docetaxel or Taxceus or Taxotere)	2 987
#27	(irinotecan or Campto or Camptosar)	1 207
#28	[mh Cisplatin]	3 361
#29	(cisplatin or cisplatinum or CDDP or Platin)	8 525
#30	"Antineoplastic Combined Chemotherapy Protocols"	11 500
#31	FOLFIRI	283
#32	ramucirumab	45

Nr	Zapytanie	Wynik
#33	mFOLFIRI	7
#34	#23 or #24 or #25 or #26 or #27 or #28 or #29 or #30 or #31 or #32 or #33	21 934
#35	#22 and #34	1 215*

* w bazie CENTRAL N=1077

Data wyszukiwania: 02.11.2015

10.7. Strategia wyszukiwania w bazach dodatkowych i rejestrze badań klinicznych

Tabela 91.

Liczba publikacji wyszukanych po wprowadzeniu poszczególnych zapytań w bazach dodatkowych i rejestrze badań klinicznych

Baza	Strategia	Wynik
I etap		
CRD (Centre for Reviews and Dissemination) http://www.crd.york.ac.uk/crdweb/	ramucirumab OR Cyramza	5
II etap		
Analiza skuteczności i bezpieczeństwa		
ASCO (American Society for Clinical Oncology) www.asco.org . (od 2011 roku)	gastric	4514
	gastro-oesophageal	27
	gastrooesophageal	23
	gastro-esophageal	100
	gastroesophageal	881
ESMO (European Society for Medical Oncology) www.esmo.org/	Annals of Oncology (od 2011 roku)	2
	World Congress on GI Cancer (od 2011 roku)	5
Przeszukano konferencje związane z leczeniem gruczolakoraka żołądka lub połączenia żołądkowo-przelykowego		
Uzupełniająca analiza bezpieczeństwa		
EMA (European Medicines Agency) http://www.ema.europa.eu	ramucirumab	10
	Cyramza	7
Europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków http://www.adrreports.eu/pl/	ramucirumab	1
	Cyramza	1
FDA	ramucirumab	19

Baza	Strategia	Wynik	
<p>(Food and Drug Administration) http://www.fda.gov/default.htm</p>	Cyramza	15	
	ramucirumab OR Cyramza	54	
	ramucirumab AND paclitaxel AND randomized	3	
	ramucirumab AND "best supportive care" AND randomized	3	
	ramucirumab AND BSC AND randomized	3	
	ramucirumab AND docetaxel AND randomized	6	
	ramucirumab AND irinotecan AND randomized	3	
	ramucirumab AND mFOLFIRI AND randomized	0	
	<p>The U.S. National Institutes of Health www.clinicaltrials.gov</p>	paclitaxel AND "best supportive care" AND randomized	8
		paclitaxel AND BSC AND randomized	11
		paclitaxel AND docetaxel AND randomized	113
		paclitaxel AND irinotecan AND randomized	14
		paclitaxel AND mFOLFIRI AND randomized	0
		"best supportive care" AND docetaxel AND randomized	10
		BSC AND docetaxel AND randomized	6
"best supportive care" AND irinotecan AND randomized		6	
BSC AND irinotecan AND randomized		3	

Baza	Strategia	Wynik
	"best supportive care" AND mFOLFIRI AND randomized	0
	BSC AND mFOLFIRI AND randomized	0
	docetaxel AND irinotecan AND randomized	28
	docetaxel AND mFOLFIRI AND randomized	0
	irinotecan AND mFOLFIRI AND randomized	1
URPLWMIPB* (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych) http://www.urpl.gov.pl/	ramucyrumab	0
	Cyramza	0

* zastosowano zapytania w języku polskim, ponieważ jest to polska strona internetowa
 Data wyszukiwania: 04.11.2015 r.

10.8. Charakterystyka przeglądów systematycznych włączonych do analizy

Tabela 92.
Charakterystyka przeglądów systematycznych włączonych do analizy

Badanie	Kryteria Cook	Przeszukane bazy i data ich przeszukiwania	Cel przeglądu	Liczba badań włączonych w przeglądzie wraz z ich metodyką	Wnioski
Abdel-Rahman 2015 [113]	5/5	Medline, Cochrane, Google Scholar (od lutego 2000 do kwietnia 2015)	Ocena częstości występowania uszkodzeń śluzówki jamy ustnej i przewodu pokarmowego (wraz ze wszystkimi następującymi po nich zdarzeniami, w tym: krwawieniem i perforacją) u chorych na guzy łone leczonej RAM	11 RCT Badania spełniające kryteria włączenia do niniejszej analizy: • RAINBOW (Wilke 2014); • REGARD (Fuchs 2014).	U chorych przyjmujących RAM częściej odnotowywano występowanie zapalenia jamy ustnej o dowolnym nasileniu, biegunki, perforacji przewodu pokarmowego lub krwawienia z przewodu pokarmowego, niż u chorych w grupach kontrolnych.
EUnetHTA 2015 [115]	5/5	Medline (od 1946 do 28 maja 2014), Embase (od 1980 do 28 maja 2014), The Cochrane Library (do 28 maja 2014) Dodatkowo: abstrakty konferencyjne ESMO i ASCO	Ocena skuteczności i bezpieczeństwa RAM podawanego w skojarzeniu z PAK w porównaniu do innych terapii w leczeniu dorosłych chorych na zaawansowanego raka żołądka lub gruczolakoraka połączenia przełykowo-żołądkowego w dobrym stanie sprawności (ECOG=0 lub 1), leczonych wcześniej chemioterapią	5 RCT Wszystkie badania uwzględnione w przeglądzie spełniały kryteria włączenia do niniejszej analizy: • COUGAR-02 (Ford 2014); • RAINBOW (Wilke 2014); • Roy 2013; • Thuss-Patience 2011; • WJOG 4007 (Hironaka 2013).	Dodanie RAM do terapii PAK wiąże się z istotnym klinicznie wydłużeniem OS u chorych źle rokujących, poprawą PFS i obiektywnej odpowiedzi na leczenie, a także dłuższym czasem trwania wysokiej jakości życia i częściej występującą stabilną jakością życia lub jej poprawą. Ponadto, u prawie wszystkich chorych przyjmujących RAM+PAK należy spodziewać się wystąpienia zdarzeń niepożądanych, jednakże różnica względem terapii PAK w monoterapii nie jest istotna statystycznie.

Badanie	Kryteria Cook	Przeszukane bazy i data ich przeszukiwania	Cel przeglądu	Liczba badań włączonych w przeglądzie wraz z ich metodyką	Wnioski
Wang 2015 [127]	5/5	Medline (od stycznia 1966 do 20 września 2014) Dodatkowo: abstrakty konferencyjne ASCO (od 2004 do 2014), rejestr badań klinicznych (www.clinicaltrials.gov)	Ocena częstości występowania i ryzyka pojawienia się nadciśnienia związanego z podażą RAM u chorych nowotworowych	11 badań, w tym 6 RCT i 5 badań jednoramiennych Badania spełniające kryteria włączenia do niniejszej analizy: • <i>RAINBOW</i> (Wilke 2014); • <i>REGARD</i> (Fuchs 2014).	Podaż RAM u chorych na nowotwory jest związana ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia nadciśnienia. Klinicyści powinni być tego świadomi, monitorować chorych i zapewnić im odpowiednie leczenie.

10.9. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do analizy

COUGAR-02 (publikacja Ford 2014 [117])

METODYKA

Badanie randomizowane, otwarte, wieloośrodkowe

Opis metody randomizacji: tak, randomizacja w stosunku 1:1, przeprowadzona centralnie z zastosowaniem komputerowej metody minimalizacji w ośrodku Warwick Clinical Trials Unit.

Stratyfikacja chorych przed randomizacją została przeprowadzona na podstawie następujących kryteriów:

- ⊗ status choroby (nowotwór miejscowo-zaawansowany vs przerzutowy);
- ⊗ lokalizacja nowotworu (żołądek vs przełyk vs połączenie przełykowo-żołądkowe);
- ⊗ czas trwania odpowiedzi na uprzednią chemioterapię (brak odpowiedzi vs odpowiedź trwająca <3 miesiące vs odpowiedź trwająca 3-6 miesięcy);
- ⊗ wynik w skali ECOG (0-1 vs 2);

Zaślepienie: nie;

Opis metody zaślepienia: n/d;

Opis utraty chorych z badania: z badania utracono łącznie 53 (31,5%) ze 168 zrandomizowanych chorych, w tym:

- ⊗ w grupie DOC utracono 32 (38,1%) z 84 chorych: 7 (8,3%) chorych z powodu nie otrzymania żadnej dawki badanego leku, 20 (23,8%) chorych z powodu nieakceptowanej toksyczności, 4 (4,8%) chorych z powodu opóźnienia otrzymania leku trwającego >21 dni oraz 1 (1,2%) chorego z powodu pogorszenia stanu sprawności;
- ⊗ w grupie BSC utracono 21 (25,0%) z 84 chorych: 6 (7,1%) chorych z powodu nie otrzymania żadnej dawki badanego leku, 6 (7,1%) chorych z powodu rozpoczęcia udziału w badaniu I fazy, 4 (4,8%) chorych w wyniku własnej decyzji związanej z preferencją otrzymania chemioterapii, 2 (2,4%) chorych z powodu obserwacji w innym niż przydzielonym ośrodku, 2 (2,4%) chorych z powodu odmowy dalszych badań oraz 1 (1,2%) chorego w wyniku wycofania zgody na udział w badaniu;

Skala Jadad: 3/5;

Wyniki dla populacji ITT:

- ⊗ wyniki dotyczące pierwszorzędných punktów końcowych związanych z przeżyciem zostały przedstawione dla populacji ITT, czyli wszystkich zrandomizowanych chorych do badania (DOC N=84, BSC N=84);
- ⊗ wyniki dotyczące oceny jakości życia zostały przedstawione dla 69 chorych z grupy DOC oraz dla 57 chorych z grupy BSC;
- ⊗ wyniki dotyczące oceny profilu bezpieczeństwa zostały przedstawione dla 81 chorych z grupy DOC oraz dla 74 chorych z grupy BSC;
- ⊗ przedstawiono również wyniki dotyczące oceny odpowiedzi na leczenie oraz czasu do progresji choroby dla chorych z grupy DOC + BSC (odpowiednio N=56 oraz N=84 chorych);

Klasyfikacja AOTMIT: IIA;

Sponsor: Cambridge University Hospitals NHS⁴¹ Foundation Trust oraz Cancer Research United Kingdom;

Liczba ośrodków: 30 (Wielka Brytania);

Okres obserwacji: mediana okresu obserwacji wynosiła 12 miesięcy (IQR: 10; 21);

- ⊗ mediana czasu trwania leczenia w grupie badanej wynosiła*: 9 tyg. (3 cykle (IQR: 1; 5));

Analiza statystyczna: poziom istotności statystycznej p<0,05;

Podejście do testowania hipotezy: *superiority*.

⁴¹ ang. *National Health Service* – Brytyjska Narodowa Służba Zdrowia

COUGAR-02 (publikacja Ford 2014 [117])

POPULACJA**

Kryteria włączenia:

- wiek ≥ 18 r.ż.;
- zaawansowany gruczolakorak żołądka, przełyku lub połączenia przełykowo-żołądkowego (potwierdzony oceną histologiczną);
- progresja choroby (w trakcie leczenia lub w czasie 6 miesięcy od zakończenia chemioterapii stosowanej w ramach I linii leczenia choroby w stadium zaawansowanym lub w ramach terapii (neo)adiuwantowej – terapia oparta na związkach platyny i fluoropirymidynie);
- stan sprawności w skali ECOG wynoszący 0-2;
- prawidłowy stan czynnościowy szpiku kostnego, wątroby, nerek;
- wypełnienie kwestionariuszy oceniających jakość życia (EORTC QLQ-C30 wersja 3.0 oraz EORTC QLQ-STO22) przed rozpoczęciem badania;
- stężenie hemoglobiny we krwi >100 g/l w momencie rozpoczęcia badania.

Kryteria wykluczenia:

- stosowanie taksanów (na podstawie wywiadu);
- neuropatia obwodowa 2.-4. stopnia nasilenia;
- choroby nowotworowe (na podstawie wywiadu);
- przerzuty do mózgu lub opon mózgowo-rdzeniowych;
- czas do remisji choroby >6 miesięcy.

Dane demograficzne

Parametr		Grupa badana (DOC)	Grupa kontrolna (BSC)
Liczba chorych		84	84
Mężczyźni, n (%)		69 (82,1)	67 (79,8)
Wiek [lata]	Mediana (zakres)	65 (28; 84)	66 (36; 84)
	>70 r.ż., n (%)	23 (27,4)	16 (19,0)
Stan sprawności w skali ECOG, n (%)	0	24 (28,6)	22 (26,2)
	1	46 (54,8)	50 (59,5)
	2	14 (16,7)	12 (14,3)
Stadium zaawansowania nowotworu, n (%)	Miejscowo-zaawansowany	11 (13,1)	10 (11,9)
	Przerzutowy	73 (86,9)	74 (88,1)
Umieszczenie pierwotnego nowotworu, n (%)	Przełyk	18 (21,4)	15 (17,9)
	Połączenie przełykowo-żołądkowe	27 (32,1)	32 (38,1)
	Żołądek	39 (46,4)	37 (44,0)
Czas do progresji choroby po zakończeniu poprzedniego leczenia, n (%)	Progresja w czasie trwania leczenia	36 (42,9)	36 (42,9)
	<3 mies.	27 (32,1)	22 (26,2)
	3-6 mies.	21 (25,0)	26 (31,0)***

COUGAR-02 (publikacja Ford 2014 [117])

INTERWENCJA

Interwencja badana: DOC w dawce 75 mg/m² p.c., podawany w postaci godzinowego wlewu dożylnego co 3 tygodnie przez maksymalnie 6 cykli. Dodatkowo chorzy otrzymywali BSC zgodnie ze standardami obowiązującymi w danym ośrodku (tj. opieka socjalna oraz hospicyjna).

Interwencja kontrolna: BSC, w ramach którego stosowano aktywną kontrolę objawów (ang. *active symptom control*) zgodnie ze standardami obowiązującymi w danym ośrodku (tj. opieka socjalna oraz hospicyjna).

Chorzy otrzymywali DOC do momentu ukończenia pełnych 6 cykli leczenia lub do momentu, w którym opóźnienie podania DOC wynosiło więcej niż 21 dni lub do czasu wystąpienia progresji choroby, nieakceptowalnych zdarzeń niepożądanych lub odmowy chorego do dalszego leczenia.

Modyfikacja dawki lub przerwanie podawania leku było możliwe w związku z wystąpieniem hematologicznych lub niehematologicznych działań niepożądanych ocenianych w oparciu o wyniki badań laboratoryjnych przeprowadzanych przed rozpoczęciem każdego cyklu chemioterapii oraz ocenę pozostałych parametrów stanu zdrowia chorego.

Decyzję o redukcji dawki badanego leku podjęto u 23 (27,4%) chorych z grupy badanej, w ramach 57 (22,4%) z 255 cykli łącznie. Mediana intensywności dawkowania badanego leku (procent planowanej skumulowanej dawki leku w czasie trwania badania) wynosiła 46% (IQR: 19; 74).

Leczenie wspomagające: wszyscy chorzy z grupy badanej otrzymywali deksametazon w dawce 8 mg doustnie 2 razy na dobę – łącznie 3 dawki w okresie rozpoczęcia każdego cyklu DOC (rano i wieczorem w dniu poprzedzającym oraz godzinę przed podaniem DOC).

W przypadku wystąpienia nadwrażliwości dozwolone było podanie choremu odpowiedniego leczenia uwzględnionego w protokole do badania.

PUNKTY KOŃCOWE

Punkty końcowe uwzględnione w analizie:

Porównanie wielokrotnie pośrednie / metaanaliza sieciowa:

- ⊗ OS;
- ⊗ profil bezpieczeństwa:
 - ⊗ częstość zakończenia udziału w badaniu z powodu zdarzeń niepożądanych;
 - ⊗ częstość występowania niedokrwistości ≥ 3 . stopnia nasilenia;
 - ⊗ częstość występowania neutropenii ≥ 3 . stopnia nasilenia;
 - ⊗ częstość występowania gorączki neutropenicznej ≥ 3 . stopnia nasilenia.

Punkty końcowe nieuwzględnione w analizie:

Niemożliwe wykonanie porównania wielokrotnie pośredniego:

- ⊗ profil bezpieczeństwa (pozostałe zdarzenia niepożądane, dla których niemożliwe było utworzenie sieci;
- ⊗ zakończenie udziału w badaniu z innych powodów niż zdarzenie niepożądane.

Nie planowano wykonania porównania wielokrotnie pośredniego dla następujących punktów:

- ⊗ OS w podziale na podgrupy;
- ⊗ zgony;
- ⊗ jakość życia;
- ⊗ odpowiedź na leczenie;
- ⊗ progresja choroby;
- ⊗ systemowa terapia przeciwnowotworowa po zakończeniu leczenia badaną interwencją.

* oszacowania własne na podstawie podanej w publikacji mediany liczby cykli leczenia

** kryteria włączenia i wykluczenia z badania przedstawiono na podstawie informacji zawartej w głównej publikacji do badania

*** u 3 (3,6%) chorych z grupy kontrolnej czas do wystąpienia progresji był dłuższy niż 6 miesięcy

Higuchi 2014 [119]

METODYKA

Badanie randomizowane, otwarte, wielośrodkowe

Opis metody randomizacji: tak, randomizacja w stosunku 1:1, przeprowadzona centralnie z zastosowaniem metody minimalizacji.

Stratyfikacja chorych przed randomizacją została przeprowadzona na podstawie następujących kryteriów:

- ⊗ wynik w skali ECOG (0 vs 1 vs 2);
- ⊗ leczenie wstępne z zastosowaniem cisplatyny (tak vs nie);
- ⊗ terapia adiuwantowa z zastosowaniem S-1 (tak vs nie);

Zaślepienie: nie;

Opis metody zaślepienia: n/d;

Opis utraty chorych z badania: z badania utracono 22 (16,9%) ze 130 zrandomizowanych chorych, w tym:

- ⊗ w grupie IRY + CIS utracono 12 (18,8%) z 64 chorych: 5 (7,8%) chorych z powodu wycofania zgody na udział w badaniu, 3 (4,7%) chorych z powodu nieakceptowanej toksyczności oraz 4 (6,3%) chorych z innych powodów;
- ⊗ w grupie IRY utracono 10 (15,2%) z 66 chorych: 3 (4,5%) chorych z powodu nieakceptowanej toksyczności, 1 (1,5%) chorego z powodu wycofania zgody na udział w badaniu oraz 6 (9,1%) chorych z innych powodów;

Skala Jadad: 3/5;

Wyniki dla populacji ITT:

- ⊗ wyniki dotyczące skuteczności zostały przedstawione dla pełnej populacji włączonej do badania (ang. *full analysis set*), czyli wszystkich zrandomizowanych chorych do badania (IRY + CIS N=64, IRY N=63)**;
- ⊗ wyniki dotyczące bezpieczeństwa zostały przedstawione dla populacji ITT (IRY + CIS N=64, IRY N=66);

Klasyfikacja AOTMIT: IIA;

Sponsor: Tokyo Cooperative Oncology Group, Tokio, Japonia;

Liczba ośrodków: 21 (Japonia)**;

Okres obserwacji: co najmniej 12 miesięcy;

Mediana czasu trwania leczenia wynosiła***:

- ⊗ w grupie IRY + CIS: 12 tyg. (6 cykli (zakres: 1; 33));
- ⊗ w grupie IRY: 10 tyg. (5 cykli (zakres: 1; 25));

Analiza statystyczna: poziom istotności statystycznej $p < 0,05$;

Podejście do testowania hipotezy: *superiority*.

POPULACJA

Kryteria włączenia:

- ⊗ wiek ≥ 20 r.ż.;
- ⊗ gruczolakorak żołądka (potwierdzony oceną histologiczną);
- ⊗ oporność na leczenie S-1 podawanego w I linii nieresekcyjnej choroby w stadium zaawansowanym lub choroby nawrotowej lub nawrót choroby w trakcie terapii adiuwantowej tym lekiem lub w czasie 6 miesięcy od jej zakończenia (z wyłączeniem leczenia S-1 skojarzonego z irynotekanem);
- ⊗ możliwość oceny parametrów choroby (mierzalność zmian nowotworowych) pozwalających na oszacowanie odpowiedzi na leczenie;
- ⊗ stan sprawności w skali ECOG wynoszący 0-2;
- ⊗ prognozowana długość życia ≥ 12 tygodni;
- ⊗ prawidłowe funkcjonowanie narządów wewnętrznych potwierdzone badaniami laboratoryjnymi w czasie 14 dni przed kwalifikacją do badania (tj. liczba leukocytów $4,0-12,0 \times 10^9/l$, liczba neutrofilii $\geq 2,0 \times 10^9/l$, liczba trombocytów $\geq 100 \times 10^9/l$, stężenie hemoglobiny ≥ 80 g/l, stężenie ASPAT i ALAT ≤ 100 U/l, stężenie bilirubiny $\leq 1,50$ mg/dl, stężenie kreatyniny \leq GGN, klirens kreatyniny ≥ 50 ml/minutę).

Kryteria wykluczenia:

- ⊗ immunoterapia lub radioterapia w wywiadzie;
- ⊗ terapia z zastosowaniem S-1 ukończona ≤ 2 tygodni przed kwalifikacją do badania;
- ⊗ leczenie chirurgiczne w czasie 4 tygodni przed kwalifikacją do badania;
- ⊗ ciężkie choroby współistniejące.

Dane demograficzne[^]

Higuchi 2014 [119]			
Parametr		Grupa badana (IRY + CIS)	Grupa kontrolna (IRY)
Liczba chorych		64	63
Mężczyźni, n (%)		49 (76,6)	55 (87,3)
Wiek [lata], mediana (zakres)		66 (29; 80)	67 (49; 78)
Stan sprawności w skali ECOG, n (%)	0	44 (68,8)	43 (68,3)
	1	20 (31,3)	20 (31,7)
	2	0 (0,0)	0 (0,0)
Stadium zaawansowania nowotworu, n (%)	Przerzutowy	44 (68,8)	40 (63,5)
	Nawrotowy	20 (31,3)	23 (36,5)
Podtyp histologiczny nowotworu, n (%)	Jelitowy	32 (50,0)	32 (50,8)
	Rozłany	32 (50,0)	31 (49,2)
Przerzuty otrzewnowe, n (%)	Tak	13 (20,3)	20 (31,7)
	Nie	51 (79,7)	43 (68,3)
Gastrektomia w wywiadzie, n (%)	Tak	22 (34,4)	24 (38,1)
	Nie	42 (65,6)	39 (61,9)
Uprzednio stosowane leczenie przeciwnowotworowe, n (%)	S-1	19 (29,7)	19 (30,2)
	S-1 + cisplatyna	28 (43,8)	30 (47,6)
	S-1 + docetaksel	8 (12,5)	6 (9,5)
	S-1 + cisplatyna + docetaksel	4 (6,3)	5 (7,9)
	S-1 + oksaliplatyna	3 (4,7)	1 (1,6)
	Inne	2 (3,1)	2 (3,2)
Uprzednio stosowana chemioterapia z zastosowaniem związków platyny, n (%)	Tak	36 (56,3)	36 (57,1)
	Nie	28 (43,8)	27 (42,9)
Uprzednio stosowana terapia adiuwantowa z zastosowaniem S-1, n (%)	Tak	15 (23,4)	17 (27,0)
	Nie	49 (76,6)	46 (73,0)
INTERWENCJA			
<p>Interwencja badana: IRY w dawce 60 mg/m² p.c., podawany w postaci 60-minutowego wlewu dożylnego oraz CIS w dawce 30 mg/m² p.c., podawana w postaci 90-minutowego wlewu dożylnego w 1. dniu każdego 2-tygodniowego cyklu (leki podawano tak, aby zapewnić choremu odpowiednie nawodnienie).</p> <p>Interwencja kontrolna: IRY w dawce 150 mg/m² p.c., podawany w postaci 90-minutowego wlewu dożylnego w 1. dniu każdego 2-tygodniowego cyklu.</p> <p>Chorzy otrzymywali leczenie do momentu wystąpienia progresji choroby, niekontrolowanych zdarzeń niepożądanych lub odmowy chorego do dalszego uczestnictwa w badaniu.</p> <p>Decyzję o redukcji dawki stosowanych leków podjęto u 19 (29,7%) chorych z grupy IRY + CIS oraz u 21 (33,3%) chorych z grupy IRY.</p>			
PUNKTY KOŃCOWE			
<p>Punkty końcowe uwzględnione w analizie: Metaanaliza sieciowa:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ OS; ⊗ PFS. 			

Higuchi 2014 [119]

Punkty końcowe nieuwzględnione w analizie:

Niemożliwe wykonanie porównania wielokrotnie pośredniego:

- ⊗ profil bezpieczeństwa (zdarzenia niepożądane, dla których niemożliwe było utworzenie sieci);
- ⊗ zakończenie udziału w badaniu..

Nie planowano wykonania porównania wielokrotnie pośredniego dla następujących punktów:

- ⊗ PFS w podziale na podgrupy;
- ⊗ zgony;
- ⊗ odpowiedź na leczenie;
- ⊗ czas do niepowodzenia leczenia;
- ⊗ systemowa terapia przeciwnowotworowa po zakończeniu leczenia badaną interwencją.

* z analizy skuteczności wykluczono 3 (4,5%) chorych z grupy kontrolnej: po 1 chorym z powodu rozwoju drugiego nowotworu, resekcyjnego typu nowotworu oraz z powodu braku możliwości oceny zmian chorobowych u chorego

** wstępnie rekrutację chorych prowadzono w 27 ośrodkach (opis metodyki badania), jednakże w rozdziale z wynikami autorzy publikacji podali informację, że do badania włączono chorych z 21 ośrodków

*** oszacowania własne na podstawie podanej w publikacji mediany liczby cykli leczenia

^ dane demograficzne przedstawiono dla pełnej populacji włączonej do badania

RAINBOW (publikacja Wilke 2014) [128]

METODYKA

Badanie randomizowane, podwójnie zaślepienie, wieloośrodkowe, międzynarodowe

Opis metody randomizacji: tak, generowana komputerowo randomizacja centralna z wykorzystaniem metody permutowanych bloków, opracowana przez statystyków niez zaangażowanych w czynności związane z przeprowadzeniem badania. Chorych w ośrodkach badawczych przydzielono do grupy badanej i grupy kontrolnej w stosunku 1:1 na podstawie unikalnego numeru identyfikującego przy pomocy systemu umożliwiającego interaktywną obsługę osoby dzwoniącej (ang. *interactive voice or web-response system*).

Stratyfikacja chorych przed randomizacją została przeprowadzona na podstawie następujących kryteriów:

- region geograficzny (region 1 – Izrael, Europa, Australia, Stany Zjednoczone; region 2 – Argentyna, Brazylia, Chile, Meksyk; region 3 – Japonia, Korea Południowa, Hong Kong, Singapur, Tajwan);
- czas do wystąpienia progresji po zastosowaniu 1 linii leczenia (<6 miesięcy lub ≥ 6 miesięcy);
- możliwość oceny parametrów choroby – mierzalność zmian nowotworowych (tak/nie);

Zaślepienie: tak, podwójne;

Opis metody zaślepienia: tak, chorzy uczestniczący w badaniu, personel medyczny, osoby przeprowadzające badanie, osoby zbierające i analizujące dane oraz sponsorzy byli zaślepieni pod kątem przydzielonego leczenia. Interwencja badana i komparator nie różniły się między sobą pod względem wyglądu. Stosowane leczenie mogło zostać odsłonięte w indywidualnych przypadkach, jedynie na prośbę lekarza prowadzącego w sytuacji, gdy wiedza na temat stosowanej interwencji była niezbędna do odpowiedniego doboru schematu leczenia ciężkich zdarzeń niepożądanych;

Opis utraty chorych z badania: z badania utracono łącznie 129 (19,4%) z 665 zrandomizowanych chorych, w tym:

- w grupie RAM + PAK utracono 69 (20,9%) z 330 chorych: 4 (1,2%) chorych z powodu nie otrzymania żadnej dawki badanego leku, 39 (11,8%) chorych z powodu zdarzeń niepożądanych, 23 (7,0%) chorych z powodu wycofania zgody na udział w badaniu oraz 3 (0,9%) chorych z innych przyczyn;
- w grupie PAK utracono 60 (17,9%) z 335 chorych: 5 (1,5%) chorych z powodu nie otrzymania żadnej dawki badanego leku, 38 (11,3%) chorych z powodu zdarzeń niepożądanych, 13 (3,9%) chorych z powodu wycofania zgody na udział w badaniu, 3 (0,9%) chorych utracono z innych przyczyn oraz 1 (0,3%) chorego z powodu utraty z okresu obserwacji;

Skala Jadad: 5/5;

Wyniki dla populacji ITT:

- wyniki dotyczące skuteczności zostały przedstawione dla populacji ITT, czyli wszystkich zrandomizowanych chorych do badania (RAM + PAK N=330, PAK N=335);
- wyniki dotyczące bezpieczeństwa zostały przedstawione dla chorych, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę przydzielonego leczenia (RAM + PAK N=327, PAK N=329)⁴²;

Klasyfikacja AOTMIT: IIA;

Sponsor: Eli Lilly and Co. (Stany Zjednoczone);

Liczba ośrodków: 170 (27 krajów z Ameryki Północnej i Południowej, Europy, Azji i Australii);

Okres obserwacji: ;

Średnia (SD) czasu trwania leczenia wynosiła:

- w grupie RAM + PAK: 23,0 (18,5) tyg. dla RAM i 21,7 (16,7) tyg. dla PAK;
- w grupie PAK: 16,4 (13,8) tyg. dla PLC i 16,5 (14,4) tyg. dla PAK;

Analiza statystyczna: poziom istotności statystycznej p<0,05;

Podejście do testowania hipotezy: *superiority*.

⁴² przydzielonego w czasie randomizacji leczenia nie otrzymało n=4 chorych w grupie badanej i n=5 chorych w grupie kontrolnej, jednak 1 chory z grupy kontrolnej otrzymał 1 dawkę RAM

RAINBOW (publikacja Wilke 2014) [128]

POPULACJA

Kryteria włączenia⁴³:

- wiek ≥ 18 r.ż.;
- przerzutowy lub nieresekcyjny, miejscowo zaawansowany rak żołądka lub rak gruczolowy połączenia przełykowo-żołądkowego (rozpoznanie potwierdzone na podstawie kryteriów histopatologicznych lub cytologicznych);
- progresja choroby (w trakcie lub w czasie 4 miesięcy od zakończenia chemioterapii stosowanej w ramach I linii leczenia – związki platyny + fluoropirymidyna + /- antracyklina np. epirubicyna lub dokсорubicyna) potwierdzona na podstawie obiektywnej oceny radiologicznej lub klinicznej;
- stan sprawności w skali ECOG wynoszący 0 lub 1;
- odpowiedni stan czynnościowy nerek i wątroby oraz odpowiednie wartości parametrów hematologicznych i wskaźników procesu koagulacji;
- możliwość oceny parametrów choroby (mierzalność zmian nowotworowych) lub jej brak – definiowane według kryteriów RECIST (wersja 1.1).

Kryteria wykluczenia:

- płaskonabłonkowy lub niezróżnicowany rak żołądka;
- perforacja żołądkowo-jelitowa;
- przetoki;
- tętnicze incydenty zakrzepowo-zatorowe w czasie 6 miesięcy przed randomizacją;
- znaczące krwawienie w obrębie żołądka i jelit lub istotny żylny incydent zakrzepowo-zatorowy w czasie 3 miesięcy przed randomizacją;
- trudne do kontrolowania nadciśnienie tętnicze.

Dane demograficzne

Parametr		Grupa badana (RAM + PAK)	Grupa kontrolna (PAK)
Liczba chorych		330	335
Mężczyźni, n (%)		229 (69,4)	243 (72,5)
Wiek [lata]	Mediana (zakres)	61 (25; 83)	61 (24; 84)
	<65 r.ż., n (%)	204 (61,8)	212 (63,3)
	≥ 65 r.ż., n (%)	126 (38,2)	123 (36,7)
Rasa*, n (%)	Biała	208 (63,0)	199 (59,4)
	Azjatycka	110 (33,3)	121 (36,1)
	Czarna lub inna	12 (3,6)	15 (4,5)
Stan sprawności w skali ECOG, n (%)	0	117 (35,5)	144 (43,0)
	1	213 (64,5)	191 (57,0)
Region geograficzny, n (%)	1	198 (60,0)	200 (59,7)
	2	23 (7,0)	21 (6,3)
	3	109 (33,0)	114 (34,0)
Jakość życia w skali EORTC QLQ-C30 [^] , średnia (SD)		61,5 (22,0)	58,0 (22,0)

⁴³ uwzględniono jedynie kryteria włączenia i wykluczenia przedstawione w głównej publikacji do badania RAINBOW

RAINBOW (publikacja Wilke 2014) [128]			
Jakość życia w skali EQ-5D^{^^}, średnia (SD)		0,75 (0,22)	0,75 (0,24)
Umiejscowienie pierwotnego nowotworu, n (%)	Żołądek	264 (80,0)	264 (78,8)
	Rak gruczolowy połączenia przełykowo-żołądkowego	66 (20,0)	71 (21,2)
Mierzalność zmian nowotworowych^{^^^}, n (%)	Tak	267 (80,9)	273 (81,5)
	Nie	63 (19,1)	62 (18,5)
Czas do progresji choroby po zastosowaniu I linii leczenia^{^^^}, n (%)	<6 mies.	250 (75,8)	256 (76,4)
	≥6 mies.	80 (24,2)	79 (23,6)
Progresja choroby w czasie I linii leczenia, n (%)		227 (68,8)	217 (64,8)
Stopień zróżnicowania komórek nowotworu, n (%)	Silnie zróżnicowane	28 (8,5)	22 (6,6)
	Umiarkowanie zróżnicowane	96 (29,1)	106 (31,6)
	Słabo zróżnicowane	186 (56,4)	186 (55,5)
	Brak danych	20 (6,1)	21 (6,3)
Podtyp histologiczny nowotworu (klasyfikacja Laurena), n (%)	Jelitowy	145 (43,9)	135 (40,3)
	Rozlany	115 (34,8)	133 (39,7)
	Mieszany	21 (6,4)	14 (4,2)
	Brak danych	49 (14,8)	53 (15,8)
Obecność nowotworu pierwotnego, n (%)		209 (63,3)	209 (62,4)
Liczba miejsc przerzutu, n (%)	0-2	209 (63,3)	232 (69,3)
	≥3	121 (36,7)	103 (30,7)
Przerzuty otrzewnowe, n (%)		163 (49,4)	152 (45,4)
Obecność wodobrzusza, n (%)	Tak	130 (39,4)	107 (31,9)
	Nie	200 (60,6)	228 (68,1)
Utrata masy ciała w czasie ostatnich 3 miesięcy przed kwalifikacją, n (%)	<10%	277 (83,9)	286 (85,4)
	≥10%	53 (16,1)	47 (14,0)
Uprzednio stosowane leczenie przeciwnowotworowe, n (%)	Związki platyny + fluoropirymidyna + antracyklina	76 (23,0)	87 (26,0)
	Związki platyny + fluoropirymidyna	253 (76,7)	246 (73,4)
	Leki blokujące receptor HER2, leki blokujące receptor EGFR, inne	31 (9,4)	26 (7,8)
Zabieg chirurgiczny związany z nowotworem żołądka w wywiadzie, n (%)	Tak	133 (40,3)	126 (37,6)
	Całkowita gastrektomia	52 (15,8)	65 (19,4)
	Częściowa gastrektomia	80 (24,2)	59 (17,6)
	Inny	1 (0,3)	2 (0,6)

RAINBOW (publikacja Wilke 2014) [128]

INTERWENCJA

Interwencja badana: RAM w dawce 8 mg/kg masy ciała, podawany w postaci wlewu dożylnego w 1. i 15. dniu 28-dniowego cyklu. Dodatkowo w 1., 8. i 15. dniu cyklu chorzy otrzymywali podawany dożylnie PAK w dawce 80 mg/m². Czas trwania wlewów wynosił około 60 minut.

Interwencja kontrolna: PLC podawane w postaci wlewu dożylnego w 1. i 15. dniu 28-dniowego cyklu. Dodatkowo w 1., 8. i 15. dniu cyklu chorzy otrzymywali dożylnie PAK w dawce 80 mg/m². Czas trwania wlewów wynosił około 60 minut.

Chorzy otrzymywali przydzielone leczenie do czasu wystąpienia progresji choroby, nieakceptowalnych zdarzeń niepożądanych lub wycofania zgody na udział w badaniu. W czasie badania dopuszczalna była modyfikacja dawkowania RAM i PLC w przypadku wystąpienia niezagrażających życiu lub odwracalnych zdarzeń niepożądanych 3. stopnia nasilenia (np. gorączka) uważanych za co najmniej prawdopodobnie związane ze stosowanym leczeniem. W czasie danego cyklu leczenia modyfikacje dawki PAK nie były dopuszczalne. W czasie trwania badania krzyżowe przejścia między grupami badanymi nie były dozwolone.

Leczenie wspomagające: leczenie wspomagające było dozwolone w przypadku wystąpienia wskazań do jego zastosowania.

PUNKTY KOŃCOWE

Punkty końcowe uwzględnione w analizie:

Porównanie bezpośrednie:

- ⊗ zgony;
- ⊗ OS;
- ⊗ jakość życia:
 - ⊗ wynik kwestionariusza EORTC QLQ-C30;
 - ⊗ wynik kwestionariusza EQ-5D;
 - ⊗ pogorszenie stanu sprawności w skali ECOG;
 - ⊗ czas do pogorszenia stanu sprawności w skali ECOG;
- ⊗ progresja choroby:
 - ⊗ progresja choroby lub zgon;
 - ⊗ PFS;
 - ⊗ progresja choroby;
 - ⊗ czas do progresji choroby;
- ⊗ odpowiedź na leczenie;
- ⊗ systemowa terapia przeciwnowotworowa po zakończeniu leczenia badaną interwencją;
- ⊗ profil bezpieczeństwa.

Porównanie wielokrotnie pośrednie / metaanaliza sieciowa:

- ⊗ OS;
- ⊗ PFS;
- ⊗ profil bezpieczeństwa:
 - ⊗ częstość zakończenia udziału w badaniu z powodu zdarzeń niepożądanych;
 - ⊗ częstość występowania niedokrwistości ≥ 3 . stopnia nasilenia;
 - ⊗ częstość występowania neutropenii ≥ 3 . stopnia nasilenia;
 - ⊗ częstość występowania gorączki neutropenicznej ≥ 3 . stopnia nasilenia.

Punkty końcowe nieuwzględnione w analizie:

- ⊗ brak.

* wskazana przez chorego

^ wynik dla N=322 chorych w grupie RAM + PAK i N=328 chorych w grupie PAK

^^ wynik dla N=323 chorych w grupie RAM + PAK i N=328 chorych w grupie PAK

^^^ zgodnie z oceną systemu umożliwiającego interaktywną obsługę osoby dzwoniącej

REGARD (publikacja Fuchs 2014) [118]

METODYKA

Badanie randomizowane, podwójnie zaślepienie, wieloośrodkowe, międzynarodowe

Opis metody randomizacji: tak, randomizacja centralna w stosunku 2:1, przeprowadzona przy pomocy systemu umożliwiającego interaktywną obsługę osoby dzwoniącej (ang. *interactive voice response system*).

Stratyfikacja chorych przed randomizacją została przeprowadzona na podstawie następujących kryteriów:

- ⊗ utrata masy ciała w czasie ostatnich 3 miesięcy (<10% vs ≥10% masy ciała);
- ⊗ region geograficzny (Ameryka Północna, Europa, Australia i Nowa Zelandia vs Ameryka Południowa i Środkowa, Indie, Afryka Południowa i Środkowo-wschodnia vs Azja);
- ⊗ pierwotna lokalizacja nowotworu (żołądek vs połączenie przełykowo-żołądkowe);

Zaślepienie: tak, podwójne;

Opis metody zaślepienia: nie, jednakże w publikacji podano informację, iż zarówno chorzy uczestniczący w badaniu, badacze, sponsorzy, personel medyczny jak i osoby pomagające przy przeprowadzeniu badania byli zaślepieni pod kątem przydzielonego leczenia. Stosowane leczenie mogło zostać odsłepione w indywidualnych przypadkach jedynie w wyjątkowej sytuacji (wystąpienie ciężkich zdarzeń niepożądanych nie stanowiło oczywistego powodu do odsłepienia leczenia);

Opis utraty chorych z badania: z badania utracono łącznie 51 (14,4%) z 355 zrandomizowanych chorych, w tym:

- ⊗ w grupie RAM utracono 37 (15,5%) z 238 chorych: 2 (0,8%) chorych z powodu nie otrzymania żadnej dawki badanego leku, 25 (10,5%) chorych z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych, 7 (2,9%) chorych z powodu wycofania zgody na udział w badaniu oraz 3 (1,3%) chorych z innych przyczyn;
- ⊗ w grupie BSC utracono 14 (12,0%) z 117 chorych: 2 (1,7%) chorych z powodu nie otrzymania żadnej dawki badanego leku, 7 (6,0%) chorych z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych, 3 (2,6%) chorych z powodu wycofania zgody na udział w badaniu oraz 2 (1,7%) chorych z innych przyczyn;

Skala Jadad: 4/5;

Wyniki dla populacji ITT:

- ⊗ wyniki dotyczące skuteczności zostały przedstawione dla populacji ITT, czyli wszystkich zrandomizowanych chorych do badania (RAM N=238, BSC N=117);
- ⊗ wyniki dotyczące bezpieczeństwa zostały przedstawione dla chorych, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę przydzielonego leczenia (RAM N=236, BSC N=115);

Klasyfikacja AOTMiT: IIA;

Sponsor: ImClone Systems;

Liczba ośrodków: 119 (29 krajów z Ameryki Północnej, Środkowej i Południowej, Europy, Azji, Australii i Afryki);

Okres obserwacji:

Mediana czasu trwania leczenia wynosiła:

- ⊗ w grupie RAM – 8 tygodni (IQR: 6; 16);
- ⊗ w grupie BSC – 6 tygodni (IQR: 4; 8);

Analiza statystyczna: poziom istotności statystycznej $p < 0,05$;

Podejście do testowania hipotezy: *superiority*.

REGARD (publikacja Fuchs 2014) [118]

POPULACJA*

Kryteria włączenia:

- wiek 24-87 r.ż.;
- przerzutowy lub nieresekcyjny, miejscowo nawrotowy rak żołądka lub gruczolakorak połączenia przelykowo-żołądkowego;
- progresja choroby w czasie 4 miesięcy od zakończenia chemioterapii stosowanej w ramach I linii leczenia choroby w stadium przerzutowym (lub w czasie 6 miesięcy od zakończenia chemioterapii stosowanej w ramach terapii adiuwantowej) – terapia oparta na związkach platyny lub na fluoropirymidynie);
- stan sprawności w skali ECOG wynoszący 0 lub 1;
- możliwość oceny parametrów choroby (mierzalność zmian nowotworowych) – definiowane według kryteriów RECIST (wersja 1.0).

Kryteria wykluczenia:

- znaczące (co najmniej 3. stopień nasilenia objawów) krwawienie w obrębie żołądka i jelit – ocena wg NCI-CTCAE wersja 4.02 w czasie 3 miesięcy przed randomizacją;
- tętnicze incydenty zakrzepowo-zatorowe (w tym zawał serca, niestabilna dławica piersiowa, przejściowe zdarzenie niedokrwienne, udar mózgu) w czasie 6 miesięcy przed randomizacją;
- trudne do kontrolowania nadciśnienie tętnicze.

Dane demograficzne

Parametr	Grupa badana (RAM)	Grupa kontrolna (BSC)
Liczba chorych	238	117
Mężczyźni, n (%)	169 (71,0)	79 (67,5)
Wiek [lata], mediana (IQR)	60 (52, 67)	60 (51; 71)
Rasa**, n (%)	Biała	181 (76,1)
	Azjatycka	39 (16,4)
	Czarna	4 (1,7)
	Inna	14 (5,9)
Stan sprawności w skali ECOG, n (%)	0	67 (28,2)
	1	171 (71,8)
	2	0 (0,0)
	3	1 (0,9)
Region geograficzny, n (%)	1	165 (69,3)
	2	55 (23,1)
	3	18 (7,6)
Umiejscowienie pierwotnego nowotworu, n (%)	Żołądek	178 (74,8)
	Połączenie przelykowo-żołądkowe	60 (25,2)
Choroba mierzalna, n (%)	218 (91,6)	106 (90,6)
Czas do progresji choroby po zastosowaniu poprzedniego leczenia***, n (%)	<6 mies.	154 (64,7)
	≥6 mies.	81 (34,0)
Podtyp histologiczny nowotworu, n (%)	Jelitowy	52 (21,8)
	Rozlany	96 (40,3)
	Brak danych lub niemożliwy do określenia	90 (37,8)

REGARD (publikacja Fuchs 2014) [118]			
Obecność nowotworu pierwotnego, n (%)		174 (73,1)	86 (73,5)
Liczba miejsc przerzutu, n (%)	0-2	163 (68,5)	71 (60,7)
	≥3	75 (31,5)	46 (39,3)
Przerzuty otrzewnowe, n (%)		64 (26,9)	45 (38,5)
Utrata masy ciała w czasie 3 miesięcy przed kwalifikacją**, n (%)	<10%	197 (82,8)	97 (82,9)
	≥10%	41 (17,2)	20 (17,1)
Uprzednio stosowane leczenie przeciwnowotworowe, n (%)	Związki platyny + fluoropirymidyna	200 (84,0)	88 (75,2)
	Fluoropirymidyna + inne leczenie systemowe	13 (5,5)	17 (14,5)
	Fluoropirymidyna w monoterapii	16 (6,7)	7 (6,0)
	Związki platyny + inne leczenie systemowe	9 (3,8)	5 (4,3)
INTERWENCJA			
<p>Interwencja badana: RAM w dawce 8 mg/kg masy ciała, podawany w postaci wlewu dożylnego co 2 tygodnie.</p> <p>Interwencja kontrolna: PLC podawane w postaci wlewu dożylnego co 2 tygodnie.</p> <p>Wszyscy chorzy otrzymywali BSC (ang. <i>best supportive care</i>) z wyłączeniem podawania innych leków przeciwnowotworowych, chemioterapii przeciwnowotworowej, leczenia hormonalnego lub immunoterapii.</p> <p>Chorzy otrzymywali przydzielone leczenie do czasu wystąpienia progresji choroby (ocena radiologiczna za pomocą kryteriów RECIST), nieakceptowalnych zdarzeń niepożądanych lub zgonu. W czasie badania dopuszczalna była redukcja dawkowania, opóźnienie podania kolejnej dawki lub przerwanie leczenia w przypadku wystąpienia istotnych klinicznie działań niepożądanych. W czasie trwania badania krzyżowe przejścia między grupami badanymi nie były dozwolone.</p>			
PUNKTY KOŃCOWE			
<p><u>Punkty końcowe uwzględnione w analizie:</u></p> <p><u>Metaanaliza sieciowa:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ OS; ⊗ PFS. <p><u>Punkty końcowe nieuwzględnione w analizie:</u></p> <p><u>Nieemożliwe wykonanie porównania wielokrotnie pośredniego:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ profil bezpieczeństwa; ⊗ zakończenie udziału w badaniu. <p><u>Nie planowano wykonania porównania wielokrotnie pośredniego dla następujących punktów:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ OS w podziale na podgrupy; ⊗ PFS w podziale na podgrupy; ⊗ PFS po 12 tygodniach; ⊗ zgony; ⊗ jakość życia; ⊗ odpowiedź na leczenie; ⊗ immunogenność RAM; ⊗ systemowa terapia przeciwnowotworowa po zakończeniu leczenia badaną interwencją. 			

* kryteria włączenia i wykluczenia z badania przedstawiono na podstawie informacji zawartej w głównej publikacji do badania

** wskazana przez chorego

*** mierzony od momentu rozpoczęcia poprzedniej linii leczenia do progresji choroby

Roy 2013 [123]

METODYKA

Badanie randomizowane, wieloośrodkowe, międzynarodowe

(W badaniu analizowano skuteczność oraz bezpieczeństwo stosowania u chorych PEP02, IRY oraz DOC. Ze względu na kryterium interwencji niniejszej analizy, postanowiono przedstawić jedynie dane dla grupy IRY oraz grupy DOC)

Opis metody randomizacji: nie, w publikacji podano jedynie informację, że randomizację przeprowadzono w stosunku 1:1;

Zaślepienie: nie;

Opis metody zaślepienia: n/d;

Opis utraty chorych z badania: z badania utracono łącznie 11 (8,1%) ze 135 zrandomizowanych chorych:

- ⊗ utracono 3 (2,2%) chorych przed podaniem pierwszej dawki leków, w tym: po 1 (0,7%) chorym z powodu pogorszenia stanu sprawności, z powodu braku progresji choroby po uprzednim leczeniu oraz z powodu braku mierzalnych zmian nowotworowych;
- ⊗ spośród chorych, którzy otrzymali pierwszą dawkę badanych leków utracono 1 (2,3%) z 44 chorych w grupie IRY oraz 4 (9,1%) z 44 chorych z grupy DOC z powodu nie wykonania co najmniej jednej oceny guza po otrzymanym leczeniu;

Skala Jadad: 2/5;

Wyniki dla populacji ITT:

- ⊗ wyniki dla populacji ITT, czyli wszystkich chorych, którzy otrzymali co najmniej 1 dawkę przydzielonego leczenia – IRY N=44, DOC N=44 dla wszystkich punktów końcowych;
- ⊗ wyniki dla populacji, u której możliwa była ocena odpowiedzi guza na leczenie oraz w której chorzy otrzymali co najmniej 2 cykle leczenia – IRY N=43, DOC N=40 dla ORR (pierwszorzędowy punkt końcowy);

Klasyfikacja AOTMIT: IIA;

Sponsor: PharmaEngine;

Liczba ośrodków: 19 (Wielka Brytania, Hiszpania, Tajwan, Chorwacja, Korea Południowa oraz Bośnia i Hercegowina);

Okres obserwacji: b/d (obserwacja chorego do progresji choroby, zgonu lub utraty z badania);

Średnia czasu trwania leczenia wynosiła*:

- ⊗ w grupie IRY: 13,8 tyg. (4,6 cykli (zakres: 1; 12));
- ⊗ w grupie DOC: 14,1 tyg. (4,7 cykli (zakres: 1; 12));

Analiza statystyczna: poziom istotności statystycznej $p < 0,05$ (dla dwustopniowego testu Simona, za pomocą którego określano odpowiedź na leczenie dla każdej z grup z osobna – nie dla porównania między grupami);

Podejście do testowania hipotezy: n/d (nie została określona moc testu statystycznego, metodyka badania nie upoważnia więc do porównania grup między sobą względem wyników zarówno skuteczności jak i bezpieczeństwa).

POPULACJA

Kryteria włączenia:

- ⊗ wiek ≥ 18 r.ż.;
- ⊗ miejscowo zaawansowany lub przerzutowy gruczolakorak żołądka lub połączenia przelykowo-żołądkowego (potwierdzony oceną histologiczną lub cytologiczną);
- ⊗ progresja choroby (po zastosowaniu chemioterapii w ramach I linii leczenia choroby w stadium zaawansowanym lub w czasie 6 miesięcy od zakończenia terapii (neo)adiuwantowej);
- ⊗ co najmniej jedna mierzalna zmiana nowotworowa;
- ⊗ stan sprawności w skali ECOG wynoszący 0-2;
- ⊗ prawidłowy stan czynnościowy narządów wewnętrznych;
- ⊗ prognozowana długość życia > 3 miesięcy.

Kryteria wykluczenia:

- ⊗ stosowanie taksanów lub irynotekanu w wywiadzie;
- ⊗ obecność innych aktywnych zmian nowotworowych;
- ⊗ inne współistniejące, nieustabilizowane stany chorobowe;
- ⊗ zdiagnozowane przerzuty do mózgu;
- ⊗ reakcje alergiczne na związki liposomalne w wywiadzie.

Roy 2013 [123]			
Dane demograficzne**			
Parametr		Grupa badana (IRY)	Grupa kontrolna (DOC)
Liczba chorych		44	44
Mężczyźni, n (%)		34 (77,3)	34 (77,3)
Wiek [lata], mediana (zakres)		62 (33; 79)	58 (33; 81)
Region geograficzny, n (%)***	Azja	21 (46,7)	20 (44,4)
	Europa	24 (53,3)	25 (55,6)
Stan sprawności w skali ECOG, n (%)	0-1	41 (93,2)	40 (90,9)
	2	3 (6,8)	4 (9,1)
Nowotwór w stadium przerzutowym, n (%)		40 (90,9)	43 (97,7)
Umiejscowienie pierwotnego nowotworu, n (%)	Żołądek	35 (79,5)	30 (68,2)
	Połączenie przełykowo-żołądkowe	9 (20,5)	14 (31,8)
Uprzednio stosowane leczenie przeciwnowotworowe, n (%)	Radioterapia	6 (13,6)	7 (15,9)
	Zabieg chirurgiczny	31 (70,5)	37 (84,1)
	Chemioterapia	44 (100,0)	44 (100,0)
INTERWENCJA			
<p>Interwencja badana: IRY w dawce 300 mg/m² p.c., podawany w postaci 90-minutowego wlewu dożylnego w 1. dniu każdego 3-tygodniowego cyklu.</p> <p>Interwencja kontrolna: DOC w dawce 75 mg/m² p.c., podawany w postaci godzinnego wlewu dożylnego w 1. dniu każdego 3-tygodniowego cyklu.</p> <p>Chorzy otrzymywali leczenie do czasu wystąpienia progresji choroby, nieakceptowalnych zdarzeń niepożądanych lub odmowy chorego do dalszego leczenia.</p> <p>W przypadku zmniejszenia stężenia neutrofilii <1,5x10⁹/l lub liczby trombocytów <100x10⁹/l, podanie kolejnego cyklu leczenia było opóźniane o tydzień (maksymalnie do 2 tygodni).</p> <p>Decyzję o redukcji dawki badanego leku podjęto u 11 (25,0%) z 44 chorych z grupy IRY oraz u 10 (22,7%) z 44 chorych w grupie DOC.</p>			
PUNKTY KOŃCOWE			

Roy 2013 [123]

Punkty końcowe uwzględnione w analizie:

Porównanie wielokrotnie pośrednie / metaanaliza sieciowa:

- ⊗ OS;
- ⊗ profil bezpieczeństwa:
 - częstość zakończenia udziału w badaniu z powodu zdarzeń niepożądanych;
 - częstość występowania niedokrwistości ≥ 3 . stopnia nasilenia;
 - częstość występowania neutropenii ≥ 3 . stopnia nasilenia;
 - częstość występowania gorączki neutropenicznej ≥ 3 . stopnia nasilenia.

Punkty końcowe nieuwzględnione w analizie:

Niemożliwe wykonanie porównania wielokrotnie pośredniego:

- ⊗ profil bezpieczeństwa (pozostałe zdarzenia/działania niepożądane, dla których niemożliwe było utworzenie sieci);
- ⊗ zakończenie udziału w badaniu.

Nie planowano wykonania porównania wielokrotnie pośredniego dla następujących punktów:

- ⊗ wszystkie punkty końcowe dotyczące porównania z PEP02 (PEP02 nie spełnia kryterium interwencji niniejszej analizy);
- ⊗ OS w podziale na region geograficzny;
- ⊗ zgony;
- ⊗ PFS (wyniki zostały odrzucone ze względu na przyjęte założenia dla analizy PFS, opisane szczegółowo w rozdziale 6.6);
- ⊗ odpowiedź na leczenie.

* oszacowania własne na podstawie podanej w publikacji średniej liczby cykli leczenia

** dane demograficzne podane dla chorych z populacji ITT

*** w przeliczeniu na wszystkich chorych zrandomizowanych (N=45 w każdej z grup)

Sym 2013 [124]

METODYKA

Badanie randomizowane, otwarte, jednośrodkowe

Opis metody randomizacji: nie,

Stratyfikacja chorych przed randomizacją została przeprowadzona na podstawie następujących kryteriów:

- wynik w skali ECOG (0-1 vs 2);

Zaślepienie: nie;

Opis metody zaślepienia: n/d;

Opis utraty chorych z badania: z badania utracono łącznie 7 (11,9%) z 59 zrandomizowanych chorych, w tym 4 (13,8%) z 29 chorych z grupy IRY oraz 3 (10,0%) z 30 chorych z grupy mFOLFIRI:

- 3 (5,1%) chorych z powodu utraty z okresu obserwacji;
- 3 (5,1%) chorych z powodu odmowy dalszego leczenia: po 1 (2 chorych) oraz po 2 (1 chory) cyklach chemioterapii;
- 1 (1,7%) chorego w wyniku zgonu przed ukończeniem 2. cyklu chemioterapii;

Skala Jadad: 2/5;

Wyniki dla populacji ITT: tak,

Klasyfikacja AOTMIT: IIa;

Sponsor: b/d;

Liczba ośrodków: 1 (Korea Południowa);

Okres obserwacji:

Mediana czasu trwania leczenia wynosiła*:

- w grupie IRY: 8 tyg. (4 cykle (zakres: 1; 12));
- w grupie mFOLFIRI: 12 tyg. (6 cykli (zakres: 1; 12));

Analiza statystyczna: poziom istotności statystycznej $p < 0,05$;

Podejście do testowania hipotezy: *superiority*.

POPULACJA

Kryteria włączenia:

- wiek 18-75 r.ż.;
- przerzutowy gruczolakorak żołądka lub połączenia przełykowo-żołądkowego (potwierdzony w badaniu histologicznym);
- stan sprawności w skali ECOG wynoszący 0-2;
- prognozowana długość życia > 12 miesięcy;
- progresja choroby (w czasie trwania terapii lub w czasie 6 miesięcy od podania ostatniej dawki chemioterapii w I linii z zastosowaniem związków platyny, fluoropirymidyny lub związków taksanu) potwierdzona wynikiem badania obrazowego, obiektywną radiografią, oceną kliniczną lub patologiczną; odpowiedni stan czynnościowy szpiku kostnego (tj. liczba leukocytów $> 3\ 000/\text{mm}^3$, liczba trombocytów $> 100\ 000/\text{mm}^3$, liczba neutrofilii $\geq 1\ 500/\text{mm}^3$), nerek (tj. stężenie kreatyniny $\leq 1,5 \times \text{GGN}$) oraz wątroby (tj. stężenie ASPAT i ALAT $\leq 3 \times \text{GGN}$, stężenie bilirubiny $\leq 1,25 \times \text{GGN}$).

Kryteria wykluczenia:

- terapia irynotekaniem w wywiadzie;
- rak mózgu lub jakiegokolwiek nowotwory w wywiadzie (z wyjątkiem podstawniokomórkowego raka skóry lub wyleczonego raka szyjki macicy *in situ*);
- inne ciężkie schorzenia;
- nadwrażliwość na atropiny;
- ciąża lub karmienie piersią.

Dane demograficzne

Parametr	Grupa kontrolna (IRY)	Grupa badana (mFOLFIRI)
Liczba chorych	29	30
Mełczyźni, n (%)	20 (69,0)	14 (46,7)
Wiek [lata], mediana (zakres)	60 (45; 76)	61 (30; 75)
Stan sprawności w skali	0-1	27 (93,1)
		27 (90,0)

Sym 2013 [124]			
ECOG, n (%)	2	2 (6,9)	3 (10,0)
Umieszczenie pierwotnego nowotworu, n (%)	Żołądek	27 (93,1)	27 (90,0)
	Połączenie przełykowo-żołądkowe	2 (6,9)	3 (10,0)
Stadium zaawansowania nowotworu, n (%)	Miejscowo-zaawansowany	2 (6,9)	2 (6,7)
	Przerzutowy	19 (65,5)	17 (56,7)
	Nawrót po resekcji guza	8 (27,6)	11 (36,7)
Umieszczenie przerzutów, n (%)	Węzły chłonne jamy brzusznej	19 (65,5)	22 (73,3)
	Otrzewna	16 (55,2)	17 (56,7)
	Wątroba	10 (34,5)	13 (43,3)
Liczba miejsc przerzutów, n (%)	0-1	16 (55,2)	15 (50,0)
	2	9 (31,0)	9 (30,0)
	3-4	4 (13,8)	6 (20,0)
Uprzednio stosowane leczenie przeciwnowotworowe, n (%)	Zabieg chirurgiczny (w celu wyleczenia)	8 (27,6)	10 (33,3)
	Chirurgia paliatywna	13 (44,8)	7 (23,3)
	Chemioterapia adiuwantowa	8 (27,6)	7 (23,3)
	Terapia oparta na fluoropirymidynie	7 (24,1)	7 (23,3)
	Inne	1 (3,4)	0 (0,0)
Chemioterapia stosowana w I linii, n (%)	Fluoropirymidyna i/lub związki platyny	10 (34,5)	14 (46,7)
	Taksany i/lub związki platyny	19 (65,5)	16 (53,3)
Najlepsza odpowiedź na chemioterapię w I linii, n (%)	PR	12 (41,4)	11 (36,7)
	SD	10 (34,5)	13 (43,3)
	PD	6 (20,7)	6 (20,0)
	Brak danych	1 (3,4)	0 (0,0)
Progresja choroby po zastosowaniu I linii chemioterapii, n (%)	W czasie terapii lub ≤3 mies. po zakończeniu leczenia	21 (72,4)	22 (73,3)
	3-6 mies. po zakończeniu leczenia	8 (27,6)	8 (26,7)
Czas do progresji choroby po zastosowaniu I linii leczenia, n (%)	≤6 mies.	15 (51,7)	17 (56,7)
	>6 mies.	14 (48,3)	13 (43,3)
INTERWENCJA			
Interwencja badana: IRY w dawce 150 mg/m ² , p.c. podawany w postaci 90-minutowego wlewu dożylnego w 1. dniu każdego 2-tygodniowego cyklu.			
Interwencja kontrolna: mFOLFIRI: IRY w dawce 150 mg/m ² p.c., podawany w postaci 90-minutowego wlewu dożylnego w 1. dniu 2-tygodniowego cyklu. Następnie po 30 minutowej przerwie choremu podawano leukoworynę (kwas foliowy) w dawce 20 mg/m ² p.c., w postaci 5-minutowego wlewu dożylnego oraz 5-FU w dawce 1 000 mg/m ² p.c./dobę podawanego dożylnie przez 48 godz.. Leczenie podawano przez maksymalnie 12 cykli.			
Leczenie rozpoczęto w czasie 28 dni od oceny klinicznej guza i kontynuowano do momentu wystąpienia progresji choroby, zdarzeń niepożądanych związanych z toksycznością podawanych leków, stwierdzenia braku skuteczności stosowanego leczenia lub odmowy chorego do dalszego leczenia.			

Sym 2013 [124]

W czasie badania dopuszczalna była modyfikacja dawkowania podawanych leków w przypadku wystąpienia niektórych zdarzeń niepożądanych.

Leczenie wspomagające: chorzy dodatkowo otrzymywali atropinę w dawce 0,25 mg, podawaną podskórnie, jako leczenie profilaktyczne przeciwdziałające wystąpieniu zespołu cholinergicznego. Wszyscy chorzy przed rozpoczęciem chemioterapii otrzymywali również rutynową profilaktykę przeciwwymiotną (deksametazon oraz 5-hydroksytryptamina antagonistą receptora 3. typu).

Wszystkim chorym w przypadku wystąpienia objawów biegunki, wskazano przyjmowanie loperamidu i/lub ciprofloksacyny:

- ⊗ loperamid stosowano w momencie wystąpienia pierwszego objawu biegunki (4 mg po wystąpieniu pierwszego luźnego stolca, następnie 2 mg co 2 godziny przez co najmniej 12 godzin lub do 12 godzin od ostatniego luźnego stolca);
- ⊗ ciprofloksacynę stosowano w przypadku biegunki utrzymującej się powyżej 24 godzin pomimo terapii loperamidem;
- ⊗ w przypadku biegunki utrzymującej się dłużej niż 48 godzin lub współwystępowania gorączki oraz wymiotów, chorego przyjmowano na oddział.

PUNKTY KOŃCOWE

Punkty końcowe uwzględnione w analizie:

Metaanaliza sieciowa:

- ⊗ OS;
- ⊗ PFS.

Punkty końcowe nieuwzględnione w analizie:

Niemożliwe wykonanie porównania wielokrotnie pośredniego:

- ⊗ profil bezpieczeństwa;
- ⊗ zakończenie udziału w badaniu.

Nie planowano wykonania porównania wielokrotnie pośredniego dla następujących punktów:

- ⊗ odpowiedź na leczenie;
- ⊗ zgony;
- ⊗ terapia stosowana po zakończeniu leczenia badaną interwencją;
- ⊗ stosowanie dodatkowej terapii podczas trwania badania.

*oszacowania własne na podstawie podanej w publikacji mediany liczby cykli leczenia

Thuss-Patience 2011 [126]

METODYKA

Badanie randomizowane, prospektywne, otwarte, wieloośrodkowe

Badanie zostało przedwcześnie zakończone z powodu naruszeń/błędów w rekrutacji chorych, dlatego ostateczne wyniki przedstawiono tylko dla 40 chorych w obu grupach (planowana liczba chorych wynosiła po 60 chorych w każdej z grup).

Opis metody randomizacji: tak; chorych przydzielono do grup w stosunku 1:1 (przydział chorych był determinowany rzutem monetą). Zastosowano centralną randomizację blokową (wielkość boku w jednym bloku dla każdego z czynników stratyfikacji chorych wynosiła 4). Stratyfikacja chorych przeprowadzona na podstawie następujących kryteriów:

- ⊗ progresja choroby (w czasie lub ≤ 3 mies. od zakończenia I linii chemioterapii vs > 3 mies.);
- ⊗ stan sprawności w skali ECOG (0-1 vs 2);
- ⊗ leczenie wstępne z zastosowaniem cisplatyny (tak vs nie);

Zaślepienie: nie;

Opis metody zaślepienia: n/d;

Opis utraty chorych z badania: utracono łącznie 4 (10,0%) z 40 chorych:

- ⊗ w grupie IRY utracono 2 (9,5%) z 21 chorych z powodu nie otrzymania przydzielonego leczenia w związku z szybkim pogorszeniem stanu klinicznego*;
- ⊗ w grupie BSC utracono 2 (10,5%) z 19 chorych z powodu otrzymania oprócz BSC także innego rodzaju terapii (decyzja chorych i lekarza prowadzącego);

Skala Jadad: 3/5;

Wyniki dla populacji ITT:

- ⊗ wyniki dotyczące skuteczności (OS) przedstawiono dla populacji ITT – wszystkich chorych randomizowanych do badania;
- ⊗ wyniki dotyczące oceny profilu bezpieczeństwa zostały przedstawione dla 19 chorych z grupy IRY;

Klasyfikacja AOTMIT: IIA;

Sponsor: Sanofi-Aventis, Pfizer (Niemcy);

Liczba ośrodków: 10 (Niemcy);

Okres obserwacji:

- ⊗ mediana czasu trwania leczenia** w grupie IRY wynosiła 6 tyg. (2 cykle (zakres: 0; 9));

Analiza statystyczna: poziom istotności statystycznej $p < 0,05$;

Podejście do testowania hipotezy: *superiority*.

POPULACJA

Kryteria włączenia:

- ⊗ wiek ≤ 75 r.ż.;
- ⊗ przerzutowy lub miejscowo-zaawansowany, nieoperacyjny gruczolakorak żołądka lub rak gruczolowy połączenia przełykowo-żołądkowego (potwierdzony w badaniu histologicznym);
- ⊗ progresja choroby (w czasie terapii lub w czasie 6 miesięcy od zakończenia chemioterapii stosowanej w ramach I linii leczenia) potwierdzona wynikiem badania obrazowego;
- ⊗ stan sprawności w skali ECOG wynoszący 0-2;
- ⊗ odpowiedni stan czynnościowy szpiku kostnego (tj. liczba leukocytów $> 3 \times \text{GGN}$, liczba trombocytów $> 100 \text{ Gpt/l}$), wątroby (tj. stężenie bilirubiny $< 1,5 \times \text{GGN}$, stężenie ASPAT i ALAT $\leq 3 \times \text{GGN}$), nerek (tj. stężenie kreatyniny $< 1,25 \times \text{GGN}$ i klirens kreatyniny $> 60 \text{ ml/minutę}$ zgodnie z wzorem Cockrofta-Gaulta);
- ⊗ wcześniejsze leczenie z zastosowaniem nie więcej niż 1 schematu chemioterapii paliatywnej (wyjątek stanowiła chemioterapia neoadiuwantowa lub adiuwantowa bądź radioterapia);
- ⊗ zmiany nowotworowe mierzalne lub możliwe do oceny;
- ⊗ stosowanie skutecznej antykoncepcji.

Kryteria wykluczenia:

- ⊗ wtórny nowotwór w wywiadzie;
- ⊗ niekontrolowane zakażenie;
- ⊗ przerzuty do ośrodkowego układu nerwowego;
- ⊗ inne schorzenia o ciężkim stopniu nasilenia;
- ⊗ poważne zabiegi chirurgiczne w czasie ostatnich 2 tygodni przed kwalifikacją do badania;
- ⊗ terapia irynotekaniem w wywiadzie;

Thuss-Patience 2011 [126]

- ▣ przewlekła biegunka;
- ▣ równoległa terapia z zastosowaniem innych leków przeciwnowotworowych lub leków w fazie badań klinicznych.

Dane demograficzne			
Parametr		Grupa badana (IRY)	Grupa kontrolna (BSC)
Liczba chorych		21	19
Mężczyźni, n (%)		18 (85,7)	11 (57,9)
Wiek, mediana (zakres) [lata]		58 (43; 73)	55 (35; 72)
Stan sprawności w skali ECOG, n (%)	0-1	17 (81,0)	14 (73,7)
	2	4 (19,0)	5 (26,3)
Podtyp histologiczny nowotworu, n (%)	Jelitowy	5 (23,8)	3 (15,8)
	Rozlany	14 (66,7)	13 (68,4)
	Brak danych	2 (9,5)	3 (15,8)
Umiejscowienie pierwotnego nowotworu, n (%)	Żołądek	12 (57,1)	11 (57,9)
	Połączenie przełykowo-żołądkowe	9 (42,9)	8 (42,1)
Stadium zaawansowania nowotworu, n (%)	Miejscowo-zaawansowany	0 (0,0)	0 (0,0)
	Przerzutowy	21 (100,0)	19 (100,0)
Umiejscowienie przerzutów, n (%)	Żołądek (zmiany pierwotne)	11 (52,4)	2 (10,5)
	Płuco	4 (19,0)	0 (0,0)
	Węzeł chłonny	8 (38,1)	6 (31,6)
	Otrzewna	9 (42,9)	9 (47,4)
	Wątroba	8 (38,1)	10 (52,6)
	Inne	8 (38,1)	6 (31,6)
Liczba miejsc przerzutów, n (%)	1	6 (28,6)	11 (57,9)
	2	8 (38,1)	3 (15,8)
	3	4 (19,0)	3 (15,8)
	≥4	3 (14,3)	2 (10,5)
Stopień zaawansowania nowotworu, n (%)	G1	0 (0,0)	1 (5,3)
	G2	4 (19,0)	2 (10,5)
	G3	12 (57,1)	14 (73,7)
	G4	2 (9,5)	0 (0,0)
	Brak danych	3 (14,3)	2 (10,5)
Uprzednio stosowane leczenie, n (%)	Operacja żołądka (w celu wyleczenia)	6 (28,6)	6 (31,6)
	Chemioterapia adiuwantowa	2 (9,5)	0 (0,0)
	Chemioterapia neoadiuwantowa	1 (4,8)	1 (5,3)
Leczenie wstępne z	Tak	21 (100,0)	19 (100,0)

Thuss-Patience 2011 [126]			
zastosowaniem cisplatyny, n (%)	Nie	0 (0,0)	0 (0,0)
I linia paliatywnej chemioterapii, n (%)	5-Fluorouracyl/ kwas foliowy/ cisplatyna	16 (76,2)	10 (52,6)
	ECF (epirubicyna, cisplatyna, fluorouracyl)	5 (23,8)	7 (36,8)
	Kapecytabina/ DOC	-	1 (5,3)
	Cisplatyna/ DOC	-	1 (5,3)
Stężenia antygenu rakowo-płodowego, n (%)	>50 ng/ml	6 (28,6)	6 (31,6)
	≤50 ng/ml	8 (38,1)	10 (52,6)
	Brak danych	7 (33,3)	3 (15,8)
Stężenie hemoglobiny, n (%)	>11,5 g/dl	8 (38,1)	8 (42,1)
	≤11,5 g/dl	13 (61,9)	11 (57,9)
Najlepsza odpowiedź na chemioterapię w I linii, n (%)	CR	1 (4,8)	1 (5,3)
	PR	6 (28,6)	3 (15,8)
	SD	4 (19,0)	6 (31,6)
	PD	10 (47,6)	9 (47,4)
Progresja choroby po zastosowaniu I linii chemioterapii, n (%)	W czasie terapii lub ≤3 mies. po zakończeniu leczenia	18 (85,7)	17 (89,5)
	3-6 mies. po zakończeniu leczenia	3 (14,3)	2 (10,5)
PFS w czasie I linii chemioterapii (czas od rozpoczęcia chemioterapii do progresji), mediana (95%CI) [mies.]		5,46 (3,42; 9,44)	6,87 (4,37; 11,01)
INTERWENCJA			
<p>Interwencja badana: IRY w dawce 250 mg/m² p.c. (I cykl), a następnie w dawce 350 mg/m² p.c. podawany co 3 tygodnie do czasu obiektywnej lub klinicznej progresji choroby, wystąpienia zdarzeń niepożądanych, rezygnacji chorego z udziału w badaniu lub przyjęcia przez chorego maksymalnej liczby cykli leczenia (10). Dawka maksymalna IRY została określona dla powierzchni ciała wynoszącej 2,0 m².</p> <p>Irynotekan podawano w postaci wlewu trwającego 30 minut, po uprzednim rozpuszczeniu w 250 ml roztworu soli fizjologicznej.</p> <p>W przypadku wystąpienia po I cyklu leczenia zdarzeń niepożądanych 3. lub 4. stopnia nasilenia dotyczących parametrów hematologicznych lub innych zdarzeń niepożądanych co najmniej 2. stopnia nasilenia – wówczas wstrzymywano podanie IRY do czasu obniżenia stopnia nasilenia zdarzenia niepożądanego do wartości ≤1. Dawkę IRY obniżano o 50 mg/m² w przypadku zdarzeń niepożądanych związanych z opóźnieniem podania kolejnej dawki leku o 2 tygodnie, leuko- neutro- lub trombocytopenii 4. stopnia nasilenia lub innego zdarzenia niepożądanego 3. lub 4. stopnia nasilenia.</p> <p>Interwencja kontrolna: BSC.</p> <p>Leczenie wspomagające: chorzy w grupie IRY dodatkowo otrzymywali rutynową terapię przeciwwymiotną (antagoniści receptora serotoninowego, deksametazon) oraz atropinę w dawce 0,25 mg, podawaną podskórną, jako leczenie profilaktyczne przeciwdziałające wystąpieniu zespołu cholinergicznego wywołanego przez IRY.</p> <p>Ponadto, u 3 (14,3%) chorych w grupie IRY zastosowano III linię leczenia po zakończeniu terapii IRY (odpowiednio docetaksel, epirubicyna/cisplatyna/5-Fluorouracyl oraz mitomycyna C).</p> <p>W czasie trwania badania krzyżowe przejścia między grupami badanymi nie były dozwolone.</p>			
PUNKTY KOŃCOWE			
<p>Punkty końcowe uwzględnione w analizie: Porównanie wielokrotnie pośrednie / metaanaliza sieciowa:</p>			
<p>® OS.</p>			

Thuss-Patience 2011 [126]

Punkty końcowe nieuwzględnione w analizie:

Nieemożliwe wykonanie porównania wielokrotnie pośredniego (częstość zdarzeń nie została przedstawiona dla grupy przyjmującej BSC):

- ⊗ PFS;
- ⊗ profil bezpieczeństwa.

Nie planowano wykonania porównania wielokrotnie pośredniego dla następujących punktów:

- ⊗ zgony;
- ⊗ odpowiedź na leczenie;
- ⊗ systemowa terapia przeciwnowotworowa po zakończeniu leczenia badaną interwencją.

* u chorych tych zgon z powodu progresji choroby wystąpił w 27. i 36. dniu po randomizacji do badania ** oszacowania własne na podstawie podanej w publikacji mediany liczby cykli leczenia

TRICS (publikacja Nishikawa 2015) [122]

METODYKA

Badanie randomizowane, otwarte, wieloośrodkowe

Opis metody randomizacji: tak, randomizacja przeprowadzona centralnie.

Stratyfikacja chorych przed randomizacją została przeprowadzona na podstawie następujących kryteriów:

- wynik w skali ECOG (0 vs 1);
- status choroby (progresja vs nawrót);
- możliwość oceny parametrów choroby – mierzalność zmian nowotworowych definiowana według kryteriów RECIST (wersja 1.0) (tak vs nie);
- ośrodek badawczy;

Zaślepienie: nie;

Opis metody zaślepienia: n/d;

Opis utraty chorych z badania: z badania utracono 5 (3,0%) z 168 zrandomizowanych chorych, w tym:

- w grupie IRY + CIS utracono 2 (2,4%) chorych: po 1 (1,2%) chorym z powodu wycofania zgody na udział w badaniu oraz w wyniku występowania chorób współistniejących;
- w grupie IRY utracono 3 (3,6%) chorych: 2 (2,4%) chorych z powodu wycofania zgody na udział w badaniu oraz 1 (1,2%) chorego w wyniku wystąpienia zdarzeń niepożądanych;

Skala Jadad: 3/5;

Wyniki dla populacji ITT:

- wyniki dotyczące skuteczności zostały przedstawione dla populacji ITT, czyli wszystkich zrandomizowanych chorych do badania (IRY + CIS N=84, IRY N=84);
- wyniki dotyczące oceny odpowiedzi na leczenie zostały przedstawione dla 65 chorych z każdej z grup (chorzy z mierzalnymi zmianami nowotworowymi);
- wyniki dotyczące bezpieczeństwa zostały przedstawione dla 82 chorych z grupy IRY + CIS oraz dla 81 chorych z grupy IRY;

Klasyfikacja AOTMIT: IIA;

Sponsor: Epidemiological & Clinical Research Information Network (organizacja *non-profit*) oraz Yakult Honsha Co., Ltd. (wynagrodzenie jednego z autorów badania);

Liczba ośrodków: 30 (Japonia);

Okres obserwacji: Mediana okresu obserwacji wynosiła 59 miesięcy;

Mediana czasu trwania leczenia wynosiła*:

- w grupie IRY + CIS: 10 tyg. (5 cykli (zakres: 1; 31));
- w grupie IRY: 12 tyg. (6 cykli (zakres: 1; 39));

Analiza statystyczna: poziom istotności statystycznej $p < 0,05$;

Podejście do testowania hipotezy: *superiority*.

POPULACJA

Kryteria włączenia:

- wiek ≥ 20 r.ż.;
- zaawansowany rak żołądka (potwierdzony oceną histologiczną);
- oporność na leczenie S-1 podawanego w I linii (progresja choroby po co najmniej 1 cyklu S-1 podawanego w monoterapii choroby w stadium zaawansowanym lub w trakcie 6 miesięcy od zakończenia terapii adiuwantowej z zastosowaniem tego leku);
- stan sprawności w skali ECOG wynoszący 0 lub 1;
- prawidłowe funkcjonowanie narządów wewnętrznych potwierdzone badaniami laboratoryjnymi lub fizykalnymi (tj. liczba leukocytów $4\ 000\text{--}12\ 000/\text{mm}^3$, liczba neutrofilii $\geq 2\ 000/\text{mm}^3$, liczba trombocytów $\geq 100\ 000/\text{mm}^3$, stężenie hemoglobiny $\geq 8,0$ g/dl, stężenie ALAT ≤ 100 U/l, stężenie bilirubiny $\leq 1,50$ mg/dl, stężenie kreatyniny $\leq 1,20$ mg/dl).

Kryteria wykluczenia:

- przerwanie leczenia S-1 w monoterapii w wyniku wystąpienia zdarzeń niepożądanych;
- stan sprawności w skali ECOG wynoszący ≥ 2 ;
- terapia antynowotworowa w wywiadzie (z wykluczeniem stosowania S-1 w monoterapii – co najmniej 2 tygodnie przed kwalifikacją do badania oraz leczenia chirurgicznego – co najmniej 4 tygodnie przed kwalifikacją do badania);
- inny nowotwór lub inne istotne klinicznie choroby współistniejące.

TRICS (publikacja Nishikawa 2015) [122]			
Dane demograficzne			
Parametr		Grupa badana (IRY + CIS)	Grupa kontrolna (IRY)
Liczba chorych		84	84
Mężczyźni, n (%)		68 (81,0)	63 (75,0)
Wiek [lata], mediana (zakres)		67 (36; 85)	68 (35; 87)
Stan sprawności w skali ECOG, n (%)	0	68 (81,0)	68 (81,0)
	1	16 (19,0)	16 (19,0)
Status choroby, n (%)	W stadium progresji	36 (42,9)	35 (41,7)
	Nawrotowy	48 (57,1)	49 (58,3)
Podtyp histologiczny nowotworu, n (%)	Jelitowy	46 (54,8)	38 (45,2)
	Rozlany	38 (45,2)	46 (54,8)
Liczba miejsc przerzutów, n (%)	0	18 (21,4)	13 (15,5)
	1	48 (57,1)	53 (63,1)
	≥2	18 (21,4)	18 (21,4)
Mierzalność zmian nowotworowych, n (%)	Tak	66 (78,6)	70 (83,3)
	Nie	18 (21,4)	14 (16,7)
Obecność nowotworu pierwotnego, n (%)	Tak	19 (22,6)	10 (11,9)
	Nie	65 (77,4)	74 (88,1)
INTERWENCJA			
<p>Interwencja badana: IRY w dawce 60 mg/m² p.c. oraz CIS w dawce 30 mg/m² p.c. podawane w postaci wlewu dożylnego w 1. dniu każdego 2-tygodniowego cyklu.</p> <p>Interwencja kontrolna: IRY w dawce 150 mg/m² p.c. podawany w postaci wlewu dożylnego w 1. dniu każdego 2-tygodniowego cyklu.</p> <p>Chorzy otrzymywali leczenie do momentu wystąpienia progresji choroby lub objawów nowej choroby, niehematologicznych zdarzeń niepożądanych 4. stopnia (zgodnie z kryteriami CTCAE wersja 3.0), zdarzeń niepożądanych wymuszających rezygnację z dalszego leczenia (z decyzji chorego lub lekarza prowadzącego), wzrostu stężenia markerów nowotworowych w co najmniej 2 kolejnych pomiarach lub wystąpienia objawowej progresji choroby.</p>			
PUNKTY KOŃCOWE			
<p>Punkty końcowe uwzględnione w analizie:</p> <p>Metaanaliza sieciowa:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▫ OS; ▫ PFS. <p>Punkty końcowe nieuwzględnione w analizie:</p> <p>Nieemożliwe wykonanie porównania wielokrotnie pośredniego:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▫ profil bezpieczeństwa; ▫ zakończenie udziału w badaniu. <p>Nie planowano wykonania porównania wielokrotnie pośredniego dla następujących punktów:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▫ OS w podziale na podgrupy; ▫ zgony; ▫ czas do niepowodzenia leczenia; ▫ odpowiedź na leczenie; ▫ systemowa terapia przeciwnowotworowa stosowana po zakończeniu leczenia badaną interwencją. 			

* oszacowania własne na podstawie podanej w publikacji mediany liczby cykli leczenia

WJOG 4007 (publikacja Hironaka 2013) [120]

METODYKA

Badanie randomizowane, otwarte, wieloośrodkowe

Opis metody randomizacji: chorych przydzielono do grup w stosunku 1:1. Randomizacja została przeprowadzona centralnie z zastosowaniem metody minimalizacji;

Stratyfikacja chorych przed randomizacją została przeprowadzona na podstawie następujących kryteriów:

- ⊗ ośrodek badawczy;
- ⊗ stan sprawności w skali ECOG (0-1 vs 2);
- ⊗ obecność mierzalnych zmian nowotworowych (obecność vs brak);

Zaślepienie: nie (zarówno osoby przeprowadzające badanie jak i chorzy nie byli zaślepieni pod kątem przydzielonego leczenia);

Opis metody zaślepienia: n/d;

Opis utraty chorych z badania: łącznie z badania utracono wszystkich 218 (100,0%) zrandomizowanych chorych, którzy otrzymali przydzielone leczenie (populacja uwzględniona w analizie bezpieczeństwa)* w tym:

- ⊗ w grupie IRY utracono 110 chorych: 96 (87,3%) z powodu progresji choroby, 10 (9,1%) chorych z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych, 2 (1,8%) chorych z powodu wycofania zgody na udział w badaniu oraz po 1 (0,9%) chorym z powodu zgonu oraz innej przyczyny;
- ⊗ w grupie PAK utracono 108 chorych: 93 (86,1%) chorych z powodu progresji choroby, 6 (5,6%) chorych z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych, 5 (4,6%) chorych z powodu wycofania zgody na udział w badaniu, 2 (1,9%) chorych z powodu utraty z okresu obserwacji oraz po 1 (0,9%) chorym z powodu zgonu oraz innej przyczyny;

Skala Jadad: 3/5;

Wyniki dla populacji ITT:

- ⊗ wyniki dotyczące OS i PFS zostały przedstawione dla populacji ITT, czyli wszyscy chorzy zrandomizowani do badania spełniający kryteria włączenia – z wykluczeniem chorych niespełniających warunków włączenia po zakończeniu randomizacji (grupa IRY N=111, grupa PAK N=108);
- ⊗ wyniki dotyczące odpowiedzi na leczenie zostały przedstawione dla chorych z co najmniej jedną mierzalną zmianą nowotworową;
- ⊗ wyniki dotyczące analizy bezpieczeństwa zostały przedstawione dla chorych, którzy otrzymali co najmniej 1 dawkę leku badanego (grupa IRY N=110, grupa PAK N=108);

Klasyfikacja AOTMIT: II A;

Sponsor: Yakult Pharmaceutical Industry;

Liczba ośrodków: 37 (Japonia);

Okres obserwacji: mediana okresu obserwacji wynosiła 17,6 miesięcy;

Mediana czasu trwania leczenia wynosiła:**

- ⊗ w grupie IRY: około 9 tyg. (4,5 dawek leku (zakres: 1; 39));
- ⊗ w grupie PAK: około 15 tyg. (11,5 dawek leku (zakres: 1; 46));

Analiza statystyczna: poziom istotności statystycznej $p < 0,05$;

Podjęcie do testowania hipotezy: *superiority*.

POPULACJA

Kryteria włączenia:

- ⊗ wiek 20-75 r.ż.;
- ⊗ przerzutowy lub nawrotowy rak gruczolowy żołądka potwierdzony w ocenie histologicznej;
- ⊗ stan sprawności w skali ECOG wynoszący 0-2;
- ⊗ progresja choroby (w trakcie lub w czasie 1 miesiąca od podania ostatniej dawki chemioterapii stosowanej w ramach I linii leczenia – związki platyny + fluoropirymidyna) potwierdzona na podstawie wyniku tomografii komputerowej, endoskopii lub badania z zastosowaniem innej techniki obrazowej – gdy związki platyny + fluoropirymidyna podawane były w ramach chemioterapii adiuwantowej lub neoadiuwantowej chorzy mogli być włączeni do badania jeśli wystąpiła u nich progresja choroby w czasie trwania tej terapii lub do 6 miesięcy od zakończenia leczenia;
- ⊗ prawidłowy stan czynnościowy szpiku kostnego, wątroby, nerek.

Kryteria wykluczenia:

- ⊗ stosowanie taksanów lub irynotekanu w wywiadzie;
- ⊗ przerzuty otrzewnowe o ciężkim stopniu nasilenia (definiowane, jako niedrożność jelit lub niedrożność

WJOG 4007 (publikacja Hironaka 2013) [120]

przepuszczająca stwierdzona na podstawie zabiegu lewatywy z zastosowaniem baru oraz torbiele o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu, wykraczające poza jamę miednicy rozpoznane w czasie tomografii komputerowej i wywołane przez przerzuty otrzewnowe).

Dane demograficzne

Parametr	Grupa kontrolna (IRY)	Grupa badana (PAK)
Liczba chorych	111	108
Meżczyźni, n (%)	87 (78,4)	84 (77,8)
Wiek, mediana (zakres) [lata]	65 (38; 75)	64,5 (37; 75)
Stan sprawności w skali ECOG, n (%)	0-1	107 (96,4)
	2	4 (3,6)
Gastrektomia w wywiadzie, n (%)	Tak	39 (35,1)
	Nie	72 (64,9)
Uprzednio stosowane leczenie przeciwnowotworowe, n (%)	S-1 + cisplatyne	102 (91,9)
	Kapecytabina + cisplatyne	8 (7,2)
	S-1 + oksaliplatyna	1 (0,9)
Zmiany docelowe w wywiadzie, n (%)	Tak	88 (79,3)
	Nie	23 (20,7)
Podtyp histologiczny nowotworu, n (%)	Jelitowy	54 (48,6)
	Rozlany	57 (51,4)
Przerzuty otrzewnowe, n (%)	Tak	28 (25,2)
	Nie	83 (74,8)
Liczba miejsc przerzutów, n (%)	1	64 (57,7)
	≥2	47 (42,3)

INTERWENCJA

Interwencja badana: IRY w dawce 150 mg/m², podawany dożylnie w postaci wlewu w 1. i 15. dniu 4-tygodniowego cyklu.

Interwencja kontrolna: PAK w dawce 80 mg/m², podawany dożylnie w postaci wlewu w 1. 8. i 15. dniu 4-tygodniowego cyklu.

W przypadku wystąpienia działań toksycznych dopuszczalne było zmniejszenie dawki leków i/lub opóźnienie podania kolejnej dawki leku zgodnie z ustalonymi wcześniej kryteriami. Leczenie stosowano do czasu wystąpienia progresji choroby, wystąpienia nieakceptowalnych ciężkich działań niepożądanych, rezygnacji chorego lub zastosowania kolejnej terapii.

Leczenie wspomagające:

W celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia reakcji alergicznych, 30 minut przed podaniem PAK chorzy otrzymywali premedykację z zastosowaniem deksametazonu oraz blokerów receptorów histaminowych.

Chemioterapia w ramach III linii leczenia została podana u 97 (89,8%) chorych, którzy ukończyli terapię z zastosowaniem PAK oraz u 80 (72,1%) chorych stosujących IRY.

PUNKTY KOŃCOWE

Punkty końcowe uwzględnione w analizie:

Porównanie wielokrotnie pośrednie / metaanaliza sieciowa:

- ⊗ OS;
- ⊗ PFS;
- ⊗ profil bezpieczeństwa:

WJOG 4007 (publikacja Hironaka 2013) [120]

- * częstość zakończenia udziału w badaniu z powodu zdarzeń niepożądanych;
- * częstość występowania niedokrwistości ≥ 3 . stopnia nasilenia;
- * częstość występowania neutropenii ≥ 3 . stopnia nasilenia;
- * częstość występowania gorączki neutropenicznej ≥ 3 . stopnia nasilenia.

Punkty końcowe nieuwzględnione w analizie:

Niemożliwe wykonanie porównania wielokrotnie pośredniego:

- ▣ profil bezpieczeństwa (pozostałe zdarzenia niepożądane, dla których niemożliwe było utworzenie sieci);
- ▣ zakończenie udziału w badaniu.

Nie planowano wykonania porównania wielokrotnie pośredniego dla następujących punktów:

- ▣ OS w podziale na podgrupy;
- ▣ odpowiedź na leczenie;
- ▣ zgony;
- ▣ systemowa terapia przeciwnowotworowa stosowana po zakończeniu leczenia badaną interwencją.

* do badania zrandomizowano łącznie N=223 chorych, w tym N=112 chorych do grupy IRY i N=111 chorych do grupy PAK. Do populacji ITT nie włączono łącznie 4 (1,8%) chorych, w tym 3 (2,7%) chorych w grupie PAK – 2 chorych z powodu stosowania uprzednio fluoropirymidyny w monoterapii i 1 chorego z powodu niepotwierdzonej radiologicznie progresji choroby, oraz 1 (0,9%) chorego w grupie IRY z powodu stosowania uprzednio fluoropirymidyny w monoterapii. Do populacji uwzględnionej w analizie bezpieczeństwa tj. N=110 chorych w grupie IRY i N=108 w grupie PAK nie włączono chorych, którzy nie otrzymali przydzielonego leczenia tj. łącznie 5 (2,2%) chorych, w tym w grupie PAK 2 chorych z powodu progresji choroby i 1 chorego z powodu niespełnienia warunków kwalifikacji do badania, zaś w grupie IRY 1 chorego z powodu progresji choroby i 1 chorego z powodu niespełnienia warunków kwalifikacji do badania

** oszacowania własne na podstawie podanej w publikacji mediany liczby cykli leczenia

10.10. Badania wykluczone na podstawie pełnych tekstów

Tabela 93.

Powody wykluczenia badań na podstawie ich pełnych tekstów – I etap

Badanie	Powód wykluczenia	Komentarz
<i>Bilici 2014</i> [131]	Niewłaściwa metodyka	Przegląd nie spełnia kryteriów systematyczności Cook.
<i>Mohamed 2014</i> [132]	Niewłaściwa metodyka	Przegląd nie spełnia kryteriów systematyczności Cook.
<i>NIHR HSC 2014</i> [133]	Niewłaściwa metodyka	Przegląd nie spełnia kryteriów systematyczności Cook.
<i>Sudo 2015</i> [134]	Niewłaściwa metodyka	Przegląd nie spełnia kryteriów systematyczności Cook.

Tabela 94.

Powody wykluczenia badań na podstawie ich pełnych tekstów – II etap

Badanie	Powód wykluczenia	Komentarz
<i>Ajani 2010</i> [135]	Niewłaściwa populacja	Do badania włączano chorych niepoddanych uprzednio chemioterapii. W badaniu porównywano skuteczność i bezpieczeństwo stosowania schematu S-1 + cisplatyna vs schemat 5-FU + cisplatyna – żadne z ramion w badaniu nie spełniało kryterium włączenia do analizy pod względem terapii, które mogą stanowić połączenia w metaanalizie sieciowej.
<i>Ajani 2007a</i> [136]	Niewłaściwa populacja	Do badania włączano chorych niepoddanych uprzednio chemioterapii. W badaniu porównywano skuteczność i bezpieczeństwo stosowania schematu docetaksel + cisplatyna + fluorouracyl vs schemat cisplatyna + fluorouracyl – żadne z ramion w badaniu nie spełniało kryterium włączenia do analizy pod względem terapii, które mogą stanowić połączenia w metaanalizie sieciowej.
<i>Ajani 2007b</i> [137]	Niewłaściwa populacja	Do badania włączano chorych niepoddanych uprzednio chemioterapii. W badaniu porównywano skuteczność i bezpieczeństwo stosowania schematu docetaksel + cisplatyna + fluorouracyl vs schemat cisplatyna + fluorouracyl – żadne z ramion w badaniu nie spełniało kryterium włączenia do analizy pod względem terapii, które mogą stanowić połączenia w metaanalizie sieciowej.
<i>Akazawa 1995</i> [138]	Niewłaściwa metodyka	Publikacja w języku japońskim.
<i>Al-Batran 2013</i> [139]	Niewłaściwa populacja	Do badania włączano chorych niepoddanych uprzednio chemioterapii.
<i>Al-Batran 2004</i> [140]	Niewłaściwa metodyka	Badanie jednoramienne.

Badanie	Powód wykluczenia	Komentarz
Anonim 1982 [141]	Niewłaściwa populacja	Do badania włączano chorych niepoddanych uprzednio chemioterapii. W badaniu porównywano skuteczność i bezpieczeństwo stosowania 5-FU + adriamycyna + mitomycyna vs 5-FU + adriamycyna + semustyna vs 5-FU + semustyna oraz 6-FU + ICFR-159 + semustyna – żadne z ramion w badaniu nie spełniało kryterium włączenia do analizy pod względem terapii, które mogą stanowić połączenia w metaanalizie sieciowej.
Bauer 2014 [142]	Niewłaściwa metodyka	Komunikat prasowy.
Cascinu 2001 [143]	Niewłaściwa metodyka	Badanie jednoramienne.
Doi 2010 [144]	Niewłaściwa metodyka	Badanie jednoramienne.
Dong 2014 [145]	Niewłaściwa wspólna referencja	W badaniu porównywano skuteczność i bezpieczeństwo stosowania S-1 + IRY + CIS vs DOC + CIS + 5-FU – żadne z ramion w badaniu nie spełniało kryterium włączenia do analizy pod względem terapii, które mogą stanowić połączenia w metaanalizie sieciowej.
Gubanski 2014 [146]	Niewłaściwa populacja	W badaniu nie podano informacji o stosowaniu przez chorych uprzednio chemioterapii w I linii.
Guimbaud 2014 [147]	Niewłaściwa populacja	Do badania włączano chorych niepoddanych uprzednio chemioterapii. Celem badania była ocena stosowania ECX (epirubicyna + cisplatyna + kapecytabina) vs FOLFIRI w I linii chemioterapii, a następnie w II linii chemioterapii (badanie krzyżowe) – w związku z powyższym tylko jedna grupa przyjmowała II linię chemioterapii po I linii chemioterapii zawierającej pochodną platyny i fluoropirymidynę.
Huang 2015 [148]	Niewłaściwa populacja	Do badania włączano chorych niepoddanych uprzednio chemioterapii cytotoksycznej. Ponadto, interwencją badaną była operacja w połączeniu z chemioterapią śródoperacyjną.
Ilhan-Mutlu 2013 [149]	Niewłaściwa populacja	Do badania włączano chorych niepoddanych uprzednio chemioterapii.
Jeong 2008 [150]	Niewłaściwa metodyka	Badanie jednoramienne.
Jin 2013 [151]	Niewłaściwa metodyka	Publikacja w języku chińskim.
Jin 2005 [152]	Niewłaściwa metodyka	Badanie jednoramienne.
Kang 2012 [153]	Niewłaściwa metodyka	Chorzy w tym badaniu zostali poddani randomizacji do BSC lub do chemioterapii, nie zaś do każdej z analizowanych chemioterapii oddzielnie (DOC i IRY). W publikacji tego badania dostępne są wartości HR po dostosowaniu do przyjmowanych poszczególnych chemioterapii (dla porównania DOC vs BSC: HR=0,760 (95% CI: 0,533; 1,085) oraz dla porównania IRY vs BSC: HR=0,581 (95% CI: 0,398; 0,848)). Ze względu jednak na brak randomizacji do ramion DOC vs IRY zdecydowano iż włączanie tych danych do analizy byłoby obciążone zbyt dużym błędem. Ponadto, u części chorych włączonych do tego badania oceniane interwencje podawano w ramach III linii leczenia (25% chorych z grupy badanej i 30% chorych z grupy kontrolnej).
Kim 2005 [154]	Niewłaściwa metodyka	Badanie jednoramienne.
Kim 2003 [155]	Niewłaściwa metodyka	Badanie jednoramienne.

Badanie	Powód wykluczenia	Komentarz
Kocakova 2003 [156]	Niewłaściwa metodyka	Badanie w języku czeskim.
Koizumi 2015 [157]	Niewłaściwa metodyka	Protokół do badania ABSOLUTE, które nie zostało włączone do niniejszej analizy, ponieważ miało na celu ocenę stosowania paklitakselu w różnych postaciach.
Koizumi 2013 [158]	Niewłaściwa populacja	Do badania włączano chorych niepoddanych uprzednio chemioterapii.
Koizumi 2009 [159]	Niewłaściwa metodyka	Badanie jednoramienne.
Kripp 2014 [160]	Niewłaściwa populacja	Do badania włączano chorych niepoddanych uprzednio chemioterapii.
Kunisaki 2005 [161]	Niewłaściwa metodyka	Badanie jednoramienne.
Leary 2009 [162]	Niewłaściwa metodyka	Badanie jednoramienne.
Leitner 2015 [163]	Niewłaściwa metodyka	Wtórne przedstawienie wyników z badania RAINBOW na podstawie dwóch wcześniejszych publikacji.
Li 2013 [164]	Niewłaściwa wspólna referencja	W badaniu porównywano skuteczność i bezpieczeństwo dwóch różnych dawek apatynibu, dodatkowo oceniano je względem placebo (BSC) – tylko jedno z ramion w badaniu spełniało kryteria włączenia do analizy pod względem terapii, które mogą stanowić połączenia w metaanalizie sieciowej (co najmniej 2 ramiona powinny spełniać kryteria włączenia).
Ma 2014 [165]	Niewłaściwa metodyka	Publikacja w języku chińskim.
Maruta 2007 [166]	Niewłaściwa wspólna referencja	W badaniu porównywano skuteczność i bezpieczeństwo stosowania DOC vs DOC + 5'DFUR – tylko jedno z ramion w badaniu spełniało kryteria włączenia do analizy pod względem terapii, które mogą stanowić połączenia w metaanalizie sieciowej (co najmniej 2 ramiona powinny spełniać kryteria włączenia).
Ohtsu 2013 [167]	Niewłaściwa wspólna referencja	W badaniu porównywano skuteczność i bezpieczeństwo ewerolimusu względem BSC – tylko jedno z ramion w badaniu spełniało kryteria włączenia do analizy pod względem terapii, które mogą stanowić połączenia w metaanalizie sieciowej (co najmniej 2 ramiona powinny spełniać kryteria włączenia).
Park 2004 [168]	Niewłaściwa metodyka	Badanie jednoramienne.
Richards 2013 [169]	Niewłaściwa populacja	W badaniu nie podano informacji o stosowaniu przez chorych uprzednio chemioterapii w I linii. Ponadto, chorzy w ramach badania otrzymywali DOC w skojarzeniu z oksaliplatyną vs DOC w skojarzeniu z oksaliplatyną oraz cetuksymabem – żadne z ramion w badaniu nie spełniało kryterium włączenia do analizy pod względem terapii, które mogą stanowić połączenia w metaanalizie sieciowej.
Satoh 2014a [170]	Niewłaściwa populacja	Do badania włączano chorych niepoddanych uprzednio chemioterapii (I linia leczenia). W badaniu analizowano stosowanie chemioterapii (kapecytabina lub fluorouracyl w skojarzeniu z cisplatyną) vs chemioterapii w skojarzeniu z trastuzumabem – żadne z ramion w badaniu nie spełniało kryterium włączenia do analizy pod względem terapii, które mogą stanowić połączenia w metaanalizie sieciowej.

Badanie	Powód wykluczenia	Komentarz
Satoh 2014b [171]	Niewłaściwa wspólna referencja	W badaniu porównywano skuteczność i bezpieczeństwo lapatynibu podawanego w skojarzeniu z paklitakselem vs paklitakselu – tylko jedno z ramion w badaniu spełniało kryteria włączenia do analizy pod względem terapii, które mogą stanowić połączenia w metaanalizie sieciowej (co najmniej 2 ramiona powinny spełniać kryteria włączenia).
Satoh 2014c [172]	Niewłaściwa wspólna referencja	W badaniu porównywano skuteczność i bezpieczeństwo nimitozumabu w skojarzeniu z IRY vs IRY – tylko jedno z ramion w badaniu spełniało kryteria włączenia do analizy pod względem terapii, które mogą stanowić połączenia w metaanalizie sieciowej (co najmniej 2 ramiona powinny spełniać kryteria włączenia).
Sendur 2014 [173]	Niewłaściwa wspólna referencja	W badaniu porównywano skuteczność i bezpieczeństwo EOX (epirubicyna + oksaliplatyna + kapecytabina) vs FOLFIRI – żadne z ramion w badaniu nie spełniało kryterium włączenia do analizy pod względem terapii, które mogą stanowić połączenia w metaanalizie sieciowej.
Shen 2014 [174]	Niewłaściwa populacja	Do badania włączano chorych niepoddanych uprzednio chemioterapii (1 linia leczenia).
Shirao 2013 [175]	Niewłaściwa populacja	Do badania włączano chorych niepoddanych uprzednio chemioterapii (1 linia leczenia). W badaniu porównywano skuteczność i bezpieczeństwo 5-FU vs metotreksat + 5-FU – żadne z ramion w badaniu nie spełniało kryterium włączenia do analizy pod względem terapii, które mogą stanowić połączenia w metaanalizie sieciowej.
Shitara 2014 [176]	Niewłaściwa wspólna referencja	W badaniu porównywano skuteczność i bezpieczeństwo PAK podawanego w standardowych dawkach vs eskalowanych dawek PAK – do analizy nie włączano badań porównujących różne dawki tej samej substancji czynnej.
Shitara 2011 [177]	Niewłaściwa metodyka	Protokół do badania Shitara 2014. W badaniu tym porównywano skuteczność i bezpieczeństwo PAK podawanego w standardowych dawkach vs eskalowanych dawek PAK – do analizy nie włączano badań porównujących różne dawki tej samej substancji czynnej.
Sulkes 1994 [178]	Niewłaściwa metodyka	Badanie jednoramienne.
Sym 2008 [179]	Niewłaściwa metodyka	Badanie jednoramienne.
Taguchi 1998 [180]	Niewłaściwa metodyka	Publikacja w języku chińskim.
Takahari 2014 [181]	Niewłaściwa populacja	Do badania włączano chorych niepoddanych uprzednio chemioterapii (1 linia leczenia). W badaniu określano czynniki prognostyczne w grupie chorych stosujących 5-FU vs IRY + CIS vs S-1 – tylko jedno z ramion w badaniu spełniało kryterium włączenia do analizy pod względem terapii, które mogą stanowić połączenia w metaanalizie sieciowej (co najmniej 2 ramiona powinny spełniać kryteria włączenia).
Tatebe 2014 [182]	Niewłaściwa populacja	Do badania włączano chorych niepoddanych uprzednio chemioterapii; ocenianą w badaniu interwencją była terapia adiuwantowa S-1.

Badanie	Powód wykluczenia	Komentarz
Thomaidis 2014 [183]	Niewłaściwa populacja	Do badania włączano chorych niepoddanych uprzednio chemioterapii. W badaniu porównywano skuteczność oksaliplatyny + leukoworyny + 5-FU vs cisplatyny + leukoworyny + 5-FU – żadne z ramion w badaniu nie spełniało kryterium włączenia do analizy pod względem terapii, które mogą stanowić połączenia w metaanalizie sieciowej.
Tsuburaya 2014 [184]	Niewłaściwa populacja	Do badania włączano chorych po resekcji guza (terapia adiuwantowa). W badaniu porównywano skuteczność i bezpieczeństwo PAK + UFT (tegafur + uracyl) vs PAK + S-1 vs UFT vs S-1 – żadne z ramion w badaniu nie spełniało kryterium włączenia do analizy pod względem terapii, które mogą stanowić połączenia w metaanalizie sieciowej.
Van Cutsem 2015 [185]	Niewłaściwa populacja	Do badania włączano chorych niepoddanych uprzednio chemioterapii (dozwolone było jedynie stosowanie terapii neoadiuwantowej i/lub adiuwantowej). W badaniu porównywano skuteczność i bezpieczeństwo docetakselu + oksaliplatyny vs docetakselu + oksaliplatyny + 5-FU vs docetakselu + oksaliplatyny + kapecytabiny – żadne z ramion w badaniu nie spełniało kryterium włączenia do analizy pod względem terapii, które mogą stanowić połączenia w metaanalizie sieciowej.
Xu 2013 [186]	Niewłaściwa populacja	Do badania włączano chorych, niestosujących uprzednio chemioterapii. W badaniu porównywano skuteczność i bezpieczeństwo ludzkiej rekombinowanej endostatyny + S-1 + oksaliplatyny vs S-1 + oksaliplatyny – żadne z ramion w badaniu nie spełniało kryterium włączenia do analizy pod względem terapii, które mogą stanowić połączenia w metaanalizie sieciowej.
Yamatsuji 2015 [187]	Niewłaściwa populacja	W badaniu nie podano informacji o stosowaniu przez chorych uprzednio chemioterapii w I linii. W badaniu porównywano częstość ukończenia terapii i bezpieczeństwo S-1 podawanego w różnych schematach, adiuwantowo po resekcji żołądka – żadne z ramion w badaniu nie spełniało kryterium włączenia do analizy pod względem terapii, które mogą stanowić połączenia w metaanalizie sieciowej.
Yang 2015 [188]	Niewłaściwa populacja	Do badania włączano chorych niestosujących uprzednio chemioterapii. W badaniu porównywano skuteczność i bezpieczeństwo S-1 podawanego w różnych schematach w skojarzeniu z oksaliplatyną, adiuwantowo po resekcji guza – żadne z ramion w badaniu nie spełniało kryterium włączenia do analizy pod względem terapii, które mogą stanowić połączenia w metaanalizie sieciowej.
Yi 2012 [189]	Niewłaściwa wspólna referencja	W badaniu porównywano skuteczność i bezpieczeństwo DOC vs DOC podawanego w skojarzeniu z sunitynibem – tylko jedno z ramion w badaniu spełniało kryterium włączenia do analizy pod względem terapii, które mogą stanowić połączenia w metaanalizie sieciowej (co najmniej 2 ramiona powinny spełniać kryteria włączenia).

10.11. Skale oceny jakości badań

Tabela 95.
Kryteria Cook

Kryteria Cook	Tak/Nie
Sprecyzowane pytanie badawcze:	
Przedstawienie zastosowanej strategii wyszukiwania:	
Predefiniowane kryteria włączania i wykluczania dla badań klinicznych:	
Krytyczna ocena wiarygodności badań klinicznych włączonych do analizy:	
Ilościowa i/lub jakościowa synteza wyników badań:	
Podsumowanie (ocena systematyczności przeglądu, konieczne spełnienie co najmniej 4 spośród 5 wskazanych powyżej kryteriów)	

Tabela 96.
Ocena jakości danych wg skali Jadad

Pytanie	Odpowiedź Tak/Nie	Punktacja 1/0
Czy badanie opisano jako randomizowane?		
Czy badanie opisano jako podwójnie zaślepienie?		
Czy podano informacje o utracie chorych z badania i okresu obserwacji?		
Czy dodać 1 punkt za podany opis randomizacji i właściwą metodę?		
Czy dodać 1 punkt za podany opis zaślepienia i właściwą metodę?		
Czy odjąć 1 punkt za niewłaściwą metodę randomizacji?		
Czy odjąć 1 punkt za niewłaściwą metodę zaślepienia?		
SUMA PUNKTÓW		

Tabela 97.
Kryteria oceny jakości danych wg wytycznych GRADE

Rodzaj badania:
<ul style="list-style-type: none"> – badanie z randomizacją = jakość wysoka – badanie obserwacyjne = jakość niska – jakiegokolwiek inne dane = jakość bardzo niska
Czynniki obniżające jakość danych:
<ul style="list-style-type: none"> – poważne (–1) albo bardzo poważne (–2) ograniczenie jakości badania – ważna niezgodność wyników (–1) – umiarkowana (–1) lub duża (–2) niepewność co do możliwości odniesienia danych – nieprecyzyjne oszacowanie efektów lub zbyt mała liczba danych (–1) – duże prawdopodobieństwo, że część badań na dany temat nie została opublikowana (–1)
Czynniki zwiększające jakość danych:
<ul style="list-style-type: none"> – silny związek pomiędzy interwencją a punktem końcowym – statystycznie istotne ryzyko względne >2 (albo <0,5) oszacowane na podstawie zgodnych wyników ≥ 2 badań obserwacyjnych, bez prawdopodobnych czynników zakłócających mogących zmniejszyć zaobserwowany efekt (+ 1) – bardzo silny związek pomiędzy interwencją a punktem końcowym – statystycznie istotne ryzyko względne >5 (albo <0,2) na podstawie danych bezpośrednich, bez poważnych zastrzeżeń co do ich wiarygodności (+ 2) – wykazanie zależności efektu od dawki (+ 1) – wszystkie prawdopodobne, ale niewzięte pod uwagę czynniki zakłócające najprawdopodobniej zmniejszyły zaobserwowany efekt (+ 1)

Tabela 98.
Klasyfikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii¹

Typ badania	Rodzaj badania	Opis podtypu
Przegląd systematyczny RCT	IA	Metaanaliza na podstawie wyników przeglądu systematycznego RCT
	IB	Systematyczny przegląd RCT bez metaanalizy
Badanie eksperymentalne	IIA	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z randomizacją ²
	IIB	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z pseudorandomizacją
	IIC	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna bez randomizacji ³
Badanie obserwacyjne z grupą kontrolną	IIIA	Przegląd systematyczny badań obserwacyjnych
	IIIB	Poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe z równoczesową grupą kontrolną
	IIIC	Poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe z historyczną grupą kontrolną
	IIID	Poprawnie zaprojektowane retrospektywne badanie kohortowe z równoczesową grupą kontrolną
	IIIE	Poprawnie zaprojektowane badanie kliniczno-kontrolne (retrospektywne)
Badanie opisowe	IVA	Seria przypadków - badanie pretest/posttest ⁴
	IVB	Seria przypadków - badanie posttest ⁵
	IVC	Inne badanie grupy pacjentów
	IVD	Opis przypadku
Opinia ekspertów	V	Opinia ekspertów w oparciu o doświadczenie kliniczne, badania opisowe oraz raporty panelów ekspertów

¹ Modyfikacja własna na podstawie: *Undertaking systemic reviews of research on effectiveness: CRD guidelines for those carrying out or commissioning reviews*. CRD report #4, University of York, York 1996;

² Kontrolowana próba kliniczna z randomizacją, ang. *randomised controlled trial*, RCT;

³ Kontrolowana próba kliniczna, ang. *clinical controlled trial*, CCT;

⁴ Badanie typu pretest/posttest – badanie opisowe ze zbieraniem danych przed zastosowaniem ocenianego postępowania i po nim;

⁵ Badanie typu posttest – badanie opisowe ze zbieraniem danych tylko po zastosowaniu ocenianego postępowania

11. Spis tabel

Tabela 1. Klasyfikacja klinicznego zaawansowania gruczolakoraka żołądka i połączenia przełykowo-żołądkowego według TNM	24
Tabela 2. Parametry służące do oszacowania zachorowalności i chorobowości na zaawansowanego nieresekcyjnego GŻ lub GPPŻ po I linii chemioterapii zawierającej pochodną platyny i fluoropirymidynę	32
Tabela 3. Odsetek chorych z trombocytopenią, neutropenią lub nefrotoksycznością na podstawie badań: <i>Turkeli 2015, Waddel 2013, Okines 2010</i> oraz <i>Schønnermann 2008</i>	35
Tabela 4. Podsumowanie zagranicznych i polskich wytycznych klinicznych dotyczących leczenia dorosłych chorych na miejscowo zaawansowanego nieoperacyjnego lub przerzutowego gruczolakoraka żołądka, lub połączenia przełykowo-żołądkowego w dobrym stanie sprawności po niepowodzeniu I linii chemioterapii zawierającej pochodną platyny i fluoropirymidynę	46
Tabela 5. Charakterystyka rekomendacji finansowych dla ocenianej interwencji wydanych przez zagraniczne organizacje	56
Tabela 6. Charakterystyka produktu leczniczego Cyramza®	58
Tabela 7. Charakterystyka leków wskazanych przez polskich klinicystów, jako najczęściej stosowane w ramach BSC	66
Tabela 8. Charakterystyka produktu leczniczego Paclitaxel Kabi®	71
Tabela 9. Kryteria włączenia i wykluczenia opracowań wtórnych – etap I	74
Tabela 10. Kryteria włączenia i wykluczenia badań pierwotnych – etap II	80
Tabela 11. Podsumowanie wskaźników oceny skuteczności i bezpieczeństwa oraz ich interpretacje	94
Tabela 12. Charakterystyka badań włączonych do analizy	101

Tabela 13. Definicje, interpretacja oraz określenie istotności klinicznej punktów końcowych włączonych do analizy na podstawie badań <i>COUGAR-02</i> , <i>Higuchi 2014</i> , <i>RAINBOW</i> , <i>REGARD</i> , <i>Roy 2013</i> , <i>Sym 2013</i> , <i>Thuss-Patience 2011</i> , <i>TRICS</i> , <i>WJOG 4007</i>	110
Tabela 14. Wspólne punkty końcowe oceniane w niniejszej analizie w ramach porównań pośrednich RAM + PAK względem BSC	116
Tabela 15. Podsumowanie oceny homogeniczności badań <i>COUGAR-02</i> , <i>Higuchi 2014</i> , <i>RAINBOW</i> , <i>REGARD</i> , <i>Roy 2013</i> , <i>Sym 2013</i> , <i>Thuss-Patience 2011</i> , <i>TRICS</i> , <i>WJOG 4007</i>	122
Tabela 16. Badania uwzględnione w analizie OS	131
Tabela 17. Wyniki porównania RAM + PAK względem BSC dla OS.....	132
Tabela 18. Badania uwzględnione w analizie podstawowej PFS	133
Tabela 19. Wyniki porównania RAM + PAK względem BSC dla PFS	135
Tabela 20. Badania uwzględnione w analizie częstości zakończenia udziału w badaniu z powodu zdarzeń niepożądanych.....	136
Tabela 21. Wyniki porównania RAM + PAK względem BSC dla częstości zakończenia udziału w badaniu z powodu zdarzeń niepożądanych.....	137
Tabela 22. Badania uwzględnione w analizie częstości występowania gorączki neutropenicznej ≥ 3 . stopnia nasilenia	138
Tabela 23. Wyniki porównania RAM + PAK względem BSC dla częstości występowania gorączki neutropenicznej ≥ 3 . stopnia nasilenia	139
Tabela 24. Badania uwzględnione w analizie częstości występowania neutropenii ≥ 3 . stopnia nasilenia	140
Tabela 25. Wyniki porównania RAM + PAK względem BSC dla częstości występowania neutropenii ≥ 3 . stopnia nasilenia.....	141

Tabela 26. Badania uwzględnione w analizie częstości występowania niedokrwistości ≥ 3 . stopnia nasilenia	142
Tabela 27. Wyniki porównania RAM + PAK względem BSC dla częstości występowania niedokrwistości ≥ 3 . stopnia nasilenia	143
Tabela 28 Ekspozycja na lek w badaniu <i>RAINBOW</i>	144
Tabela 29. Czas przeżycia całkowitego (OS)	146
Tabela 30. Prawdopodobieństwo przeżycia całkowitego	146
Tabela 31. Odsetek chorych, którzy wypełnili kwestionariusz EORTC QLQ-C30.....	147
Tabela 32. Ogólna ocena zdrowia za pomocą kwestionariusza EORTC QLQ-C30	147
Tabela 33. Odsetek chorych, którzy wypełnili kwestionariusz EQ-5D	148
Tabela 34. Ocena jakości życia za pomocą kwestionariusza EQ-5D.....	148
Tabela 35. Czas przeżycia wolny od progresji choroby (PFS)	149
Tabela 36. Prawdopodobieństwo przeżycia wolnego od progresji choroby lub zgonu	149
Tabela 37. Czas do progresji choroby	150
Tabela 38. Odpowiedź na leczenie.....	150
Tabela 39. Czas trwania odpowiedzi na leczenie	151
Tabela 40. Systemowa terapia przeciwnowotworowa po zakończeniu leczenia badaną interwencją.....	152
Tabela 41. Zgony	152
Tabela 42. Zgony (populacja do analizy bezpieczeństwa)	153
Tabela 43 Ekspozycja na lek w badaniu <i>RAINBOW</i>	154
Tabela 44. Liczebność populacji, w której oceniano bezpieczeństwo w badaniu <i>RAINBOW</i>	154

Tabela 45. Ciężkie zdarzenia niepożądane raportowane w czasie leczenia	155
Tabela 46. Zdarzenia niepożądane raportowane w czasie leczenia ogółem (ang. <i>treatment-emergent adverse events</i>)	156
Tabela 47. Zakażenia i zarażenia pasożytnicze raportowane w czasie leczenia.....	156
Tabela 48. Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy) raportowane w czasie leczenia	158
Tabela 49. Zaburzenia krwi i układu chłonnego raportowane w czasie leczenia	159
Tabela 50. Zaburzenia układu immunologicznego raportowane w czasie leczenia.....	160
Tabela 51. Zaburzenia endokrynologiczne raportowane w czasie leczenia	161
Tabela 52. Zaburzenia metabolizmu i odżywiania raportowane w czasie leczenia	161
Tabela 53. Zaburzenia psychiczne raportowane w czasie leczenia	163
Tabela 54. Zaburzenia układu nerwowego raportowane w czasie leczenia	163
Tabela 55. Zaburzenia oka raportowane w czasie leczenia	165
Tabela 56. Zaburzenia ucha i błędnika raportowanew czasie leczenia	165
Tabela 57. Zaburzenia serca raportowane w czasie leczenia	166
Tabela 58. Zaburzenia naczyniowe raportowane w czasie leczenia	167
Tabela 59. Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia raportowane w czasie leczenia	168
Tabela 60. Zaburzenia żołądka i jelit raportowane w czasie leczenia	170
Tabela 61. Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych raportowane w czasie leczenia	173
Tabela 62. Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej raportowane w czasie leczenia	174
Tabela 63. Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej raportowane w czasie leczenia	175

Tabela 64. Zaburzenia nerek i dróg moczowych raportowane w czasie leczenia.....	176
Tabela 65. Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania raportowane w czasie leczenia ..	177
Tabela 66. Nieprawidłowości w wynikach badań diagnostycznych raportowane w czasie leczenia	178
Tabela 67. Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach raportowane w czasie leczenia.....	180
Tabela 68. Zdarzenia niepożądane szczególnego zainteresowania	181
Tabela 69. Immunogenność	182
Tabela 70. Czas przeżycia całkowitego (OS) w zależności od stężenia RAM po pierwszej dawce	203
Tabela 71. Czas przeżycia całkowitego (OS) – analiza w podgrupach	205
Tabela 72. Progresja choroby lub zgon w zależności od stężenia RAM po pierwszej dawce	207
Tabela 73. Czas przeżycia wolny od progresji choroby (PFS) w zależności od stężenia RAM po pierwszej dawce.....	207
Tabela 74. Czas przeżycia wolny od progresji choroby – analiza w podgrupach	209
Tabela 75. Odpowiedź na leczenie – analiza w podgrupach.....	211
Tabela 76. Systemowa terapia przeciwnowotworowa po zakończeniu leczenia badaną interwencją – analiza w podgrupach	211
Tabela 77. Zgony w zależności od stężenia RAM po pierwszej dawce.....	213
Tabela 78. Zdarzenia niepożądane raportowane w czasie leczenia, odnotowane u co najmniej 20% chorych w grupie RAM + PAK oraz hematologiczne zdarzenia niepożądane odnotowane u co najmniej 10% chorych w grupie RAM + PAK, w podziale na wiek.....	214

Tabela 79. Zdarzenia niepożądane co najmniej 3. stopnia nasilenia w podziale na stężenie leku po pierwszej dawce	217
Tabela 80. Zdarzenia niepożądane szczególnego zainteresowania w podziale na wiek.....	219
Tabela 81. Przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych w podziale na wiek.....	221
Tabela 82. Wyniki badania ankietowego przeprowadzonego wśród polskich ekspertów klinicznych	222
Tabela 83 Zakończone (nieopublikowane), trwające lub planowane badania kliniczne.....	229
Tabela 84. Sprawdzanie zgodności analizy klinicznej z minimalnymi wymaganiami przedstawionymi w <i>Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań</i> ...	230
Tabela 85. Strategia wyszukiwania w bazie Medline (przez Ovid) – etap I	232
Tabela 86. Strategia wyszukiwania w bazie Embase (przez Ovid) – etap I.....	234
Tabela 87. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane (Cochrane Reviews, DARE, HTA) – etap I.....	236
Tabela 88. Strategia wyszukiwania w bazie Medline (w tym <i>In-Process & Other Non-Indexed Citations</i>) (przez Ovid) – etap II	237
Tabela 89. Strategia wyszukiwania w bazie Embase (przez Ovid) – etap II.....	240
Tabela 90. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane (CENTRAL) – etap II.....	243
Tabela 91. Liczba publikacji wyszukanych po wprowadzeniu poszczególnych zapytań w bazach dodatkowych i rejestrze badań klinicznych.....	245
Tabela 92. Charakterystyka przeglądów systematycznych włączonych do analizy.....	248
Tabela 93. Powody wykluczenia badań na podstawie ich pełnych tekstów – I etap.....	278
Tabela 94. Powody wykluczenia badań na podstawie ich pełnych tekstów – II etap.....	278
Tabela 95. Kryteria Cook.....	283

Tabela 96. Ocena jakości danych wg skali Jadad.....	283
Tabela 97. Kryteria oceny jakości danych wg wytycznych GRADE.....	284
Tabela 98. Klasyfikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii ¹	285

12. Spis rysunków

Rysunek 1. Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji – etap I	77
Rysunek 2. Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji – etap II	85
Rysunek 3. Zależność między badaniami uwzględnianymi w analizie	88
Rysunek 4. NMA dla PFS, z uwzględnieniem założeń o HR=1,00 dla porównań DOC vs IRY, RAM vs IRY oraz RAM vs DOC	92
Rysunek 5. NMA dla OS.....	132
Rysunek 6. Zależność między badaniami uwzględnionymi w analizie PFS	133
Rysunek 7. NMA dla PFS, z uwzględnieniem założeń o HR=1,00 dla porównań DOC vs IRY, RAM vs IRY oraz RAM vs DOC	134
Rysunek 8. Zależności między badaniami uwzględnionymi w analizie częstości zakończenia udziału w badaniu z powodu zdarzeń niepożądanych	137
Rysunek 9. Zależność między badaniami uwzględnionymi w analizie częstości występowania gorączki neutropenicznej ≥ 3 . stopnia nasilenia	139
Rysunek 10. Zależność między badaniami uwzględnionymi w analizie częstości występowania neutropenii ≥ 3 . stopnia nasilenia.....	141
Rysunek 11. Zależność między badaniami uwzględnionymi w analizie częstości występowania niedokrwistości ≥ 3 . stopnia nasilenia	143

13. Bibliografia

1. Agencja Oceny Technologii Medycznych, *Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA)*, Warszawa 2009
2. American Cancer Society, *Stomach Cancer*, <http://www.cancer.org/acs/groups/cid/documents/webcontent/003141-pdf.pdf> (data dostępu: 16.11.2015 r.)
3. Asangansi I. E., Oshin A. O., Akinloye A. O., *Drug nephrotoxicity*, Ifemed Journal of Medicine 2005, <http://www.imeasangansi.org/pdf/drug%20nephrotoxicity.pdf> (data dostępu 7.12.2015 r.)
4. Baptista V., Singh A., Wassef W., *Early gastric cancer: an update on endoscopic management*, Current Opinion in Gastroenterology 2012, 28 (6): 629-635
5. Barbour A. P., Rizk N. P., Gonen M. i in., *Adenocarcinoma of the Gastroesophageal Junction. Influence of Esophageal Resection Margin and Operative Approach on Outcome*, Annals of Surgery 2007, 246 (1): 1-8
6. Bernini M., Barbi S., Roviello F. i in., *Family history of gastric cancer: a correlation between epidemiologic findings and clinical data*, Gastric Cancer 2006, 9: 9-13
7. Bertuccio P., Rosato V., Andreano A. i in., *Dietary patterns and gastric cancer risk: a systematic review and meta-analysis*, Annals of Oncology 2013, 00: 1-9
8. Blackshaw G. R. J. C., Barry J. D., Edwards P. i in., *Laparoscopy significantly improves the perceived preoperative stage of gastric cancer*, Gastric Cancer 2003, 6: 225-229
9. Bowles M. J., Benjamin I. S., *ABC of the upper gastrointestinal tract, Cancer of the stomach and pancreas*, BMJ 2001 Dec 15, 323 (7326): 1413-1416
10. Brown J., Liepa A., Bapat B. i in., *Real-world treatment patterns of previously treated advanced gastric and gastroesophageal junction adenocarcinoma (GC) in France*, Ann Oncol 2015: 26 (suppl 4): iv25
11. Buas M. F., Vaughan T. L., *Epidemiology and Risk Factors for Gastroesophageal Junction Tumors: Understanding the Rising Incidence of This Disease*, Seminars in Radiation Oncology 2013, 23: 3-9
12. Buszko A., *Cele, zadania i metody radioterapii na przykładzie Centrum Onkologii – Instytutu Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie przy ul. Wawelskiej 15*,

-
- <http://www.if.pw.edu.pl/~pluta/pl/dyd/mtj/MTJ-W-wa/A-Buszek-Opracowanie-2b.pdf> (data dostępu: 17.11.2015 r.)
13. Campbell P. T., Sloan M., Kreiger N., *Dietary Patterns and Risk of Incident Gastric Adenocarcinoma*, American Journal of Epidemiology 2008, 167 (3): 295-304
 14. Canadian Cancer Society, *HER2 status testing*, <http://www.cancer.ca/en/cancer-information/diagnosis-and-treatment/tests-and-procedures/her2-status-testing/?region=on#HER2stom> (data dostępu: 19.11.2015 r.)
 15. Carr R. M., Lynch J. P., *At The Crossroads in the Management of Gastroesophageal Junction Carcinomas — Where Do We Go From Here?*, Gastrointestinal Cancer Research 2008, 2 (5): 253-255
 16. *Charakterystyka Produktu Leczniczego Efferalgan[®]*, <http://bazalekow.info/efferalgan-5909990020126> (data dostępu: 21.11.2015 r.)
 17. *Charakterystyka Produktu Leczniczego Ketonal[®]*, http://leki.urpl.gov.pl/files/Ketonal_roztw_50mgmll.pdf (data dostępu: 21.11.2015 r.)
 18. *Charakterystyka Produktu Leczniczego Leucovorin Ca TEVA[®]*, http://leki.urpl.gov.pl/files/Leucovorin_Ca_TEVA_10_20.pdf (data dostępu: 21.11.2015 r.)
 19. *Charakterystyka Produktu Leczniczego Matrifen[®]*, <http://leki.urpl.gov.pl/files/Matrifen.pdf> (data dostępu: 21.11.2015 r.)
 20. *Charakterystyka Produktu Leczniczego OxyContin[®]*, http://mundipharma.pl/wp/wp-content/uploads/ChPL_OxyContin.pdf (data dostępu: 21.11.2015 r.)
 21. *Charakterystyka Produktu Leczniczego Paclitaxel Kabi[®]*, http://fresenius.pl/usr/itemserver/pdf/2011/leki-onkologiczne/Paclitaxel_Kabi_Charakterystyka_Produktu_Leczniczego_14.01.2014.pdf (data dostępu: 03.11.2015 r.)
 22. *Charakterystyka Produktu Leczniczego Sevredol[®]*, http://mundipharma.pl/wp/wp-content/uploads/ChPL_Sevredol.pdf (data dostępu: 21.11.2015 r.)
 23. *Charakterystyka Produktu Leczniczego Tramal[®]*, http://leki.urpl.gov.pl/files/Tramal_roztw_50mg1ml.pdf (data dostępu: 21.11.2015 r.)
 24. Compare D., Rocco A., Nardone G., *Risk factors in gastric cancer*, European Review for Medical and Pharmacological Sciences 2010, 14: 302-308
-

-
25. Cook M. B., Kamangar F., Whiteman D. C. i in., *Cigarette Smoking and Adenocarcinomas of the Esophagus and Esophagogastric Junction: A Pooled Analysis From the International BEACON Consortium*, Journal of the National Cancer Institute 2010, 102: 1-10
 26. Cook D. J., Mulrow C.D., Haynes R.B., Systematic reviews: synthesis of best evidence for clinical decisions, Ann Intern Med. 1997 Mar 1;126(5):376-80
 27. Davis P. A., Sano T., *The difference in gastric cancer between Japan, USA and Europe: What are the facts? What are the suggestions?*, Critical Reviews in Oncology/Hematology 2001, 40: 77-94
 28. Dias S, Welton, N. J., Sutton, A. J., Ades, A. E., *NICE DSU Technical Support Document 2: A Generalised Linear Modelling Framework for Pairwise and Network Meta-Analysis of Randomised Controlled Trials*, 2011 www.nicedsu.org.uk. (data dostępu 19.11.2015 r.)
 29. Dicken B. J., Bigam D. L., Cass C. i in., *Gastric Adenocarcinoma Review and Considerations for Future Directions*, Annals of Surgery 2005, 241 (1): 27-39
 30. European Medicines Agency, *Recommendation for maintenance of orphan designation at the time of marketing authorization: Cyramza® (ramucirumab) for the treatment of gastric cancer*, 30 January 2015 http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Orphan_review/2015/01/WC500181643.pdf (data dostępu: 22.11.2015 r.)
 31. Friberg S., Rudén B. I., *Rise and fall of hypofractionation in clinical radiotherapy in the 20th century*, Journal of Oncology 2007, 57 (4): 359-369
 32. Gajewski P. (red.), *Interna Szczeklika. Podręcznik chorób wewnętrznych 2012*, Medycyna Praktyczna, Kraków 2012
 33. Geibel J., Longo W., *Updates on esophageal and gastric cancers*, World Journal of Gastroenterology 2006, 12 (20): 3237-3242
 34. Główny Urząd Statystyczny, *Rocznik Demograficzny 2014*, <http://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ludnosc/ludnosc/ludnosc-stan-i-struktura-ludnosci-oraz-ruch-naturalny-w-przekroju-terytorialnym-stan-w-dniu-31-xii-2014-r-,6,17.html> (data dostępu: 24.11.2015 r.)
 35. Gore R. M., Levine M. S., *Textbook of Gastrointestinal Radiology: Fourth Edition*, Elsevier Saunders 2015, Volume 1, s.546-570
-

-
36. GRADE Working Group, *Grading quality of evidence and strength of recommendations*, BMJ 2004; 328:1490
 37. Gravalos C., Jimeno A., *HER2 in gastric cancer: a new prognostic factor and a novel therapeutic target*, Annals of Oncology 2008, 19: 1523-1529
 38. Gretler D. D., Guerciolini R., Williams P. J., *Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Properties of Eptifibatide in Subjects with Normal or Impaired Renal Function*, Clin Ther. 2004, Mar, 26(3):390-8
 39. Guyot P., Ades A. E., Ouwens M. J., Welton N. J., *Enhanced secondary analysis of survival data: reconstructing the data from published Kaplan-Meier survival curves*, BMC Med Res Method 2012, 12 (9)
 40. Hamilton S. R., Aaltonen L. A. (red.), *World Health Organization Classification of Tumours, Pathology and Genetics of Tumours of the Digestive System*, International Agency for Research on Cancer (IARC) Press: Lyon 2000
 41. Han H. S., Lauwers G. Y., *HER2 in Gastric Carcinoma*, Connection 2010, 15: 20-27
 42. Higgins J.P.T., Green S. (editors), *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0*, The Cochrane Collaboration 2011, www.cochrane-handbook.org (data dostępu 13.11.2015 r.)
 43. Holzheimer R. G., Mannick J. A. (red.), *Surgical Treatment: Evidence-Based and Problem-Oriented*, Munich: Zuckschwerdt 2001
 44. Hu B., El Hajj N., Sittler S. i in., *Gastric cancer: Classification, histology and application of molecular pathology*, Journal of Gastrointestinal Oncology 2012, 3 (3): 251-261
 45. Inal A., Kaplan M. A., Kucukoner M., Isikdogan A., *Docetaxel and Cisplatin Plus Fluorouracil Compared With Modified Docetaxel, Cisplatin, and 5-Fluorouracil As First-Line Therapy for Advanced Gastric Cancer: A Retrospective Analysis of Single Institution*, Neoplasma 2012, 59 (2): 233-236
 46. Jadad A.R., Moore R.A., Carroll D. i in., *Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary?*, Control of Clinical Trials 1996; 17: 1-12.
 47. Jassem J., Duchnowska R., Kawecki A., *Badania kontrolne po leczeniu w najczęstszych nowotworach litych u dorosłych*, Nowotwory Journal of Oncology 2014; 64, 5: 415-435
 48. Jeziorski K. G., *Rak żołądka — leczenie ukierunkowane molekularnie*, Onkologia w Praktyce klinicznej 2011, 7 (5): 258-263
-

-
49. Kamada T., Kurose H., Yamanaka Y. i in., *Relationship between Gastroesophageal Junction Adenocarcinoma and Helicobacter pylori Infection in Japan*, *Digestion* 2012, 85: 256-260
 50. Kang W.-M., Meng Q.-B., Yu J.-C. i in., *Factors associated with early recurrence after curative surgery for gastric cancer*, *World Journal of Gastroenterology* 2015, 21 (19): 5934-5940
 51. Karimi P., Islami F., Anandasabapathy S. i in., *Gastric Cancer: Descriptive Epidemiology, Risk Factors, Screening, and Prevention*, *Cancer Epidemiology, Biomarkers and Prevention* 2014, [http://cebp.aacrjournals.org/content/23/5/700.full.pdf + html](http://cebp.aacrjournals.org/content/23/5/700.full.pdf+html) (data dostępu: 16.11.2015 r.)
 52. Katedra Onkologii Akademii Medycznej we Wrocławiu, *Leczenie systemowe, wspomagające, powikłania leczenia onkologicznego, ocena jakości życia, nowe leki w onkologii*, Wrocław 2008
 53. Kim J., Sun C., Mailey B. i in., *Race and ethnicity correlate with survival in patients with gastric adenocarcinoma*, *Annals of Oncology* 2010, 21: 152-160
 54. Krajowy Rejestr Nowotworów, <http://onkologia.org.pl/> (data dostępu: 12.11.2015 r.)
 55. Kruschke J.K., *Doing Bayesian Data Analysis; A Tutorial Introduction with R and BUGS*, 2010
 56. Kruszyna T., Szawłowski A. (tłum.), *Japońska klasyfikacja raka żołądka*, <http://www.mp.pl/artykuly/11738> (data dostępu: 07.12.2015 r.)
 57. Ladeiras-Lopes R., Pereira A. K., Nogueira A. i in., *Smoking and gastric cancer: systematic review and meta-analysis of cohort studies*, *Cancer Causes Control* 2008, 19: 689-701
 58. Layke J. C., Lopez P. P., *Gastric Cancer: Diagnosis and Treatment Options*, *American Academy of Family Physicians* 2004, 69 (5): 1133-1140
 59. Leake P.-A., Cardoso R., Seevaratnam R. i in., *A systematic review of the accuracy and indications for diagnostic laparoscopy prior to curative-intent resection of gastric cancer*, *Gastric Cancer* 2012, 15 (suppl 1): S38-S47
 60. Lee J. H., Kim K. M., Cheong J.-H., Noh S. H., *Current Management and Future Strategies of Gastric Cancer*, *Yonsei Medical Journal* 2012, 53 (2): 248-257
-

-
61. Łanda K. (red.), *Pricing. Ceny leków refundowanych, negocjacje i podział ryzyka*, Wydawnictwo CEESTAHC, Kraków/Warszawa 2009, strony 244-258
 62. Marlicz K., *Rak żołądka*, <http://gastrologia.mp.pl/choroby/zoladek/show.html?id=50796> (data dostępu: 16.11.2015 r.)
 63. Ministerstwo Zdrowia, Wojskowy Instytut Medyczny, Narodowe Centrum Krwi, *Wytyczne w zakresie leczenia krwią i jej składnikami oraz produktami krwiopochodnymi w podmiotach leczniczych*, http://wim.mil.pl/images/stories/Wydawnictwa/Wytyczne_internet_aktywny_spis_treci.pdf (data dostępu: 17.11.2015 r.)
 64. National Institutes of Health National Cancer Institute, *Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 4.0* Published: May 28, 2009 (v4.03: June 14, 2010) http://evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE/CTCAE_4.03_2010-06-14_QuickReference_8.5x11.pdf (data dostępu: 02.12.2015 r.)
 65. National Institutes of Health National Cancer Institute, *Common Terminology Criteria for Adverse Events v3.0 (CTCAE)* Publish Date: August 9, 2006 http://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/docs/ctcae3.pdf (data dostępu: 02.12.2015 r.)
 66. NCT01170663, *A Study of Paclitaxel With or Without Ramucirumab (IMC-1211B) in Metastatic Gastric Adenocarcinoma (RAINBOW)*, <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01170663> (data dostępu: 02.12.2015 r.)
 67. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 28 października 2015 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 listopada 2015 r.
 68. Oemar M., Janssen B., *EQ-5D-5L User Guide, Basic information on how to use the EQ-5D-5L instrument, version 2.0*, October 2013
 69. Okines A. F. C., Ashley S. E., Cunningham D. i in., *Epirubicin, Oxaliplatin, and Capecitabine With or Without Panitumumab for Advanced Esophagogastric Cancer: Dose-Finding Study for the Prospective Multicenter, Randomized, Phase II/III REAL-3 Trial*, *J Clin Oncol* 2010, 28: 3945-3950
 70. Parmar MK, Torri V, Stewart L., *Extracting summary statistics to perform meta-analyses of the published literature for survival endpoints*, *Stat Med* 1998, 17 (24): 2815-34
-

-
71. Pazdur R., *Endpoints for assessing drug activity in clinical trials*, The Oncologist 2008, 13: 19-21
72. Piacentini P., Durante E., Trolese A. i in., *Weekly Taxotere and cisplatin with continuous-infusion 5-fluoruracil for the treatment of advanced gastric and esophageal cancer: a prospective, observational, single-institution experience*, Gastric Cancer 2012, 15:106–110
73. Polskie Towarzystwo Żywienia Pozajelitowego, Dojelitowego i Metabolizmu, *Żywienie pozajelitowe*, <http://www.polspen.pl/dla-pacjent%C3%B3w/zywienie-pozajelitowe> (data dostępu: 22.11.2015 r.)
74. Posner M. C., Vokes E. E., Weichselbaum R. R. (red.), *Cancer of the Upper Gastrointestinal Tract*, PMPH-USA 2002, , 85-122
75. Potemski P., Polkowski W. (red.), *Nowotwory układu pokarmowego*, 2013 (zaktualizowane 2 grudnia 2015 r.) http://www.onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/PTOK_2013_Nowotwory_ukladu_pokarmowe_go_2014.pdf (data dostępu: 03.12.2015 r.)
76. PRISMA <http://www.prisma-statement.org/documents/PRISMA%202009%20flow%20diagram.pdf> (data dostępu 05.11.2015)
77. Retana A., Silverstein T., Wassef W., *An update in endoscopic management of gastric cancer*, Current Opinion in Gastroenterology 2011, 27: 576-582
78. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu
79. Saad E. D., Research D., Paulo S. i in., *Overall Survival: Patient Outcome, Therapeutic Objective, Clinical Trial End Point, or Public Health Measure?*, Journal of Clinical Oncology 2012, 30(15): 1750-1754
80. Schildberg C. W., Weidinger T., Hohenberger W. i in., *Metastatic Adenocarcinomas of the Stomach or Esophagogastric Junction (UICC Stage IV) Are Not Always a Palliative Situation: A Retrospective Analysis*, World J Surg 2014, 38: 419–425
-

-
81. Schønnemann K. R., Jensen H. A., Yilmaz M. i in., *Phase II study of short-time oxaliplatin, capecitabine and epirubicin (EXE) as first-line therapy in patients with non-resectable gastric cancer*, British Journal of Cancer 2008; 99: 858 – 861
 82. Sobin L. H., Gospodarowicz M. K., Wittekind Ch. (red.), Piekarski J. (red. wyd. polskiego), *TNM Klasyfikacja nowotworów złośliwych*, Via Medica 2010, Gdańsk, Wydanie I polskie
 83. Stein H. J., Feith M., Siewert J. R., *Cancer of the esophagogastric junction*, Surgical Oncology 2000, 9: 35-41
 84. Turkeli M., Aldemir M. N., Cayir K. i in., *Efficacy and Tolerability of Weekly Docetaxel, Cisplatin, and 5-Fluorouracil for Locally Advanced or Metastatic Gastric Cancer Patients with ECOG Performance Scores of 1 and 2*, Asian Pac J Cancer Prev 2015, 16 (3): 985-989
 85. University of Pennsylvania Health System, *Karnofsky Performance Status Scale Definitions Rating (%) Criteria*, Oxford Textbook of Palliative Medicine, Oxford University Press 1993, 109, http://www.pennmedicine.org/homecare/hcp/elig_worksheets/Karnofsky-Performance-Status.pdf (data dostępu: 09.12.2015 r.)
 86. *Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych*, Dz.U. 2011 Nr 122 Poz. 696
 87. Waddell T., Chau I., Cunningham D. i in., *Epirubicin, oxaliplatin, and capecitabine with or without panitumumab for patients with previously untreated advanced oesophagogastric cancer (REAL3): a randomised, open-label phase 3 trial*, Lancet Oncol 2013 May, 14 (6): 481-8
 88. Wang J., Xu R., Li J. i in., *Randomized multicenter phase III study of a modified docetaxel and cisplatin plus fluorouracil regimen compared with cisplatin and fluorouracil as first-line therapy for advanced or locally recurrent gastric cancer*, Gastric Cancer 2015, Jan 21
 89. Wells G.A., Sultan S.A., Chen L. i in., *Indirect Evidence: Indirect Treatment Comparisons In Meta-Analysis*, Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, Ottawa 2009
 90. Welnicka-Jaśkiewicz M., *Rak żołądka, nieoperacyjne metody leczenia*, Gastroenterologia Kliniczna 2011; 3 (1): 36-45
-

91. World Health Organization, *Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych ICD-10*, Wydanie 2008, Tom 1, Rewizja 10
92. Wysocka J., Kruszyna T., Wysocki W., *Rak żołądka. Klasyfikacja TNM*, 2010, <http://www.mp.pl/onkologia/klasyfikacja-tnm/show.html?id=54750> (data dostępu: 16.11.2015 r.)
93. Wysocka J., Kuźdżał J., Wysocki W., *Rak przełyku i połączenia przełykowo-żołądkowego. Klasyfikacja TNM*, 2010, <http://www.mp.pl/onkologia/klasyfikacja-tnm/show.html?id=54749> (data dostępu: 16.11.2015 r.)
94. Xiang X. J., Qiu F., Xiong J. P. i in., *A Phase II Trial of Epirubicin, Oxaliplatin, and Capecitabine (EOX) as First-Line Chemotherapy in Advanced Gastric Cancer: A Chinese Single-Center Experience*, *Chemotherapy* 2010; 56:171–177
95. Zarządzenie Prezesa NFZ 85/2014/DGL z dnia 16 grudnia 2014 r. w sprawie warunków realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie terapeutyczne programy zdrowotne - program leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej
96. Zarządzenie Prezesa NFZ 89/2013/DSOZ z dnia 19 grudnia 2013 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju: leczenie szpitalne

Wytyczne i rekomendacje:

97. Agencja Oceny Technologii Medycznych, *Komunikat – 4 posiedzenie Rady Przejrzystości*, <http://www.aotm.gov.pl/www/index.php?id=940> (data dostępu: 19.11.2015 r.)
98. AHS 2013; Alberta Health Services, *Gastric Cancer*, <http://www.albertahealthservices.ca/hp/if-hp-cancer-guide-gi008-gastric.pdf> (data dostępu: 10.12.2015 r.)
99. ESMO-ESSO-ESTRO 2014; Waddell T., Verheij M., Allum W. i in., *Gastric cancer: ESMO-ESSO-ESTRO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up*, *Radiotherapy and Oncology* 2014, 110: 189-194
100. ESMO 2013; Stahl M., Mariette C., Haustermans K. i in., *Oesophageal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up*, *Annals of Oncology* 2013, 24 (suppl 6): 51-56
101. Haute Autorité de Santé, *Commission de la Transparence Avis 17 juin 2015, Cyramza® 10 mg/ml, solution à diluer pour perfusion*, <http://www.has->

sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-

[14134 CYRAMZA PIC INS Avis3 CT14134.pdf](http://sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-14134_CYRAMZA_PIC_INS_Avis3_CT14134.pdf) (data dostępu: 03.11.2015)

102. ICMR 2014; Indian Council of Medical Research, *Consensus Document for Management of Gastric Cancer*, 2014, <http://www.icmr.nic.in/guide/cancer/Gastric/Gastric%20Cancer%20Final%20pdf%20for%20farrow.pdf> (data dostępu: 16.11.2015 r.)

103. JGC 2014; Lee J. H., Kim J. G., Jung H.-K. i in., *Clinical Practice Guidelines for Gastric Cancer in Korea: An Evidence-Based Approach*, *J Gastric Cancer* 2014, 14 (2): 87-104

104. National Institute for Health and Care Excellence, *Appraisal consultation document: Ramucirumab for treating advanced gastric cancer or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma previously treated with chemotherapy*, <https://www.nice.org.uk/guidance/gid-tag500/resources/gastric-cancer-metastatic-ramucirumab-after-chemotherapy-id741-appraisal-consultation-document2> (data dostępu: 03.11.2015)

105. NCCN 2015; National Comprehensive Cancer Network, *NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®): Gastric Cancer, version 3.2015*, http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/gastric.pdf (data dostępu: 16.11.2015 r.)

106. NCCN 2015; National Comprehensive Cancer Network, *NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®): Esophageal and Esophagogastric Junction Cancers, version 3.2015*, http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/esophageal.pdf (data dostępu: 16.11.2015 r.)

107. SCA 2014; Saskatchewan Cancer Agency, *Provincial Esophageal Cancer and Gastro-esophageal Junction Cancer Treatment Guidelines*, 2014, <http://www.saskcancer.ca/Esophageal%20Guidelines> (data dostępu: 16.11.2015 r.)

108. SCA 2014; Saskatchewan Cancer Agency, *Provincial Gastric and Gastro-Esophageal Junction Cancer Treatment Guidelines*, 2014, <http://www.saskcancer.ca/Gastric%20and%20GE%20CPGs%2006-2014> (data dostępu: 16.11.2015 r.)

109. Stelmach A., Potemski P. (red.), *Nowotwory układu moczowo-płciowego*, 2013, http://www.onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/PTOK_2013_07_Nowotwory%20ukladu%20moczowo-plciowego.pdf (data dostępu: 16.11.2015 r.)
110. The pan-Canadian Oncology Drug Review Expert Review Committee (pERC), *Final recommendation: ramucirumab (Cyramza®)*, https://www.cadth.ca/sites/default/files/pcodr/pcodr_ramucirumab_cyramza_gc_fn_rec.pdf (data dostępu: 03.11.2015)
111. UHN 2015; Knox J., McNamara M., *Princes Margaret Cancer Centre Clinical Practice Guidelines, Gastrointestinal, Esophageal Cancer*, 2015, http://www.uhn.ca/PrincessMargaret/Health_Professionals/Programs_Departments/Gastrointestinal_GI/Documents/CPG_GI_Esophageal.pdf (data dostępu: 03.11.2015 r.)
112. UHN 2015, Knox J., McNamara M., *Princes Margaret Cancer Centre Clinical Practice Guidelines, Gastrointestinal, Gastric Cancer*, 2015, http://www.uhn.ca/PrincessMargaret/Health_Professionals/Programs_Departments/Gastrointestinal_GI/Documents/CPG_GI_Gastric.pdf (data dostępu: 03.11.2015 r.)

Badania włączone do analizy:

113. Abdel-Rahman O., ElHalawani H., *Risk of oral and gastrointestinal mucosal injury in patients with solid tumors treated with ramucirumab: a systematic review and meta-analysis*, Expert Opinion on Drug Safety 2015; 14 (10): pp 1495-1506
114. *Charakterystyka Produktu Leczniczego Cyramza®*, http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002829/WC500180724.pdf (data dostępu: 04.11.2015 r.)
115. EUnetHTA, Pilot rapid assessment of pharmaceuticals using the HTA Core Model® for Rapid Relative Effectiveness Assessment, *Ramucirumab in combination with paclitaxel as second-line treatment for adult patients with advanced gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma*, Version 1.4, March 2015
116. FDA; CYRAMZA (ramucirumab) injection, for intravenous use Initial U.S.; http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2014/125477s007lbl.pdf (data dostępu 13.11.2015 r.)
117. Ford H. E. R., Marshall A., Bridgewater J. A., i in., *Docetaxel versus active symptom control for refractory oesophagogastric adenocarcinoma (COUGAR-02): An open-label, phase 3 randomised controlled trial*, The Lancet Oncology 2014, 15 (1): 78-86

-
118. Fuchs C. S., Tomasek J., Yong C. J. i in., *Ramucirumab monotherapy for previously treated advanced gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (REGARD): An international, randomised, multicentre, placebo-controlled, phase 3 trial*, *The Lancet* 2014, 383 (9911): 31-39
119. Higuchi K., Tanabe S., Shimada K. i in., *Biweekly irinotecan plus cisplatin versus irinotecan alone as second-line treatment for advanced gastric cancer: A randomised phase III trial (TCOG GI-0801/BIRIP trial)*, *European Journal of Cancer* 2014, 50 (8): 1437-1445
120. Hironaka S., Ueda S., Yasui H. i in., *Randomized, open-label, phase III study comparing irinotecan with paclitaxel in patients with advanced gastric cancer without severe peritoneal metastasis after failure of prior combination chemotherapy using fluoropyrimidine plus platinum: WJOG 4007 trial*, *Journal of Clinical Oncology* 2013, 31 (35): 4438-4444
121. Muro K., Bodoky G., Cesas A. i in., *RAINBOW: A global, phase 3, double-blind study of ramucirumab (RAM) plus paclitaxel (PTX) versus placebo (PL) plus PTX in the treatment of advanced gastric and gastroesophageal junction (GEJ) adenocarcinoma following disease progression on first-line platinum- and fluoropyrimidine-containing combination therapy - An age-group analysis*, *Journal of Clinical Oncology*. Conference: 2015 Gastrointestinal Cancers Symposium San Francisco, CA United States. Conference Start: 20150115 Conference End: 20150117. Conference Publication: (var.pagings). 33 (3 SUPPL. 1), 2015. Date of Publication: 20 Jan 2015
122. Nishikawa K., Fujitani K., Inagaki H. i in., *Randomised phase III trial of second-line irinotecan plus cisplatin versus irinotecan alone in patients with advanced gastric cancer refractory to S-1 monotherapy: TRICS trial*, *European Journal of Cancer* 2015, 51 (7): 808-816
123. Roy A. C., Park S. R., Cunningham D. i in., *A randomized phase II study of PEP02 (MM-398), irinotecan or docetaxel as a second-line therapy in patients with locally advanced or metastatic gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma*, *Annals of Oncology* 2013, 24 (6): 1567-1573
124. Sym S. J., Hong J., Park J. i in., *A randomized phase II study of biweekly irinotecan monotherapy or a combination of irinotecan plus 5-fluorouracil/leucovorin (mFOLFIRI) in patients with metastatic gastric adenocarcinoma refractory to or progressive after first-line chemotherapy*, *Cancer Chemotherapy and Pharmacology* 2013, 71 (2): 481-488
-

125. Taberero J., Ohtsu A., Muro K. i in., *Exposure-response (E-R) relationship of ramucirumab (RAM) from two global, randomized, double-blind, phase 3 studies of patients (Pts) with advanced second-line gastric cancer*, Journal of Clinical Oncology. Conference: 2015 Gastrointestinal Cancers Symposium San Francisco, CA United States. Conference Start: 20150115 Conference End: 20150117. Conference Publication: (var.pagings). 33 (3 SUPPL. 1), 2015. Date of Publication: 20 Jan 2015
126. Thuss-Patience P. C., Kretschmar A., Bichev D. i in., *Survival advantage for irinotecan versus best supportive care as second-line chemotherapy in gastric cancer - a randomised phase III study of the Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie (AIO)*, Eur J Cancer 2011, 47 (15): 2306-14
127. Wang J., Wang Z., Zhao Y., *Incidence and Risk of Hypertension with Ramucirumab in Cancer Patients: a Meta-Analysis of Published Studies*, Clinical Drug Investigation 2015; 35 (4): pp 221-228
128. Wilke H., Muro K., Van Cutsem E. i in., *Ramucirumab plus paclitaxel versus placebo plus paclitaxel in patients with previously treated advanced gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (RAINBOW): A double-blind, randomised phase 3 trial*, The Lancet Oncology 2014, 15 (11): 1224-1235
129. Wilke H., Van Cutsem E., Oh S. C. i in., *RAINBOW: A global, phase III, randomized, double-blind study of ramucirumab plus paclitaxel versus placebo plus paclitaxel in the treatment of metastatic gastroesophageal junction (GEJ) and gastric adenocarcinoma following disease progression on first-line platinum- and fluoropyrimidine-containing combination therapy rainbow IMCL CP12-0922 (I4T-IE-JVBE)*, 2014 ASCO Annual Meeting, J Clin Oncol 32, 2014 (suppl 3; abstr LBA7)
130. Wilke H., Van Cutsem E., Oh S. C. i in., *RAINBOW: A global, phase 3, randomized, double-blind study of ramucirumab plus paclitaxel versus placebo plus paclitaxel in the treatment of metastatic gastric adenocarcinoma following disease progression on first-line platinum- and fluoropyrimidine-containing combination therapy: Results of a multiple Cox regression analysis adjusting for prognostic factors*, 2014 ASCO Annual Meeting, J Clin Oncol 32:5s, 2014 (suppl; abstr 4076)

Badania wykluczone na podstawie pełnych tekstów:

I etap

-
131. Bilici A., *Treatment options in patients with metastatic gastric cancer: Current status and future perspectives*, World Journal of Gastroenterology 2014, 20 (14): 3905-3915
132. Mohamed A., El-Rayes B., Khuri F., Saba N. F., *Targeted therapies in metastatic esophageal cancer: Advances over the past decade*, Critical Reviews in Oncology/Hematology 2014. 91 (2): 186-196
133. NIHR HSC, *Ramucirumab in combination with paclitaxel for advanced gastric cancer and gastro-oesophageal junction adenocarcinoma after prior chemotherapy*, <http://www.hsc.nihr.ac.uk/topics/ramucirumab-in-combination-with-paclitaxel-for-adv/> (data dostępu: 02.12.2015 r.)
134. Sudo K., Yamada Y., *Advancing pharmacological treatment options for advanced gastric cancer*, Expert Opinion on Pharmacotherapy 2015; 16 (15): pp 2293-2305

II etap

135. Ajani J., Rodriguez W., Bodoky G., I in., *Multicenter phase III comparison of cisplatin/S-1 with cisplatin/infusional fluorouracil in advanced gastric or gastroesophageal adenocarcinoma study: the FLAGS trial*, Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology 2010, 28: 1547-53
136. Ajani J., Moiseyenko V., Tjulandin S., I in., *Quality of life with docetaxel plus cisplatin and fluorouracil compared with cisplatin and fluorouracil from a phase III trial for advanced gastric or gastroesophageal adenocarcinoma: The V-325 study group*, Journal of Clinical Oncology 2007, 25 (22): 3210-3216
137. Ajani J., Moiseyenko V., Tjulandin S., I in., *Clinical benefit with docetaxel plus fluorouracil and cisplatin compared with cisplatin and fluorouracil in a phase III trial of advanced gastric or gastroesophageal cancer adenocarcinoma: The V-325 study group*, Journal of Clinical Oncology 2007, 25 (22): 3205-3209
138. Akazawa S., Ota K., Kurihara M., I in., *A cooperative late phase II trial of l-leucovorin and 5-fluorouracil in advanced gastric carcinoma*, Journal of Japan Society for Cancer Therapy 1995, 30 (3): 569-583
139. Al-Batran S.-E., Pauligk C., Homann N. i in., *The feasibility of triple-drug chemotherapy combination in older adult patients with oesophagogastric cancer: A randomised trial of the Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie (FLOT65 +)*, European Journal of Cancer 2013, 49 (4): 835-842
-

-
140. Al-Batran S., Atmaca A., Hegewisch-Becker S., I in., *Phase II trial of biweekly infusional fluorouracil, folinic acid, and oxaliplatin in patients with advanced gastric cancer*, J Clin Oncol 2004, 22: 658-663
141. Anonim, *A comparative clinical assessment of combination chemotherapy in the management of advanced gastric carcinoma: The Gastrointestinal Tumor study Group*, Cancer 1982, 49: 1362-6
142. Bauer K., Porzsolt F., Henne-Bruns D., *Ramucirumab extends gastric cancer survival*, Cancer Discovery 2014, 4 (4): pp OF3
143. Cascinu S., Graziano F., Barni S. I in., *A phase II study of sequential chemotherapy with docetaxel after the weekly PELF regimen in advanced gastric cancer. A report from the Italian group for the study of digestive tract cancer*, British Journal of Cancer 2001, 84: 470-4
144. Doi T., Muro K., Boku N., I in. *Multicenter phase II study of everolimus in patients with previously treated metastatic gastric cancer*, Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology 2010, 28 (11): 1904-1910
145. Dong L., Li J., Lou X.-P. i in., *Comparison of short-term efficacy and safety of TIROX and DCF regimens for advanced gastric cancer*, Journal of International Medical Research 2014, 42 (3): pp 737-743
146. Gubanski M., Glimelius B., Lind P. A., *Quality of life in patients with advanced gastric cancer sequentially treated with docetaxel and irinotecan with 5-fluorouracil and folinic acid (leucovin)*, Medical Oncology 2014, 31(4): 906
147. Guimbaud R., Louvet C., Ries P. i in., *Prospective, randomized, multicenter, phase III study of fluorouracil, leucovorin, and irinotecan versus epirubicin, cisplatin, and capecitabine in advanced gastric adenocarcinoma: a French intergroup (Federation Francophone de Cancerologie Digestive, Federation Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer, and Groupe Cooperateur Multidisciplinaire en Oncologie) study*, Journal of Clinical Oncology 2014, 32 (31): 3520-6
148. Huang O., Lu X., Xu X., Shi Y., *Fibrin-sealant-delivered cisplatin chemotherapy versus cisplatin hyperthermic intraperitoneal perfusion chemotherapy for locally advanced gastric cancer without peritoneal metastases: a randomized phase-II clinical trial with a 40-month follow-up*, Cell Biochemistry & Biophysics 2015, 71 (2): 1171-80
149. Ilhan-Mutlu A., Preusser M., Schoppmann S. F. i in., *Comparison between DCF (docetaxel, cisplatin and 5-fluorouracil) and modified EOX (epirubicin, oxaliplatin and*
-

-
- capecitabine) as palliative first-line chemotherapy for adenocarcinoma of the upper gastrointestinal tract*, Anticancer Research 2013, 33 (8): pp 3455-3460
150. Jeong J., Jeung H., Rha S. I in. *Phase II study of combination chemotherapy of 5-fluorouracil, low-dose leucovorin, and oxaliplatin (FLOX regimen) in pretreated advanced gastric cancer*, Annals of Oncology 2008, 19 (6): 1135-1140
151. Jin H., Tang Y., *Clinical outcomes of patients with advanced gastric cancer receiving chemotherapy with docetaxel in combination with S-1 or 5-fluorouracil*, Tumor 2013, 33 (7): pp 640-644
152. Jin H., Jong G., Sang K., I in., *Biweekly irinotecan and cisplatin as second-line chemotherapy in pretreated patients with advanced gastric cancer: A multicenter phase II study*, Journal of Korean Medical Science 2005, 20 (6): 966-970
153. Kang J. H., Lee S., Lim D., i in., *Salvage chemotherapy for pretreated gastric cancer: a randomized phase III trial comparing chemotherapy plus best supportive care with best supportive care alone*, J Clin Oncol. 2012 May 1; 30 (13): 1513-8
154. Kim H., Park J., Bang S., I in., *A phase II study of docetaxel and cisplatin in patients with gastric cancer recurring after or progressing during 5-FU/platinum treatment*, Japanese journal of clinical oncology 2005, 35 (12): 727-732
155. Kim D., Kim J., Lee S., I in., *Phase II study of oxaliplatin, 5-fluorouracil and leucovorin in previously platinum-treated patients with advanced gastric cancer*, Annals of Oncology 2003, 14: 383-7
156. Kocakova I., Spelda S., Kocak I., I in., *Irinotecan/cisplatin in the second line chemotherapy of metastatic gastric and gastroesophageal junction adenocarcinoma – Pilot study*, Klinicka Onkologie 2003, 16 (4): 187-192
157. Koizumi W., Morita S., Sakata Y., *A randomized Phase III trial of weekly or 3-weekly doses of nab-paclitaxel versus weekly doses of Cremophor-based paclitaxel in patients with previously treated advanced gastric cancer (ABSOLUTE Trial)*, Japanese Journal of Clinical Oncology 2015, 45 (3): pp 303-306, Article Number: hyu205
158. Koizumi W., Yamaguchi K., Hosaka H. i in., *Randomised phase II study of S-1/cisplatin plus TSU-68 vs S-1/cisplatin in patients with advanced gastric cancer*, British Journal of Cancer 2013, 109 (8): pp 2079-2086
159. Koizumi W., Akiya T., Sato A., I in., *Second-line chemotherapy with biweekly paclitaxel after failure of fluoropyrimidine-based treatment in patients with advanced or recurrent gastric cancer: A report from the gastrointestinal oncology group of the Tokyo cooperative oncology group*, Japanese journal of clinical oncology 2009, 39 (11): 713-719
-

-
160. Kripp M., Al-Batran S.-E., Rosowski J. i in., *Quality of life of older adult patients receiving docetaxel-based chemotherapy triplets for esophagogastric adenocarcinoma: A randomized study of the Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie (AIO)*, Gastric Cancer 2014, 17 (1): pp 181-187
161. Kunisaki C., Imada T., Yamada R., I in., *Phase II study of docetaxel plus cisplatin as a second-line combined therapy in patients with advanced gastric carcinoma*, Anticancer research 2005, 25: 2973-7
162. Leary A., Assersohn L., Cunningham D., i in., *A phase II trial evaluating capecitabine and irinotecan as second line treatment in patients with oesophago-gastric cancer who have progressed on, or within 3 months of platinum-based chemotherapy*, Cancer chemotherapy and pharmacology 2009, 64: 455-62
163. Leitner H., *Für Sie gelesen: Ramucirumab plus Paclitaxel versus Placebo plus Paclitaxel in Patients with Previously Treated Advanced Gastric or Gastro-Oesophageal Junction Adenocarcinoma (RAINBOW): A Double-Blind, Randomised Phase 3 Trial*, Tumorboard 2015; 4 (1): 18-19
164. Li J., Qin S., Xu J. i in., *Apatinib for chemotherapy-refractory advanced metastatic gastric cancer: results from a randomized, placebo-controlled, parallel-arm, phase II trial*, Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology 2013, 31 (26): pp 3219-3225
165. Ma Q., Qu Y., Tang Y., *Clinical outcomes of advanced gastric cancer patients treated with chemotherapy of paclitaxel liposome combined with S-1 or oxaliplatin*, Chinese Journal of Clinical Oncology 2014, 41 (3): pp 200-203
166. Maruta F., Ishizone S., Hiraguri M., I in., *A clinical study of docetaxel with or without 5'DFUR as a second-line chemotherapy for advanced gastric cancer*, Medical oncology (Northwood, London, England) 2007, 24: 71-5
167. Ohtsu A., Ajani J.A., Bai Y.-X. i in., *Everolimus for previously treated advanced gastric cancer: Results of the randomized, double-blind, phase III GRANITE-1 study*, Journal of Clinical Oncology 2013, 31 (31): pp 3935-3943
168. Park S., Kang W., Lee H., I in., *Docetaxel plus cisplatin as second-line therapy in metastatic or recurrent advanced gastric cancer progressing on 5-fluorouracil-based regimen*, American journal of clinical oncology 2004, 27: 477-80
169. Richards D., Kocs D. M., Spira A. I. i in., *Results of docetaxel plus oxaliplatin (DOCOX) + /- cetuximab in patients with metastatic gastric and/or gastroesophageal junction*
-

-
- adenocarcinoma: Results of a randomised Phase 2 study*, *European Journal of Cancer* 2013, 49 (13): pp 2823-2831
170. Satoh T., Bang Y.-J., Gotovkin E. A. i in., *Quality of life in the trastuzumab for gastric cancer trial*, *Oncologist* 2014, 19 (7): pp 712-719
171. Satoh T., Doi T., Ohtsu A. i in., *Lapatinib plus paclitaxel versus paclitaxel alone in the second-line treatment of HER2-amplified advanced gastric cancer in Asian populations: TyTAN - A randomized, phase III study*, *Journal of Clinical Oncology* 2014, 32 (19): pp 2039-2049
172. Satoh T., Lee K. H., Rha S. Y., i in., *Randomized phase II trial of nimotuzumab plus irinotecan versus irinotecan alone as second-line therapy for patients with advanced gastric cancer*, <http://link.springer.com/article/10.1007%2Fs10120-014-0420-9> (data dostępu: 02.12.2015)
173. Sendur M., Ozdemir N., Ozatli T. i in., *Comparison the efficacy of second-line modified EOX (epirubicin, oxaliplatin, and capecitabine) and irinotecan, 5-fluorouracil, and leucovorin (FOLFIRI) regimens in metastatic gastric cancer patients that progressed on first-line modified docetaxel and cisplatin plus fluorouracil (DCF) regimen*, *Medical Oncology* 2014, 31 (9): 153
174. Shen L., Li J., Xu J. i in., *Bevacizumab plus capecitabine and cisplatin in Chinese patients with inoperable locally advanced or metastatic gastric or gastroesophageal junction cancer: randomized, double-blind, phase III study (AVATAR study)*, *Gastric Cancer* 2014, 18 (1): pp 168-176
175. Shirao K., Boku N., Yamada Y. i in., *Randomized phase III study of 5-fluorouracil continuous infusion vs. sequential methotrexate and 5-fluorouracil therapy in far advanced gastric cancer with peritoneal metastasis (jcog0106)*, *Japanese Journal of Clinical Oncology* 2013, 43 (10): pp 972-980
176. Shitara K., Yuki S., Tahahari D. i in., *Randomised phase II study comparing dose-escalated weekly paclitaxel vs standard-dose weekly paclitaxel for patients with previously treated advanced gastric cancer*, *British Journal of Cancer* 2014, 110 (2): pp 271-277
177. Shitara K., Oze I., Mizota A., I in., *Randomized phase II study comparing dose escalated weekly paclitaxel vs. standard dose weekly paclitaxel for patients with previously treated advanced gastric cancer*, *Japanese journal of clinical oncology* 2011, 41: 287-90
-

-
178. Sulkes A., Smyth J., Sessa C., I in., *Docetaxel (Taxotere) in advanced gastric cancer: results of a phase II clinical trial*. EORTC Early Clinical Trials Group, British Journal of Cancer 1994, 70: 380-3
179. Sym S., Chang H., Kang H., I in., *A phase II study of irinotecan and docetaxel combination chemotherapy for patients with previously treated metastatic or recurrent advanced gastric cancer*, Cancer chemotherapy and pharmacology 2008, 63 (1): 1-8
180. Taguchi T., Sakata Y., Kanamaru R., I in., *[Late phase II clinical study of RP56976 (docetaxel) in patients with advanced/recurrent gastric cancer: a Japanese Cooperative Study Group trial (group A)]*, Gan to Kagaku Ryoho [Japanese Journal of Cancer & Chemotherapy] 1998, 25: 1915-24
181. Takahari D., Boku N., Mizusawa J. i in., *Determination of prognostic factors in Japanese patients with advanced gastric cancer using the data from a randomized controlled trial*, Japan clinical oncology group 9912, The oncologist 2014, 19 (4): pp 358-366
182. Tatebe S., Tsujitani S., Nakamura S. i in., *Feasibility study of alternate-day S-1 as adjuvant chemotherapy for gastric cancer: a randomized controlled trial*, Gastric cancer: official journal of the International Gastric Cancer Association and the Japanese Gastric Cancer Association 2014, 17 (3): pp 508-513
183. Thomaidis T., Maderer A., Al-Batran S. i in., *VEGFR-3 and CXCR4 as predictive markers for treatment with fluorouracil, leucovorin plus either oxaliplatin or cisplatin in patients with advanced esophagogastric cancer: A comparative study of the Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie (AIO)*, BMC Cancer 2014, 14 (1), Article Number: 476
184. Tsuburaya A., Yoshida K., Kobayashi M. i in., *Sequential paclitaxel followed by tegafur and uracil (UFT) or S-1 versus UFT or S-1 monotherapy as adjuvant chemotherapy for T4a/b gastric cancer (SAMIT): A phase 3 factorial randomised controlled trial*, The Lancet Oncology 2014, 15 (8): pp 886-893
185. Van Cutsem E., Boni C., Tabernero J. i in., *Docetaxel plus oxaliplatin with or without fluorouracil or capecitabine in metastatic or locally recurrent gastric cancer: A randomized phase II study*, Annals of Oncology 2015, 26 (1): pp 149-156
186. Xu R., Ma N., Wang F. i in., *Results of a randomized and controlled clinical trial evaluating the efficacy and safety of combination therapy with Endostar and S-1 combined with oxaliplatin in advanced gastric cancer*, OncoTargets and Therapy 2013, 6: pp 925-929
-

-
187. Yamatsuji T., Fujiwara Y., Matsumoto H. i in., *Feasibility of oral administration of S-1 as adjuvant chemotherapy in gastric cancer: 4-week S-1 administration followed by 2-week rest vs. 2-week administration followed by 1-week rest*, *Molecular and Clinical Oncology* 2015, 3 (3): pp 527-532
188. Yang L., Yang Y., Qin Q. i in., *Evaluation of the optimal dosage of S-1 in adjuvant SOX chemotherapy for gastric cancer*, *Oncology Letters* 2015, 9 (3): pp 1451-1457
189. Yi J., Lee J., Lee J., i in., *Randomised phase II trial of docetaxel and sunitinib in patients with metastatic gastric cancer who were previously treated with fluoropyrimidine and platinum*, *Br J Cancer* 2012, 106 (9): 1469-74
-