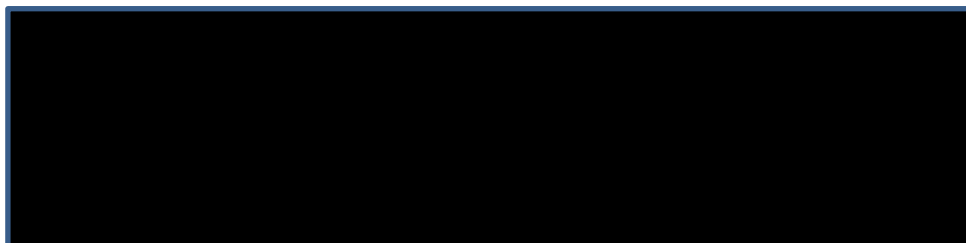
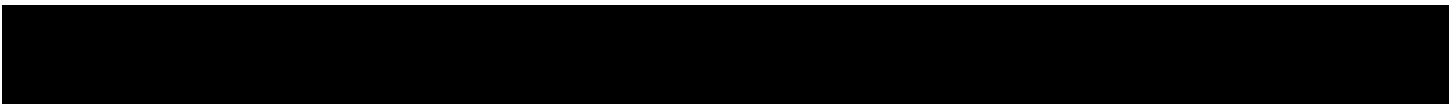


# **Tegafur/gimeracyl/oteracyl (Teysuno®) w zaawansowanym raku żołądka**

**Analiza kliniczna**



Warszawa

Luty 2012



[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

**Recenzja:**

Opracowanie nierecenzowane

**Zleceniodawca raportu/finansowanie projektu:**

Nordic Pharma

Tel. kom. +48 519 139 340

E-mail: [biuro@nordicpharma.pl](mailto:biuro@nordicpharma.pl)

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]



## **SPIS TREŚCI**

<b>SPIS TREŚCI</b> .....	<b>5</b>
<b>SKRÓTY I AKRONIMY</b> .....	<b>9</b>
<b>STRESZCZENIE</b> .....	<b>11</b>
<b>1 ANALIZA PROBLEMU DECYZYJNEGO</b> .....	<b>16</b>
<b>2 CEL ANALIZY</b> .....	<b>17</b>
<b>3 METODYKA</b> .....	<b>18</b>
3.1 Strategia wyszukiwania badań.....	18
3.2 Kryteria kwalifikacji badań.....	19
3.3 Kryteria wykluczenia badań.....	20
3.4 Strategia ekstrakcji danych.....	20
3.5 Metody oceny wiarygodności i użyteczności badań.....	21
3.6 Metody syntezy danych .....	22
<b>4 WYNIKI</b> .....	<b>24</b>
4.1 Wyniki przeglądu badań wtórnych.....	24
4.1.1 Przeglądy systematyczne i metaanalizy.....	24
4.1.2 Wytyczne praktyki klinicznej.....	25
4.2 Wyniki przeglądu badań pierwotnych .....	28
4.2.1 Metodologia badań włączonych do przeglądu systematycznego .....	30
4.2.2 Badania wykluczone z przeglądu systematycznego.....	32
4.2.3 Wiarygodność zakwalifikowanych badań.....	32
4.2.4 Opis populacji.....	35
4.2.5 Opis punktów końcowych .....	39
4.2.6 Skuteczność.....	40
4.2.6.1 Analiza skuteczności klinicznej S-1 w skojarzeniu z cisplatyną w porównaniu z fluorouracylem w skojarzeniu z cisplatyną.....	40
4.2.6.1.1 Przeżycie ogólne.....	40
4.2.6.1.2 Odpowiedź na leczenie i czas trwania odpowiedzi na leczenie .....	41
4.2.6.1.3 Czas trwania odpowiedzi na leczenie.....	41

4.2.6.1.4	Przeżycie wolne od progresji choroby.....	41
4.2.6.1.5	Czas do niepowodzenia terapii.....	42
4.2.6.2	Analiza skuteczności klinicznej S-1 w skojarzeniu z cisplatiną w porównaniu do kapecytabiny w skojarzeniu z cisplatiną.....	43
4.2.6.2.1	Przeżycie ogólne.....	43
4.2.6.2.2	Czas do progresji choroby.....	44
4.2.6.2.3	Obiektywna odpowiedź na leczenie.....	45
4.2.7	Bezpieczeństwo.....	45
4.2.7.1	Ciężkie zdarzenia niepożądane.....	46
4.2.7.2	Pacjenci wycofani z powodu toksyczności terapii.....	46
4.2.7.3	Zgony związane z toksycznością.....	47
4.2.7.4	Odmowa uczestnictwa w badaniu z powodu toksyczności.....	48
4.2.7.5	Działania niepożądane wszystkich stopni.....	48
4.2.7.5.1	Krew i układ chłonny.....	48
4.2.7.5.2	Układ pokarmowy.....	52
4.2.7.5.3	Układ nerwowy.....	55
4.2.7.5.4	Układ moczowy.....	56
4.2.7.5.5	Skóra i tkanki podskórne.....	57
4.2.7.5.6	Zaburzenia metabolizmu.....	58
4.2.7.5.7	Pozostałe zdarzenia niepożądane.....	59
4.2.7.6	Zdarzenia niepożądane o 3 oraz 4 stopniu nasilenia.....	61
4.2.7.6.1	Krew i układ chłonny.....	61
4.2.7.6.2	Układ pokarmowy.....	63
4.2.7.6.3	Układ nerwowy.....	66
4.2.7.6.4	Skóra i tkanki podskórne.....	67
4.2.7.6.5	Zaburzenia metabolizmu.....	68
4.2.7.6.6	Pozostałe zdarzenia niepożądane.....	69
4.2.7.7	Informacje z FDA i EMA.....	70
<b>5</b>	<b>OGRANICZENIA ANALIZY.....</b>	<b>71</b>
<b>6</b>	<b>DYSKUSJA.....</b>	<b>73</b>
6.1	Dostępne dane i zastosowane metody.....	73

6.2 Wyniki .....	73
6.3 Wyniki innych analiz .....	76
<b>7 WNIOSKI .....</b>	<b>81</b>
<b>8 ANEKS .....</b>	<b>82</b>
8.1 Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności Teysuno® w bazie MEDLINE (PubMed) na dzień 31.01.2012. ....	82
8.2 Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności Teysuno® w bazie EMBASE na dzień 31.01.2012. ....	84
8.3 Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności Teysuno® w bazie Cochrane na dzień 31.01.2012. ....	86
8.4 Ocena jakości badania klinicznego wg Jadad i wsp. ....	87
8.5 Ocena jakości badań obserwacyjnych za pomocą skali Newcastle-Ottawa Scale (NOS) .....	88
8.6 Formularz ekstrakcji danych z pierwotnych badań klinicznych (opracowanie własne autorów; forma elektroniczna zaimplementowana w arkuszu Microsoft Excel). 92	
8.7 Zestawienie odrzuconych badań pierwotnych wraz z powodem odrzucenia .....	95
8.8 Zestawienie odrzuconych badań wtórnych wraz z powodem odrzucenia .....	97
8.9 Badania kliniczne w toku dotyczące S-1 w skojarzeniu z cisplatyną w leczeniu zaawansowanego raka żołądka (opracowanie własne na podstawie baz danych: ClinicalTrials.gov oraz Controlled-Trials.com) .....	98
8.10 Zestawienie i krytyczna ocena badań klinicznych włączonych do analizy ....	101
8.11 Kryteria oceny według GRADE.....	103
<b>SPIS TABEL.....</b>	<b>105</b>
<b>SPIS RYCIN.....</b>	<b>108</b>
<b>PIŚMIENNICTWO.....</b>	<b>110</b>





## SKRÓTY I AKRONIMY

ACA	analiza dostępnych przypadków (ang. <i>available case analysis</i> )
AOTM	Agencja Oceny Technologii Medycznych
AUGIS	ang. <i>Association of Upper Gastrointestinal Surgeons of Great Britain and Ireland</i>
BASC	ang. <i>British Association of Surgical Oncology</i>
BSC	ang. <i>British Society of Gastroenterology</i>
CCO	ang. <i>Cancer Care Ontario</i>
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	przedział ufności (ang. <i>confidence interval</i> )
CR	całkowita odpowiedź (ang. <i>complete response</i> )
DOR	czas trwania odpowiedzi (ang. <i>duration of response</i> )
ECOG	skala sprawności wg <i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. <i>European Medicine Agency</i> )
ESMO	Europejskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (ang. <i>European Society of Medical Oncology</i> )
FAS	analiza wyników w populacji pacjentów, którzy otrzymali zaplanowaną interwencję (ang. <i>full analysis set</i> )
FDA	Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (ang. <i>Food and Drug Administration</i> )
FLAGS	akronim badania ang. <i>First-Line Advanced Gastric Cancer Study</i>
HR	współczynnik ryzyka (ang. <i>hazard ratio</i> )
INAHTA	Międzynarodowa Sieć Agencji Oceny Technologii Medycznych (ang. <i>International Network of Agencies for Health Technology Assessment</i> )
IQR	rozstęp kwartylny (ang. <i>interquartile range</i> )
ITT	typ analizy zgodnej z zaplanowanym leczeniem (ang. <i>intention-to-treat</i> )
n	liczba pacjentów, u których wystąpił punkt końcowy

---

N	liczba pacjentów w grupie
NCCN	ang. <i>The National Comprehensive Cancer Network</i>
NICE	ang. <i>National Institute for Health and Clinical Excellence</i>
NNT	liczba pacjentów wymagających leczenia aby uzyskać dodatkowy punkt końcowy (ang. <i>number needed to treat</i> )
NOS	kwestionariusz jakości badań obserwacyjnych wg <i>Newcastle-Ottawa Scale</i>
OR	iloraz szans (ang. <i>odds ratio</i> )
ORR	ogólna odpowiedź (ang. <i>overall response rate</i> )
p	współczynnik istotności statystycznej (ang. <i>p-value</i> )
PD	postępująca choroba (ang. <i>progressive disease</i> )
PFS	przeżycie wolne od progresji (ang. <i>progression-free survival</i> )
PP	wg protokołu (ang. <i>per-protocol</i> )
PR	częściowa odpowiedź (ang. <i>partial response</i> )
PUO	Polska Unia Onkologii
RCT	badanie z randomizacją i grupą kontrolną (ang. <i>randomized controlled trial</i> )
RD	różnica ryzyka (ang. <i>risk difference</i> )
RDI	względna intensywność dawki (RDI – ang. <i>relative dose intensity</i> )
RECIST	Kryteria Oceny Odpowiedzi w Guzach Litych (ang. <i>Response Evaluation Criteria in Solid Tumors</i> )
S-1	tegafur/gimeracyl/oteracyl
SD	stabilna choroba (ang. <i>stable disease</i> )
TTF	czas do niepowodzenia terapii (ang. <i>time to treatment failure</i> )
TTP	czas do progresji choroby (ang. <i>time to progression</i> )

## **STRESZCZENIE**

### **Tło kliniczne**

Rak żołądka jest pierwotnym nowotworem złośliwym. Długi rozwój choroby i brak badań przesiewowych powoduje, że rak ten często rozpoznawany jest w stadium zaawansowanym. Pod względem umieralności na chorobę nowotworową nowotwór żołądka znajduje się na 4 miejscu wśród mężczyzn i 6 wśród kobiet.

Teysuno® jest doustnym preparatem złożonym zawierającym tegafur/gimeracyll/oteracyl (S-1), stosowanym w skojarzeniu z cisplatyną w leczeniu zaawansowanego raka żołądka. Tegafur jest prekursorem fluorouracylu – związku cytotoksycznego. Pozostałe składniki preparatu umożliwiają działanie tegafuru w niższych dawkach i zmniejszą jego działanie toksyczne.

### **Cel opracowania**

Celem analizy jest ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa terapii tegafurem/gimeracylem/oteracylem (Teysuno®) w skojarzeniu z cisplatyną u pacjentów z zaawansowanym rakiem żołądka w porównaniu z terapią fluorouracylem lub kapecytabiną, stosowanych w skojarzeniu z cisplatyną.

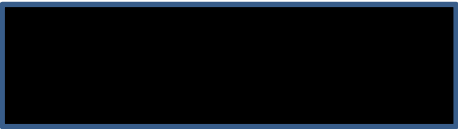
### **Metody**

Przeprowadzono przegląd systematyczny piśmiennictwa dotyczącego skuteczności i bezpieczeństwa S-1 w terapii zaawansowanego raka żołądka w bazach: MEDLINE, EMBASE, Cochrane, na stronach agencji HTA zrzeszonych w INAHTA oraz na stronach agencji odpowiedzialnych za rejestrację leków. Korzystano również z referencji odnalezionych doniesień. Poszukiwano badań z randomizacją oraz badań obserwacyjnych spełniających predefiniowane kryteria. Jakość badań pierwotnych oceniano za pomocą skali Jadad (randomizowane badania kliniczne) oraz skali NOS (badania obserwacyjne).

### **Wyniki przeglądu badań pierwotnych**

Do dnia 31 stycznia 2012 roku zidentyfikowano jedno randomizowane otwarte badanie kliniczne oraz jedno badanie obserwacyjne, spełniające kryteria kwalifikacji do przeglądu. Odnalezione randomizowane badanie kliniczne dotyczyło oceny skuteczności i bezpieczeństwa terapii S-1 w skojarzeniu z cisplatyną w porównaniu do terapii fluorouracylem i cisplatyną. W badaniu obserwacyjnym komparatorem była terapia kapecytabiną i cisplatyną.

Badanie randomizowane charakteryzowało się umiarkowaną jakością ocenianą wg skali Jadad (2 punkty) co nie wynikało z błędów metodycznych badania, ale z braku opisu metody randomizacji oraz braku zaślepienia prób. Badanie obserwacyjne, ocenione wg skali NOS dla badań kohortowych również charakteryzowało się umiarkowaną jakością co wynikało z doboru pacjentów do badania w wieku powyżej 70 lat oraz braku informacji dotyczących sposobu obiektywnej oceny punktów końcowych. Ze względu na re-



---

trospektywny charakter badania niemożliwa była utrata pacjentów w czasie obserwacji, dlatego nie przyznano punktu za część kwestionariusza NOS dotyczącą odsetka populacji, u której oceniano efekty zdrowotne.

## **Wyniki przeglądu badań pierwotnych**

### ***Porównanie skuteczności i bezpieczeństwa S-1 i cisplatyny z fluorouracylem i cisplatiną***

W wyniku stosowania S-1 i cisplatyny zaobserwowano:

- brak istotnej statystycznie różnicy w ryzyku zgonu z jakiegokolwiek powodu w porównaniu do grupy kontrolnej (HR=0,92; 95%CI: 0,80; 1,05),
- brak istotnej statystycznie różnicy w szansie wystąpienia odpowiedzi na leczenie w porównaniu do terapii fluorouracylem i cisplatiną (OR=0,87; 95%CI: 0,65; 1,18),
- podobny czas trwania odpowiedzi na leczenie pomiędzy analizowanymi grupami, który wyniósł 6,5 miesiąca u pacjentów otrzymujących schemat z S-1 w porównaniu do 5,8 miesiący w stosunku do grupy kontrolnej (HR=0,77; 95%CI: 0,57; 1,03),
- brak istotnej statystycznie różnicy w ryzyku wystąpienia progresji choroby pomiędzy analizowanymi grupami (HR=0,99; 95%CI: 0,86; 1,14),
- istotne statystycznie zmniejszenie ryzyka wystąpienia niepowodzenia terapii o 13% w porównaniu do terapii fluorouracylem i cisplatiną (HR=0,87; 95%CI: 0,77; 0,99).

Stosowanie S-1 i cisplatyny wiązało się z istotnie mniejszą szansą wystąpienia zdarzeń niepożądanych dotyczących:

- przynajmniej jednego ciężkiego zdarzenia niepożądanego (OR=0,61; 95%CI: 0,46; 0,81) oraz zgonu związanego z toksycznością terapii (OR=0,49; 95%CI: 0,25; 0,98),
- hematologicznych zdarzeń niepożądanych o wszystkich stopniach nasilenia - neutropenii (OR=0,33; 95%CI: 0,24; 0,43), trombocytopenii (OR= 0,57; 95%CI: 0,44; 0,73), leukopenii (OR=0,38; 95%CI: 0,29; 0,50) gorączki neutropenicznej (OR=0,31; 95%CI: 0,20; 0,50) oraz zgonów związanych z mielosupresją (OR=0,27; 95%CI: 0,09; 0,84), a także hematologicznych zdarzeń niepożądanych o 3. i 4. stopniu nasilenia - neutropenii (OR=0,27; 95%CI: 0,21; 0,35), leukopenii (OR=0,32; 95%CI: 0,23; 0,44) i trombocytopenii (OR=0,58; 95%CI: 0,39; 0,87),
- zaburzeń układu pokarmowego wszystkich stopni - wymiotów (OR=0,75; 95%CI: 0,58; 0,95) i biegunki (OR=0,66; 95%CI: 0,51; 0,86),
- zaburzeń czynności nerek - zmniejszonego klirensu kreatyniny (OR=0,42; 95%CI: 0,32; 0,55) oraz zwiększonego stężenia kreatyniny (OR=0,54; 95%CI: 0,33; 0,88),

- dotyczących zaburzeń metabolizmu o wszystkich stopniach nasilenia - hipokaliemii (OR=0,37; 95%CI: 0,24; 0,56) oraz hipofosfatemii (OR=0,31; 95%CI: 0,15; 0,64), a także zaburzeń stopnia 3. i 4. - hipokaliemii (OR=0,31; 95% CI; 0,18; 0,53), hipofosfatemii (OR=0,12; 95%CI: 0,04; 0,41) oraz hipomagnezemii (OR=0,22; 95%CI: 0,06; 0,78),
- pozostałych zdarzeń niepożądanych o wszystkich stopniach nasilenia - zapalenia jamy ustnej (OR=0,16; 95%CI: 0,10; 0,23) i zapalenia błon śluzowych (OR=0,09; 95%CI: 0,06; 0,15) oraz zaburzeń stopnia 3. i 4. - zapalenia jamy ustnej (OR=0,09; 95%CI: 0,04; 0,19) oraz zapalenia błon śluzowych (OR=0,09; 95%CI: 0,03; 0,25).

Stosowanie S-1 i cisplatyny wiązało się z:

- ponad dwukrotnie większą szansą wystąpienia zdarzeń niepożądanych związanych z zaburzeniami wątroby, mierzonymi podwyższonym poziomem bilirubiny (OR=2,44, 95%CI: 1,64; 3,64).

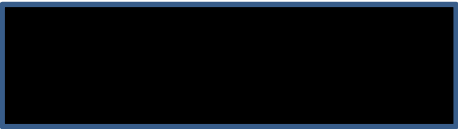
### **Porównanie skuteczności i bezpieczeństwa S-1 i cisplatyny z kapecytabiną i cisplatyną**

W wyniku stosowania S-1 i cisplatyny zaobserwowano:

- brak istotnej statystycznie różnicy w szansie zgonu zarówno po 12 miesiącach obserwacji (OR=0,73; 95%CI: 0,26; 2,04) jak i po 24 miesiącach (OR=0,80; 95%CI: 0,12; 5,17), oraz szansie zgonu w czasie trwania całego badania (OR=1,15; 95%CI: 0,33; 4,02),
- brak istotnej statystycznie różnicy w czasie do progresji choroby w porównaniu do grupy kontrolnej (p=0,64),
- brak istotnej statystycznie różnicy w szansie wystąpienia obiektywnej odpowiedzi na leczenie względem grupy stosującej kapecytabinę i cisplatynę (OR=0,56; 95%CI: 0,22; 1,43).

Pod względem bezpieczeństwa terapii, profil bezpieczeństwa S-1 i cisplatyny był zbliżony do profilu bezpieczeństwa kapecytabiny i cisplatyny. Terapia S-1 i cisplatyną wiązała się jedynie z mniejszą szansą wystąpienia zespołu erytrodystezji dłoniowo-podeszwowej wszystkich stopni (OR=0,16; 95%CI: 0,03; 0,76). Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic w szansie wystąpienia pozostałych zdarzeń niepożądanych zgłaszanych w trakcie badania.

Podobne wyniki dotyczące profilu bezpieczeństwa S-1 wykazano w randomizowanym badaniu, porównującym oba leki stosowane w monoterapii. W badaniu tym wykazano, że intensywność dawki kapecytabiny (RDI – ang. *relative dose intensity*) była mniejsza niż S-1 (RDI=0,88 vs 0,96; p=0,003) i spadała wraz z kolejnymi cyklami leczenia. Najczęstszą przyczyną redukcji dawki u stosujących kapecytabinę było występowanie zespołu erytrodystezji dłoniowo-podeszwowej (17% cykli) oraz neutropenii (5% cykli), które nie stanowiły przyczyny zmniejszenia dawki w grupie otrzymujących S-1. Wskazu-



---

je to na lepszą tolerancję S-1 przez pacjentów, i wiążącą się z nią korzyścią z leczenia maksymalną zarejestrowaną dawką leku przez cały okres terapii, co przenosi się na skuteczność terapii,

### **Wyniki przeglądu badań wtórnych**

Do dnia 31.01.2012 zidentyfikowano jeden przegląd systematyczny z metaanalizą dotyczący stosowania S-1 w leczeniu zaawansowanego raka żołądka, oraz 5 wytycznych postępowania klinicznego.

Wytyczne aktualnej praktyki klinicznej wskazują na przewagę schematów wielolekowych nad monoterapią, jednak nie określają standardowego schematu chemioterapii. Do najczęściej stosowanych schematów leczenia zaawansowanego raka żołądka zaliczane są schematy oparte o fluoropirymidyny i związki platynowe takie jak skojarzone stosowanie cisplatyny i fluorouracylu oraz schematy trójlekowe – ECF (epirubicyna, cisplatyna, fluorouracyl) i DCF (docetaksel, cisplatyna, fluorouracyl). Odnalezione wytyczne wskazują także na możliwość modyfikacji najczęściej stosowanych schematów i zastępowanie fluorouracylu przez doustne pochodne leku, takie jak kapecytabina oraz cisplatyny przez inne chemioterapeutyki jak np. oksaliplatyna.

W odnalezionym przeglądzie systematycznym z metaanalizą włączono wyniki czterech badań klinicznych (w tym 3 opublikowane w formie abstraktów) oceniających skuteczność i bezpieczeństwo S-1 wobec fluorouracylu, wśród których tylko dwa badania dotyczyły porównania terapii skojarzonej z cisplatyną.

Wyniki włączonego przeglądu systematycznego wskazują na:

- przewagę schematu leczenia zawierającego S-1 w porównaniu do schematu opartego o fluorouracyl pod względem przeżycia ogólnego (HR=0,87; 95%CI: 0,79; 0,96, I<sup>2</sup>=0,0%),
- brak istotnej różnicy pomiędzy grupami w wystąpieniu odpowiedzi na leczenie (OR=0,94; 95%CI: 0,65; 1,36, I<sup>2</sup>=90,5%),
- brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy schematem zawierającym S-1 a schematem z fluorouracylem pod względem szansy wystąpienia zdarzeń niepożądanych stopnia 3. i 4. dotyczących anemii (p=0,46; I<sup>2</sup>=0,0%), leukopenii (p=0,85; I<sup>2</sup>=33,6%), biegunki (p=0,83; I<sup>2</sup>=88,9%), nudności (p=0,38; I<sup>2</sup>=0,0%), zapalenia jamy ustnej (p=0,58; I<sup>2</sup>=90,8%) oraz zgonów związanych z terapią (p=0,068; I<sup>2</sup>=14,6%),
- przewagę schematu z S-1 pod względem mniejszej szansy wystąpienia neutropenii 3. i 4. stopnia (OR=0,37; 95%CI: 0,29; 0,48, I<sup>2</sup>=70,2%).

Ze względu na dużą heterogeniczność włączonych badań, wyniki metaanalizy dotyczącej odpowiedzi na leczenie, wystąpienia biegunki oraz zapalenia jamy ustnej należy interpretować z dużą ostrożnością.

## **Wnioski**

Na podstawie badań włączonych do przeglądu wykazano, że terapia S-1 w skojarzeniu z cisplatyną jest tak samo skuteczna jak terapia fluorouracylem i cisplatyną (badanie randomizowane), a także kapecytabiną i cisplatyną (badanie kohortowe) w leczeniu zaawansowanego raka żołądka.

Badania porównujące leczenie skojarzone S-1 i cisplatyną z terapią fluorouracylem i cisplatyną wskazują na korzystniejszy profil bezpieczeństwa schematu leczenia z S-1. Terapia z zastosowaniem S-1 i cisplatyny charakteryzuje się podobnym profilem bezpieczeństwa co leczenie kapecytabiną w skojarzeniu z cisplatyną.

## **SŁOWA KLUCZOWE**

Teysuno®, tegafur/gimeracyl/oteracyl, S-1, cisplatyna, fluorouracyl, kapecytabina, zaawansowany rak żołądka



---

## **1 ANALIZA PROBLEMU DECYZYJNEGO**

Szczegółowy opis populacji docelowej oraz analizowanej interwencji przedstawiono w dokumencie: Grab K, Golicki D, Niewada M. Tegafur/gimeracyl/oteracyl (Teysuno®) w zaawansowanym raku żołądka. Analiza problemu decyzyjnego. Warszawa, luty 2012.



## **2 CEL ANALIZY**

Celem analizy jest ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa terapii S-1 - tegafurem/gimeracylem/oteracylem (Teysuno®) w skojarzeniu z cisplatyną w leczeniu zaawansowanego raka żołądka w porównaniu z terapią fluorouracylem w skojarzeniu z cisplatyną oraz z terapią kapecytabiną w skojarzeniu z cisplatyną.

Poniższa tabela zawiera szczegółowy opis celu analizy przedstawiony według akronimu PICO.

**Tab. 1 Cel analizy z wyszczególnieniem PICO.**

<b>Pacjenci</b>	Dorośli z zaawansowanym rakiem żołądka
<b>Interwencja</b>	Preparat złożony zawierający tegafur/gimeracyl/oteracyl (Teysuno®) w skojarzeniu z cisplatyną
<b>Komparator</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• fluorouracyl w skojarzeniu z cisplatyną</li><li>• kapecytabina w skojarzeniu z cisplatyną</li></ul>
<b>Miary efektów</b>	Klinicznie istotne punkty końcowe: <ul style="list-style-type: none"><li>• przeżycie ogólne (OS),</li><li>• przeżycie wolne od progresji choroby (PFS),</li><li>• odsetek odpowiedzi (ORR), oceniany wg kryteriów RECIST,</li><li>• czas do progresji choroby (TTP),</li><li>• czas do niepowodzenia leczenia (TTF),</li><li>• działania niepożądane,</li><li>• jakość życia.</li></ul>

### 3 METODYKA

Poniżej przedstawiono metodykę przeglądu systematycznego dotyczącego badań pierwotnych, w których porównywano leczenie skojarzone Teysuno® z cisplatyną z terapią fluorouracylem lub kapecytabiną, oba w skojarzeniu z cisplatyną, stosowanymi w przebiegu zaawansowanego raka żołądka.

#### 3.1 Strategia wyszukiwania badań

Przeszukano następujące bazy danych pod kątem pierwotnych badań klinicznych, przeglądów systematycznych, metaanaliz dotyczących Teysuno® oraz wytycznych praktyki klinicznej w terapii zaawansowanego raka żołądka:

- MEDLINE (PubMed): 1966 –31.01.2012,
- EMBASE: 1980 –31.01.2012,
- Cochrane Library: do 31.01.2012.

Następujące bazy danych przeszukiwano pod kątem istniejących, niezależnych raportów oceny technologii medycznej (raportów HTA), przeglądów systematycznych i metaanaliz:

- Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews),
- bazy danych prowadzone przez *Center for Reviews and Dissemination* w Yorku [*Database of Abstracts of Reviews of Effects (DARE)*, *NHS Economic Evaluation Database (NHS EED)*, *Health Technology Assessment (HTA) Database*, *Ongoing Reviews Database*].
- bazy danych na stronach agencji oceny technologii medycznych zrzeszonych w INAHTA (*International Network of Agencies for Health Technology Assessment*), w tym:
  - NICE (*National Institute for Health and Clinical Excellence*),
  - *National Institute for Health Research (NIHR) Health Technology Assessment programme* (<http://www.hta.ac.uk/>),
  - SBU (*Statens beredning för medicinsk utvärdering*),
  - CADTH (*Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health*),
  - MSAC (*Medical Services Advisory Committee*),
  - NOKC (*Norwegian Knowledge Centre for the Health Services*),
  - NZHTA (*New Zealand Health Technology Assessment*),

- DACEHTA (*Danish Centre for Evaluation and Health Technology Assessment*),
- FinOHTA (*Finnish Office for Health Technology Assessment*),
- HAS/ANAES (*Haute Autorité de Santé*),
- Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC),
- DAHTA (*Deutsche Agentur für Health Technology Assessment*).

Wnioski płynące z wyszukiwania opracowań wtórnych przedstawiono w rozdziale 4.1.

W procesie wyszukiwania korzystano również z:

- referencji odnalezionych doniesień,
- rejestrów badań klinicznych (ClinicalTrials.gov, Current Controlled Trials: <http://www.controlled-trials.com/>),
- wyszukiwarek internetowych.

Strategia wyszukiwania została zaprojektowana przez jednego badacza (K.G.), a następnie sprawdzona przez drugiego (D.G.). W procesie wyszukiwania badań klinicznych zastosowano opracowane uprzednio, zaprojektowane iteracyjnie strategie (aneks 8.1, 8.2, 8.3). Strategie zostały zaprojektowane przy założeniu, że priorytetem jest osiągnięcie maksymalnej czułości. Ze względu na dużą liczbę trafień publikacji w języku japońskim bądź chińskim w bazie Medline, zastosowano dodatkowo limity ograniczające do wyszukiwania publikacji dotyczących ludzi, wydanych w języku angielskim, niemieckim, francuskim i polskim.

Przeszukiwanie i selekcja abstraktów prowadzone były przez dwie osoby (D.G., K.G.). Selekcja dotyczyła publikacji w językach: angielskim, polskim, niemieckim i francuskim. W przypadku niezgodności, dyskusję prowadzono do momentu osiągnięcia porozumienia. Wyselekcjonowane abstrakty uzupełniono o pełne teksty artykułów i przeprowadzono drugi etap kwalifikacji prac.

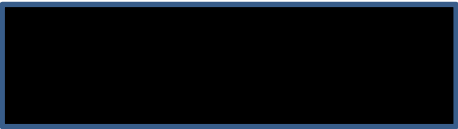
### **3.2 Kryteria kwalifikacji badań**

Badania włączano do analizy końcowej systematycznego przeglądu piśmiennictwa, jeśli spełniały następujące kryteria:

*Metoda badania:*                      prospektywne, kontrolowane badanie kliniczne z randomizacją przeprowadzone metodą grup równoległych lub naprzemiennych lub obserwacyjne z grupą kontrolną<sup>1</sup>,

---

<sup>1</sup> Z uwagi na małą liczbę badań randomizowanych, badania obserwacyjne będą stanowiły źródło informacji uzupełniających.



---

<i>Populacja:</i>	dorośli chorzy na zaawansowanego raka żołądka,
<i>Rodzaj interwencji:</i>	preparat złożony zawierający tegafur/gimeracyl/oteracyl (S-1) w skojarzeniu z cisplatyną,
<i>Porównanie:</i>	fluorouracyl w skojarzeniu z cisplatyną, kapecytabina w skojarzeniu z cisplatyną,
<i>Stan publikacji:</i>	badania opublikowane w formie pełnotekstowej,
<i>Ograniczenia językowe:</i>	publikacje w języku angielskim, polskim, niemieckim i francuskim.

### 3.3 Kryteria wykluczenia badań

<i>Metodyka badania:</i>	badania kliniczne bez randomizacji, listy do redakcji, opisy przypadków, artykuły przeglądowe i pogładowe,
<i>Punkty końcowe:</i>	doniesienia dotyczące mechanizmów choroby i mechanizmów leczenia,
<i>Stan publikacji</i>	badania wtórne (wytyczne praktyki klinicznej, przeglądy systematyczne, metaanalizy) opublikowane do 2005 roku włącznie (wysokie ryzyko oparcia wniosków na nieaktualnych danych klinicznych), raporty badań klinicznych, badania opublikowane jedynie w formie abstraktów konferencyjnych lub listów do redakcji.

### 3.4 Strategia ekstrakcji danych

Dane były ekstrahowane z doniesień klinicznych przy użyciu przygotowanego uprzednio formularza – (aneks 8.6) przez jednego z autorów opracowania (K.G.) a następnie sprawdzane niezależnie przez drugiego badacza (D.G.), pod kątem dokładności. Formularz zakładał ekstrakcję następujących danych:

- metodologia badania,
- charakterystyka badanej populacji,
- wyniki zdrowotne,

- działania niepożądane.

### 3.5 Metody oceny wiarygodności i użyteczności badań

Metodykę zakwalifikowanych do opracowania badań oceniono przy użyciu skali Jadad (patrz aneks 8.4)<sup>1</sup>. Badania obserwacyjne oceniono za pomocą kwestionariusza Newcastle-Ottawa Scale (NOS) (patrz aneks 8.5) zgodnie z zaleceniami *Cochrane Nonrandomised Studies Methods Working Group*. Prace oceniano także pod kątem:

- wielkości badanej populacji,
- liczby ośrodków biorących udział w badaniu,
- czasu obserwacji,

a prace dotyczące badań randomizowanych dodatkowo oceniono pod kątem:

- populacji, w której analizowane były wyniki badania (*ITT, ACA, PP*),
- odsetka pacjentów, którzy nie ukończyli badania,
- hipotezy zerowej (*superiority, non-inferiority*),
- udziału sponsora.

Badania kwalifikowano zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych odnoszących się do terapii według „Wytycznych przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych AOTM” z 2009 roku (Tab. 2).

**Tab. 2 Klasyfikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii, według Wytycznych Przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych AOTM 2009.**

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 (ang. <i>randomised controlled trial</i> , RCT).
	IIB	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z pseudorandomizacją.
	IIC	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna bez randomizacji (ang. <i>clinical controlled trial</i> , CCT).
Badanie obserwacyjne z grupą kontrolną	IIIA	Przegląd systematyczny badań obserwacyjnych.
	IIIB	Poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe z równoczesną grupą kontrolną.
	IIIC	Poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe z historyczną grupą kontrolną.

Typ badania	Rodzaj badania	Opis podtypu
	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 (badanie opisowe ze zbieraniem danych przed zastosowaniem ocenianego postępowania i po nim).
	IVB	Seria przypadków – badanie posttest (badanie opisowe ze zbieraniem danych tylko po zastosowaniu ocenianego postępowania).
	IVC	Inne badanie grupy pacjentów.
	IVD	Opis przypadku.
Opinia ekspertów	V	Opinia ekspertów w oparciu o doświadczenie kliniczne, badania opisowe oraz raporty panelów ekspertów.

### 3.6 Metody syntezy danych

Wyniki badań (dane liczbowe: liczby pacjentów, odsetki pacjentów, przedziały ufności, wartości średnie, odchylenie standardowe, mediany, współczynniki istotności statystycznej) prezentowano za pierwotnymi publikacjami. Tam, gdzie to było możliwe, brakujące wartości współczynników istotności statystycznej doliczano za pomocą dokładnego testu Fishera dla zmiennych dychotomicznych w programie StatsDirect. Brak ww. danych liczbowych w raporcie świadczy o braku takich danych w publikacji źródłowej i braku możliwości ich wyliczenia przez autorów przeglądu systematycznego. Wyniki poszczególnych badań klinicznych prezentowano przy pomocy wartości względnych i bezwzględnych. Przyjęto poziom istotności statystycznej  $p=0,05$ .

W sytuacji, gdy dany punkt końcowy był oceniany w więcej niż jednym badaniu klinicznym, przeprowadzano metaanalizę zgodnie z zaleceniami QUOROM.<sup>2</sup> Do metaanalizy stosowano program RevMan wersja 5.0.21.<sup>3</sup> Warunkiem przeprowadzenia metaanalizy było podanie w publikacji wyniku w postaci odsetka pacjentów lub średniej z odchyleniem standardowym lub w formie umożliwiającej wyliczenie tych wartości. Z założenia stosowano stały model danych (*fixed effect*). W sytuacji, gdy porównywane badania charakteryzowałyby się dużą heterogenicznością ( $I^2 > 50\%$ ), stosowano model z efektami losowymi (*random effect*).

W odniesieniu do zmiennych dychotomicznych, obliczano iloraz szans (OR – ang. *odds ratio*,) wraz z 95% przedziałem ufności i poziomem istotności statystycznej. W przypadku stwierdzenia istotności statystycznej wyniku, obliczano dodatkowe parametry bezwzględne: różnicę ryzyka (RD – ang. *risk difference*) oraz liczbę pacjentów wymagających leczenia, celem wystąpienia/uniknięcia dodatkowego zdarzenia (NNT – ang. *num-*

*ber needed to treat*). W odniesieniu do zmiennych typu *time to event* w analizie skuteczności przedstawiono wyniki opublikowane w postaci hazardu względnego (HR – ang. *hazard ratio*), wraz z 95% przedziałem ufności, oszacowanego z zastosowaniem testu log-rank.

## 4 WYNIKI

### 4.1 Wyniki przeglądu badań wtórnych

W wyniku systematycznego wyszukiwania badań wtórnych odnaleziono wstępnie 3 przeglądy systematyczne, w tym jeden przegląd przygotowany przez Cochrane Collaboration. Tylko jeden przegląd spełniał warunki włączenia do raportu (patrz rozdział 4.1.1).

Przegląd przygotowany przez Cochrane Collaboration (Wagner 2010<sup>4</sup>) spełniał kryteria kwalifikacji do raportu pod względem PICO. W toku systematycznego wyszukiwania autorzy przeglądu Cochrane odnaleźli publikację randomizowanego badania klinicznego porównującego S-1 z fluorouracylem stosowanych w skojarzeniu z cisplatyną, w formie abstraktu konferencyjnego (Ajani 2009<sup>5</sup>) i z uwagi na brak pełnego tekstu nie włączyli go do analizy. Z tego względu, przegląd Cochrane Collaboration Wagner 2010, nie został włączony do niniejszego raportu.

Przegląd Sun 2009, dotyczył porównania chemioterapii adjuwantowej z samym zabiegiem chirurgicznym. Z tego względu wyników przeglądu nie włączono do niniejszego raportu.

Podsumowanie odrzuconych publikacji badań wtórnych, wraz z powodem odrzucenia, przedstawiono w aneksie 8.8.

W wyniku przeszukiwania baz danych nie odnaleziono niezależnych raportów HTA dotyczących Teysuno® w leczeniu raka żołądka.

Do przeglądu włączono również zbiory wytycznych praktyki klinicznej przygotowane przez 5 organizacji.

#### 4.1.1 Przeglądy systematyczne i metaanalizy

W wyniku systematycznego wyszukiwania badań wtórnych, odnaleziono 1 przegląd systematyczny z metaanalizą spełniający warunki kwalifikacji do raportu.

Przegląd Hunag 2011<sup>9</sup> dotyczył porównania schematów chemioterapii opartych o S-1 wobec schematów opartych o fluorouracyl w leczeniu zaawansowanego raka żołądka. Do przeglądu włączone zostały dwa badania porównujące terapię S-1 z fluorouracylem stosowanych w skojarzeniu z cisplatyną (Ajani 2009<sup>5</sup>, Jin 2008<sup>6</sup>) oraz dwa badania porównujące monoterapię S-1 z fluorouracylem (Boku 2009<sup>7</sup>, Fuse 2008<sup>8</sup>). W publikacji Ajani 2009 opisano wyniki badania FLAGS. Publikacja Jin 2008 dotyczyła trójramiennego randomizowanego badania klinicznego porównującego monoterapię S-1 z terapią S-1 i cisplatyną oraz z fluorouracylem stosowanym w skojarzeniu z cisplatyną w populacji



chińskiej. Zarówno badanie Ajani 2009 jak i Jin 2008 opublikowano w formie abstraktów konferencyjnych, dlatego też nie włączono ich do niniejszego raportu.

Wnioski autorów przeglądu włączonego do opracowania przedstawia Tab. 3.

**Tab. 3 Zestawienie wniosków z odnalezionych opracowań wtórnych – przeglądów systematycznych i metaanaliz.**

Badanie wtórne	Podtyp badania*	Liczba włączonych badań pierwotnych IA (liczba pacjentów)	Wnioski autorów opracowania
Huang 2011 <sup>9</sup>	IA	4 badania kliniczne** (2 115)	Metaanaliza wykazała istotną statystycznie przewagę schematu chemioterapii zawierającego S-1 w porównaniu do schematu opartego o fluorouracyl pod względem przeżycia całkowitego (HR=0,87; 95%CI: 0,79; 0,96; 3 RCT). Wyniki analizy wskazały brak różnicy w odsetku odpowiedzi na leczenie pomiędzy dwoma schematami leczenia (OR=0,94; 95%CI: 0,65; 1,36, 2 RCT). Metaanaliza nie wykazała także istotnych statystycznie różnic pomiędzy dwoma schematami w odniesieniu do działań niepożądanych stopnia 3. lub 4takich jak: anemia, leukopenia, biegunka, nudności, zapalenia jamy ustnej oraz zgonów związanych z przyjmowanym leczeniem. W schemacie chemioterapii opartym o S-1 rzadziej występowała neutropenia stopnia 3. lub 4. (OR=0,37; 95%CI: 0,29; 0,48, 3 RCT).
<p>* wg Klasyfikacji doniesień naukowych odnoszących się do terapii, Wytyczne Przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych, str. 16-17, Tab. 2,</p> <p>**do przeglądu włączono 2 badania porównujące S-1 z fluorouracylem, stosowanych w skojarzeniu z cisplatiną oraz 2 badania porównujące monoterapię S-1 z fluorouracylem.</p>			

#### 4.1.2 Wytyczne praktyki klinicznej

Do przeglądu systematycznego włączono 5 publikacji zawierających zalecenia postępowania w zaawansowanym raku żołądka, przygotowane przez:

1. *Cancer Care Ontario (CCO)*,<sup>10,11</sup>
2. Europejskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (ESMO – ang. *European Society of Medical Oncology*),<sup>12,13</sup>
3. *The National Comprehensive Cancer Network (NCCN)*,<sup>14</sup>
4. Polską Unię Onkologii (PUO),<sup>15</sup>
5. Wytyczne przygotowane wspólnie przez ekspertów w dziedzinie gastroenterologii z Wielkiej Brytanii: *Association of Upper Gastrointestinal Surgeons of Great Britain and Ireland (AUGIS)*, *British Society of Gastroenterology (BSC)* oraz *British Association of Surgical Oncology (BASC)*.<sup>16</sup>

Zalecenia dotyczące chemioterapii w leczeniu zaawansowanego raka żołądka zestawiono w Tab. 4.

**Tab. 4 Zestawienie wytycznych praktyki klinicznej dotyczących chemioterapii w leczeniu zaawansowanego raka żołądka.**

**Wytyczne *Cancer Care Ontario* (CCO) (2010, 2011)**

Zalecany schemat chemioterapii okołoperacyjnej jest schemat ECF\*. Chemioterapia adiuwantowa zalecana jest gdy nie można zastosować chemioterapii okołoperacyjnej.

U pacjentów z zaawansowanym rakiem żołądka (nieresekcyjnym, zaawansowanym lokalnie lub przerzutowym) zalecane są schematy chemioterapii wielolekowej oparte o związki platyny. Preferowane jest stosowanie kapecytabiny zamiast fluorouracylu oraz oksaliplatyny zamiast cisplatyny w schemacie ECF\*.

**Wytyczne Europejskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej (ESMO) (2010, 2011)**

Rekomendowana jest chemioterapia neoadiuwantowa i adiuwantowa oparta o schematy wielolekowe zawierające epirubicynę, cisplatynę, fluorouracyl.

Pacjentom z nieoperacyjnym, lokalnie zaawansowanym rakiem żołądka rekomendowana jest paliatywna chemioterapia. W przypadku pozytywnej odpowiedzi na leczenie powinna być ponownie rozpatrzona możliwość leczenia operacyjnego.

W zaawansowanym stadium raka żołądka (IV) zalecana jest chemioterapia paliatywna oparta o schematy wielolekowe, z których najlepiej tolerowanym i wykazującym największą aktywność jest schemat ECF\*. W schemacie tym możliwe jest zastąpienie fluorouracylu przez kapecytabinę oraz cisplatyny przez oksaliplatynę. U wybranych pacjentów może być także rozważone skojarzenie irinotekanu z fluorouracylem/folinianem wapnia.

Skojarzenie docetakselu z cisplatyną i fluorouracylem wymaga ostrożności ze względu na zwiększoną toksyczność tego schematu.

Zalecane jest badanie poziomu ekspresji HER2 u pacjentów z rakiem żołądka z przerzutami. U pacjentów z nadekspresją HER2 należy rozważyć schematy chemioterapii uzupełnione o trastuzumab.

**Wytyczne NCCN (2009)**

Chemioterapia u pacjentów z zaawansowanym rakiem żołądka zalecana jest w stanie ogólnym wg ECOG<sup>+</sup> 2-0. U pacjentów z przerzutami zalecana jest chemioterapia oparta o schematy wielolekowe oparte głównie o fluoropirymidyny i związki platynowe.

W I linii leczenia rekomendowane są schematy DCF\*\*, ECF\* i ich modyfikacje, schematy oparte o fluoropirymidyny lub taksany. U pacjentów z nadekspresją HER2 zalecany jest trastuzumab w skojarzeniu z chemioterapią (cisplatyną i fluoropirymidyną).

W II linii leczenia zalecane są trastuzumab w skojarzeniu z chemioterapią (cisplatyną i fluoropirymidyną), jeżeli nie był stosowany w I linii leczenia u pacjentów z nadekspresją HER2, docetaksel lub paklitaksel, monoterapia irinotekaniem lub w skojarzeniu z innymi chemioterapeutykami.

**Wytyczne PUO (2009)**

Chemioterapia neoadiuwantowa lub adiuwantowa zalecana jest w III stadium zaawansowania raka żołądka. W stadium II chemioterapia rekomendowana jest w szczególnych przypadkach. W zaawansowanym raku żołądka rekomenduje się chemioterapię paliatywną (patrz Tab. 5).

Nie określono standardowego schematu chemioterapii. Zalecane są schematy wielolekowe, oparte o fluorouracyl w połączeniu z folinianem wapnia, cisplatyną, epirubicyną lub doksorubicyną i etopozydem (patrz Tab. 5).

#### Wytyczne AUGIS, BSC i BASC (2011)

Wielolekowa chemioterapia okołooperacyjna niesie znaczną poprawę przeżycia pacjentów i jest standardem w leczeniu raka żołądka w stadium II i III zaawansowania. Do najczęściej stosowanych schematów należą ECF\* i ECX\*\*\*. Chemioterapia adiuwantowa powinna być rozważona u pacjentów, którzy nie otrzymywali chemioterapii neoadiuwantowej i u których występuje ryzyko wznowy.

Chemioterapia paliatywna zalecana jest u chorych z lokalnie zaawansowanym i przerzutowym rakiem żołądka. Zalecane są schematy wielolekowe, jednak nie określono standardowego schematu chemioterapii. Jednym z najczęściej stosowanych jest schemat ECF\* oraz cisplatyna w skojarzeniu z fluorouracylem oraz modyfikacje obu tych schematów.

U pacjentów z nadekspresją HER2 zalecane jest włączenie do chemioterapii trastuzumabu.

†ECOG - skala sprawności wg Eastern Cooperative Oncology Group

\*ECF – schemat chemioterapii: epirubicyna, cisplatyna, fluorouracyl

\*\*DCF – schemat chemioterapii: docetaksel, cisplatyna, fluorouracyl

\*\*\*ECX – schemat chemioterapii: epirubicyna, cisplatyna, kapacytabina

**Tab. 5 Schematy chemioterapii standardowej w raku żołądka, wg PUO.**

Nazwa schematu	Leki	Rytm
PLFE	cisplatyna folinian wapnia fluorouracyl epirubicyna	21 dni
FAM	fluorouracyl doskorubicyna mitomycyna	28 dni
FFP	folinian wapnia fluorouracyl cisplatyna	28 dni
FU+LV	fluorouracyl folinian wapnia	28 dni

Nazwa schematu	Leki	Rytm
EAP	etopozyd doksorubicyna cisplatyna	21 dni
ELF	folinian wapnia etopozyd fluorouracyl	28 dni

## 4.2 Wyniki przeglądu badań pierwotnych

Prace zidentyfikowane w procesie wyszukiwania były wstępnie oceniane pod kątem zgodności tytułu i abstraktu z celem pracy. Wykluczano publikacje bez dostępnych abstraktów oraz napisane w językach innych niż polski, angielski, francuski i niemiecki.

Zidentyfikowano 15 prac przedstawiających wyniki badań klinicznych, których pełne teksty oceniono pod kątem zgodności z kryteriami kwalifikacji i wykluczenia z przeglądu. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań przedstawiono na Ryc. 1. Ze względu na niewielką ilość randomizowanych badań klinicznych do przeglądu włączono także badania z najwyższego dostępnego poziomu klasyfikacji wg wytycznych AOTM.

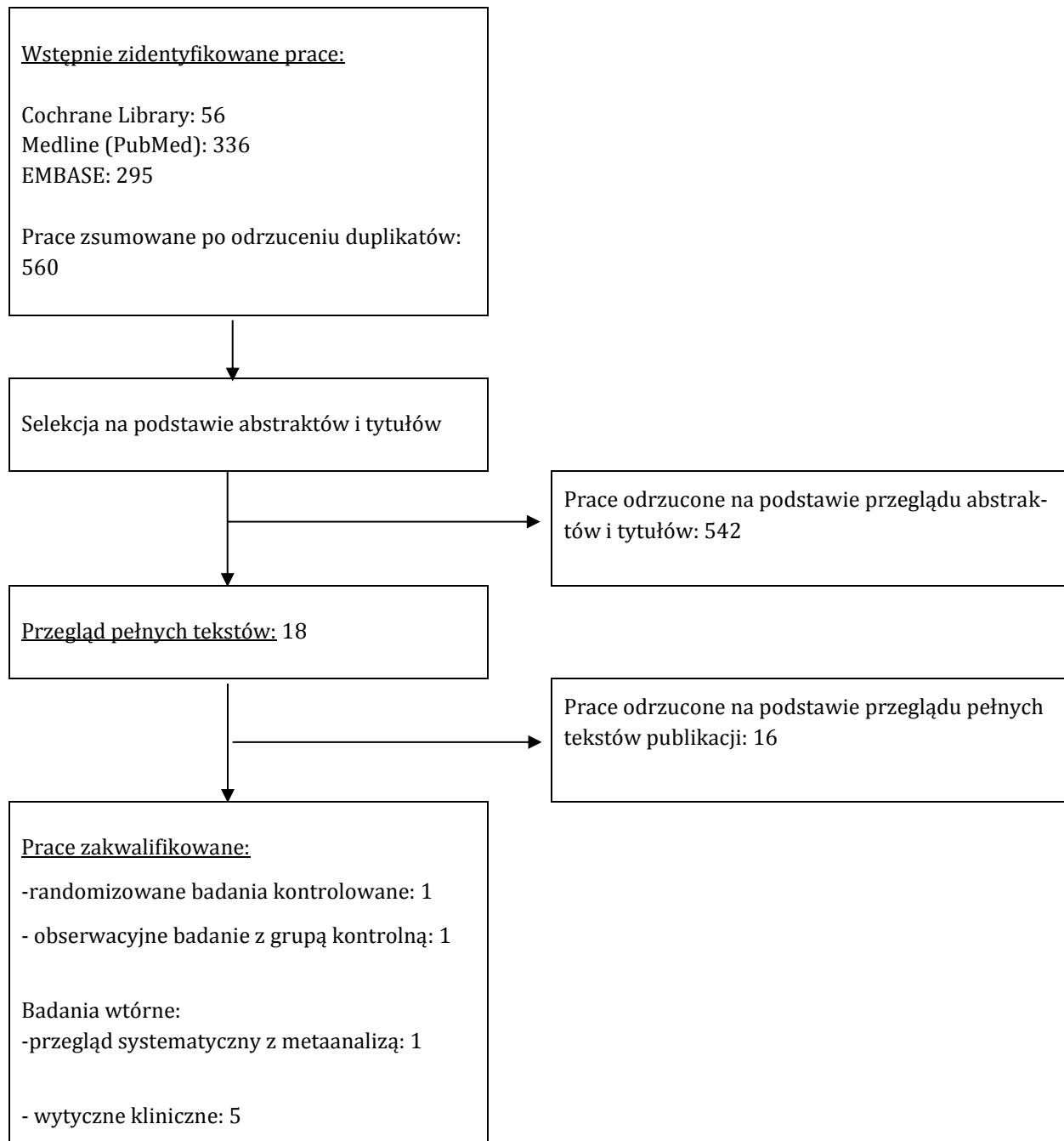
Ostatecznie do przeglądu systematycznego zakwalifikowano 1 publikację, która prezentowała wyniki randomizowanego otwartego badania klinicznego (Ajani 2010<sup>17</sup> - FLAGS, ang. *First-Line Advanced Gastric Cancer Study*). Do przeglądu włączono także jedno badanie obserwacyjne z grupą kontrolną (Mi Seol 2009<sup>18</sup>).

Oboje analityków było zgodnych co do wszystkich badań z zakwalifikowanej listy.

Listę publikacji wykluczonych z analizy wraz z przyczynami wykluczenia przedstawiono w aneksie 8.7.

Badania S-1 w skojarzeniu z cisplatyną w terapii zaawansowanego raka żołądka w toku, odnalezione w wyniku przeszukania baz danych badań klinicznych: ClinicalTrials.gov oraz Controlled-Trials.com, przedstawiono w aneksie 8.9.

**Ryc. 1 Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań pierwotnych dotyczących skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa S-1 i cisplatyny w zaawansowanym raku żołądka (diagram QUOROM).**





---

#### **4.2.1 Metodologia badań włączonych do przeglądu systematycznego**

Zestawienie charakterystyki badań klinicznych (randomizowanych i obserwacyjnych) włączonych do przeglądu przedstawiono w Tab. 6.

Badanie FLAGS dotyczyło lokalnie zaawansowanego lub z przerzutami, nieoperacyjnego raka żołądka lub raka połączenia przełykowo-żołądkowego, które przeprowadzono z udziałem 1053 pacjentów. Badanie to jest badaniem międzynarodowym, przeprowadzonym w 24 krajach w 46 ośrodkach.

Podobnie badanie obserwacyjne Mi Seol 2009 przeprowadzono z udziałem pacjentów z nieoperacyjnym, zaawansowanym lub przerzutowym rakiem żołądka lub rakiem połączenia przełykowo-żołądkowego. Do badania włączono 72 pacjentów powyżej 70 roku życia.

**Tab. 6 Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do przeglądu systematycznego skuteczności i bezpieczeństwa S-1 i cisplatyny w zaawansowanym raku żołądka.**

Badanie	Liczba i lokalizacja ośrodków biorących udział w badaniu	Liczebność populacji	Czas obserwacji (miesiące)	Populacja	Rodzaj interwencji (N)	Porównanie (N)	Podobieństwo grup w momencie randomizacji	Metoda badania	Rodzaj badania
Badania randomizowane									
Ajani 2010	146 ośrodki 24 państwa	1053	mediana 18,3 mies. (12,1; 31,8).	wiek ≥ 18 lat; pacjenci nie otrzymujący jeszcze chemioterapii, z nieoperacyjnym rakiem żołądka lub rakiem połączenia żołądkowo-przełykowego miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami	S-1 50 mg/m <sup>2</sup> dziennie przez 21 dni oraz cisplatyna 75 mg/m <sup>2</sup> 1 x na cykl cykle co 28 dni (N=527)	fluorouracyl 1000 mg/m <sup>2</sup> /dobę przez 5 dni oraz cisplatyna 100 mg/m <sup>2</sup> 1 x na cykl cykle co 28 dni (N=526)	tak	wiełośrodkowe, otwarte, kontrolowane badanie kliniczne z randomizacją,	równoległe
Badania obserwacyjne z grupą kontrolną									
Mi Seol 2009	bd	72	mediana 18,9 mies. (IQR: 2; 31). w grupie leczonych S-1 19,2 mies. (IQR: 2; 38) w grupie leczonych kapecytabiną	wiek ≥ 70 lat; pacjenci z zaawansowanym lub wznową raka żołądka lub raka połączenia żołądkowo-przełykowego, nie otrzymujący chemioterapii lub otrzymujący chemioterapię pooperacyjną co najmniej 6 mies. przed randomizacją	S-1 od 50 mg do 60 mg w zależności od masy ciała 2x dziennie przez 14 dni oraz cisplatyna 70 mg/m <sup>2</sup> , 1x na cykl cykle co 21 dni (N=32)	kapecytabina 1250 mg/m <sup>2</sup> 2x dziennie oraz cisplatyna 70 mg/m <sup>2</sup> 1 x na cykl cykle co 21 dni (N=40)	tak	retrospektywne badanie kohortowe z równoczesną grupą kontrolną	równoległe
S-1 – tegafur/gimeracyl/oteracyl									

## 4.2.2 Badania wykluczone z przeglądu systematycznego

Badania pierwotne wykluczone z przeglądu systematycznego wraz z przyczynami wykluczenia zestawiono w aneksie 8.7.

## 4.2.3 Wiarygodność zakwalifikowanych badań

Jakość badań klinicznych zakwalifikowanych do przeglądu systematycznego, zgodnie z Wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych, była oceniana przy pomocy metody zaproponowanej przez Jadad i wsp. w przypadku badań randomizowanych lub za pomocą skali NOS w przypadku badań obserwacyjnych.

*Ocena badań randomizowanych wg Jadad i wsp.*

Brano pod uwagę opis procesu randomizacji, opis metod zaślepienia badania oraz opis pacjentów, którzy wycofali się lub zostali wycofani z badania. Maksymalna możliwa do uzyskania nota sumaryczna wynosiła 5 punktów.

Badanie zakwalifikowane do przeglądu charakteryzowało się niską oceną w skali Jadad (2 punkty), co wynikało z braku zaślepienia w badaniu oraz braku opisu metody randomizacji (Tab. 7).

Badanie pierwotnie zaplanowano i przeprowadzono jako badanie wykazujące przewagę w skuteczności terapii w grupie eksperymentalnej w porównaniu do grupy kontrolnej (ang. *superiority*). Po zakończeniu badania uznano za zasadne zmianę typu badania na wskazujące na brak różnic z porównywaną technologią (ang. *non-inferiority*).<sup>19</sup> Analizę wyników prowadzono w populacji pacjentów, którzy otrzymali zaplanowaną interwencję (FAS – ang. *full analysis set*). Do analizy tej włączono 1029 (99,7%) zrandomizowanych pacjentów: 521 (98,9%) w ramieniu otrzymujących S-1 w skojarzeniu z cisplatyną i 508 (96,6%) w ramieniu z fluorouracylem w skojarzeniu z cisplatyną. Częstość występowania naruszeń protokołu badania pomiędzy grupami była niewielka i wyniosła 4,4% u pacjentów otrzymujących S-1 i cisplatynę w porównaniu do 6,3% u pacjentów otrzymujących fluorouracyl i cisplatynę.

*Ocena badań obserwacyjnych za pomocą kwestionariusza NOS*

Do analizy włączono retrospektywne badanie kohortowe z równoczesną grupą kontrolną (Mi Seol 2009), co stanowi IIID typ badania wg wytycznych AOTM. Badania obserwacyjne oceniono wg skali Newcastle-Ottawa Scale (NOS) dla badań kohortowych, uwzględniającej sposób doboru pacjentów, sposób oceny efektów zdrowotnych, występujące czynniki zakłócające dla badań kohortowych.

Włączone badanie charakteryzowało się umiarkowaną oceną wg skali NOS i otrzymało 6 punktów (na 9 możliwych; Tab. 8). Obniżenie punktacji wynikało z niereprezentatywności populacji włączonej do badania pod względem wieku. Do badania zakwalifikowano



pacjentów w wieku powyżej 70 roku życia, która to grupa wiekowa stanowi około 47% populacji chorych na raka żołądka.<sup>20</sup> Ponadto w opisie badania brak jest informacji dotyczących sposobu obiektywnej oceny punktów końcowych. Ze względu na retrospektywny charakter badania niemożliwa była utrata pacjentów w czasie obserwacji. Uznano więc za zasadne nieprzyznanie punktu za część kwestionariusza dotyczącą odsetka populacji, u której oceniane były efekty zdrowotne.

**Tab. 7 Ocena jakości badań klinicznych zakwalifikowanych do przeglądu systematycznego skuteczności i bezpieczeństwa S-1 i cisplatyny w leczeniu zaawansowanego raka żołądka: według skali Jadad oraz zdefiniowanych dodatkowych kryteriów.**

Badanie	Metoda badania	Randomizacja	Metoda podwójnie ślepej próby	Opis pacjentów, którzy wycofali się lub zostali wykluczeni z badania	Punktacja sumaryczna wg Jadad	Podtyp badania wg Wytycznych AOTM	Hipoteza zerowa	Typ analizy	Udział sponsora
FLAGS (Ajani 2010)	wieloośrodkowe, otwarte, kontrolowane badanie kliniczne z randomizacją	1	0	1	2	IIA	<i>non-inferiority*</i>	<i>full analysis set**</i>	Taiho Pharmaceuticals
<p>* pierwotna hipoteza badania <i>superiority</i>, zamieniona post hoc na <i>non-inferiority</i>  **<i>full analysis set</i> – analiza pacjentów, którzy otrzymali zaplanowane leczenie, <i>intention-to-treat</i> nie jest zachowane</p>									

**Tab. 8 Wiarygodność włączonych badań obserwacyjnych ocenianych w skali NOS.**

Badanie	Dobór pacjentów				Czynniki zakłócające		Ocena efektów zdrowotnych			Typ badania wg wytycznych AOTM	
	<u>Pytanie:</u>	1	2	3	4	1a	1b	1	2		3
Mi Seol 2009	-	*	*	*	*	*	*	-	*	-	IID

#### **4.2.4 Opis populacji**

Szczegółowy opis kryteriów włączenia i wykluczenia pacjentów w badaniach klinicznych zakwalifikowanych do przeglądu zawiera Tab. 9. Porównanie charakterystyki pacjentów w badaniach przedstawiono w Tab. 10.

W obu badaniach zakwalifikowanych do przeglądu uczestniczyły osoby z zaawansowanym rakiem żołądka lub rakiem połączenia przełykowo-żołądkowego. Różnice w kryteriach włączenia pacjentów pomiędzy dwoma badaniami dotyczyły wcześniejszej ekspozycji pacjentów na chemioterapię, ogólnego stanu według skali ECOG oraz wieku.

W badaniu FLAGS zakwalifikowano pacjentów, u których wcześniej nie była stosowana chemioterapia. Do badania włączono chorych w wieku powyżej 18 lat w stanie ogólnym wg skali ECOG 0 lub 1. Natomiast do badania Mi Seol 2009 włączono zarówno pacjentów nie otrzymujących wcześniej chemioterapii jak i pacjentów, którzy przyjmowali chemioterapię adiuwantową co najmniej 6 miesięcy przed włączeniem do badania (około 80% włączonych pacjentów). Do badania tego zakwalifikowano chorych w wieku powyżej 70 lat, w stanie ogólnym wg skali ECOG 0, 1 lub 2.

Mediana wieku pacjentów w badaniu FLAGS wyniosła 59 lat (18-85), pacjenci powyżej 65 roku życia stanowili 32% populacji ogólnej. Natomiast do badania Mi Seol 2009 włączono pacjentów powyżej 70 roku życia: mediana wieku pacjentów w grupie stosującej S-1 i cisplatynę wyniosła 73 (70-85) lata a w grupie stosujących kapecytabinę i cisplatynę 74 (70-82) lata. W obu badaniach mężczyźni stanowili większą część populacji pacjentów – 70% populacji ogólnej w badaniu FLAGS i około 80% w badaniu Mi Seol 2009.

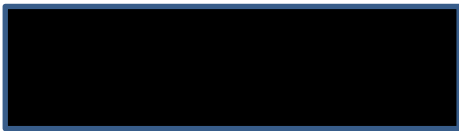
W badaniu FLAGS około 95% pacjentów miało chorobę przerzutową. Pacjenci posiadający przynajmniej dwa miejsca przerzutów stanowili około 65% populacji. Podobnie w badaniu Mi Seol 2009 pacjenci posiadający przynajmniej 2 lokalizacje zajęte przez nowotwór stanowili około 60% ogólnej populacji. Najczęściej występującą lokalizacją przerzutu były węzły chłonne (około 70%) oraz wątroba (około 60%).

**Tab. 9 Porównanie kryteriów kwalifikacji i wykluczenia z poszczególnych badań klinicznych włączonych do opracowania.**

	<b>FLAGS</b>	<b>Mi Seol 2009</b>
<b>Kryteria włączenia</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- pacjenci, u których nie była wcześniej stosowana chemioterapia,</li> <li>- histologicznie potwierdzony nieoperacyjny, lokalnie zaawansowany lub z przerzutami rak żołądka lub rak połączenia przełykowo-żołądkowego,</li> <li>- wiek <math>\geq</math> 18 lat,</li> <li>- obecność zmian mierzalnych,</li> <li>- możliwość przyjmowania leków drogą doustną,</li> <li>- stan ogólny określony na 0 lub 1 stopień według skali <i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>,</li> <li>- prawidłowa czynność wątroby, nerek i szpiku kostnego w momencie randomizacji,</li> <li>- inne standardowe kryteria włączenia.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- pacjenci, u których nie była wcześniej stosowana chemioterapia poza chemioterapią adiuwantową, która została podana przynajmniej 6 miesięcy przed rozpoczęciem badania,</li> <li>- histologicznie potwierdzony zaawansowany rak żołądka, przerzutowy rak żołądka lub rak połączenia przełykowo-żołądkowego,</li> <li>- wiek <math>\geq</math> 70 lat,</li> <li>- obecność przynajmniej jednej mierzalnej zmiany nowotworowej,</li> <li>- stan ogólny określony na 0, 1 lub 2 stopień według skali <i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>,</li> <li>- prawidłowa czynność organów wewnętrznych,</li> <li>- przewidywana długość życia <math>\geq</math> 3 miesiące.</li> </ul>
<b>Kryteria wykluczenia</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- ciężkie choroby towarzyszące, które mogłyby kolidować z protokołem leczenia lub zgodnością protokołu,</li> <li>- inne standardowe kryteria wykluczenia.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- występująca wcześniej neuropatia obwodowa,</li> <li>- występujący wcześniej lub równoległe inny nowotwór złośliwy,</li> <li>- przerzuty do mózgu,</li> <li>- aktywne zakażenie z jednoczesnym leczeniem, które wpływa na ocenę wyników badania.</li> </ul>

**Tab. 10 Porównanie charakterystyki pacjentek z badań włączonych do opracowania.**

Charakterystyka pacjentów	FLAGS		Mi Seol 2009	
	S-1 i cisplatyna (N=521)	fluorouracyl i cisplatyna (n=508)	S-1 i cisplatyna (n=32)	kapecytabina i cisplatyna (n=40)
Wiek, mediana, zakres (lata)	59 (18-83)	60 (20-85)	73 (70-85)	74 (70-82)
≥ 65 lat, n (%)	160 (30,7)	164 (32,3)		
Płeć, n (%)				
mężczyźni	382 (73,3)	347 (68,3)	27 (84,4)	32 (80,0)
kobiety	139 (26,7)	161 (31,7)	5 (15,6)	8 (20,0)
Rasa biała, n (%)	447 (85,8)	438 (86,2)	-	-
Wcześniejsza chemioterapia ad- iuwantowa, n (%):				
- tak			27 (84,4)	33 (82,5)
- nie			5 (15,6)	7 (17,5)
Stan ogólny wg skali ECOG, n (%):				
- 0	226 (43,4)	200 (39,4)	11 (34,4)	12 (30,0)
- 1	295 (56,6)	308 (60,6)	19 (59,4)	25 (62,5)
- 2			2 (6,3)	3 (7,5)
Anatomiczna lokalizacja ogniska pierwotnego, n (%):				
- żołądek	438 (84,1)	417 (82,1)		
- połączenie przełykowo- żołądkowe	82 (15,7)	88 (17,3)		
- żołądek i połączenie żołądkowo- przełykowe	1 (0,2)	3 (0,6)		
Status choroby, n (%):				
- nieoperacyjny			21 (65,5)	28 (70,0)
- wznowa			8 (25,0)	12 (30,0)
Zakres choroby, n (%):				
- miejscowo zaawansowana	23 (4,4)	20 (3,9)		
- 1 przerzut	157 (30,1)	161 (31,7)		
- ≥ 2 przerzuty	340 (65,3)	327 (64,4)		
- brak danych	1 (0,2)	0		



Charakterystyka pacjentów	FLAGS		Mi Seol 2009	
	S-1 i cisplatyna (N=521)	fluorouracyl i cisplatyna (n=508)	S-1 i cisplatyna (n=32)	kapecytabina i cisplatyna (n=40)
Liczba zajętych lokalizacji, n (%):				
- 1			10 (31,3)	12 (30,0)
- 2			12 (37,5)	17 (42,5)
- ≥ 3			8 (25,0)	11 (27,5)
Miejsce przerzutu, n (%):				
- węzły chłonne			22 (68,8)	29 (72,5)
- wątroba			18 (56,3)	26 (65,0)
- otrzewna			10 (31,3)	13 (32,5)
- płuca			3 (9,4)	4 (10,0)
- kości			5 (15,6)	5 (12,5)
- nadnercza			4 (12,5)	7 (17,5)

#### 4.2.5 Opis punktów końcowych

Poniższa tabela zawiera zestawienie pierwszo- i drugorzędowych punktów końcowych przyjętych w poszczególnych badaniach S-1 w skojarzeniu z cisplatyną, zakwalifikowanych do przeglądu systematycznego.

**Tab. 11 Porównanie punktów końcowych badań włączonych do przeglądu systematycznego.**

	FLAGS	Mi Seol 2009
<b>Pierwszorzędowe punkty końcowe</b>	przeżycie ogólne definiowane jako przeżycie od randomizacji do zgonu (z jakiegokolwiek powodu; OS - ang. <i>overall survival</i> )	przeżycie ogólne, definiowane jako przeżycie od otrzymania leczenia do zgonu (OS – ang. <i>overall survival</i> )
<b>Drugorzędowe punkty końcowe</b>	<p>odsetek pacjentów z ogólną odpowiedzią na leczenie (ORR – ang. <i>overall response rate</i>) czyli odsetek pacjentów, którzy uzyskali całkowitą odpowiedź (CR – ang. <i>complete response</i>) lub częściową odpowiedź (PR – ang. <i>partial response</i>), ocenianych według kryteriów RECIST, biorących po uwagę wszystkie lokalizacje nowotworu łącznie. Nie wliczano tu pacjentów ze stabilną chorobą (SD – ang. <i>stable disease</i>) oraz postępującą chorobą (PD- ang. <i>progressive disease</i>)</p> <p>czas trwania odpowiedzi na leczenie (DOR – ang. <i>duration of response</i>), czas mierzony od potwierdzenia odpowiedzi na leczenie a progresją choroby</p> <p>przeżycie wolne od progresji choroby (PFS – ang. <i>progression-free survival</i>), zdefiniowane jako czas od randomizacji do radiologicznie potwierdzonej lub klinicznej progresji choroby lub daty zgonu z jakiegokolwiek przyczyny</p> <p>czas do niepowodzenia terapii (TTF – ang. <i>time to treatment failure</i>)</p> <p>ocena bezpieczeństwa</p>	<p>obiektywna odpowiedź na leczenie czyli odsetek pacjentów z całkowitą odpowiedzią (CR – ang. <i>complete response</i>), częściową odpowiedzią (PR – ang. <i>partial response</i>) lub stabilną chorobą (SD – ang. <i>stable disease</i>) ocenianych według kryteriów RECIST, biorących po uwagę wszystkie lokalizacje nowotworu łącznie. Nie wliczano tu pacjentów z postępującą chorobą (PD- ang. <i>progressive disease</i>)</p> <p>czas do progresji choroby (TTP - ang. <i>time to progression</i>)</p> <p>ocena bezpieczeństwa</p>

## 4.2.6 Skuteczność

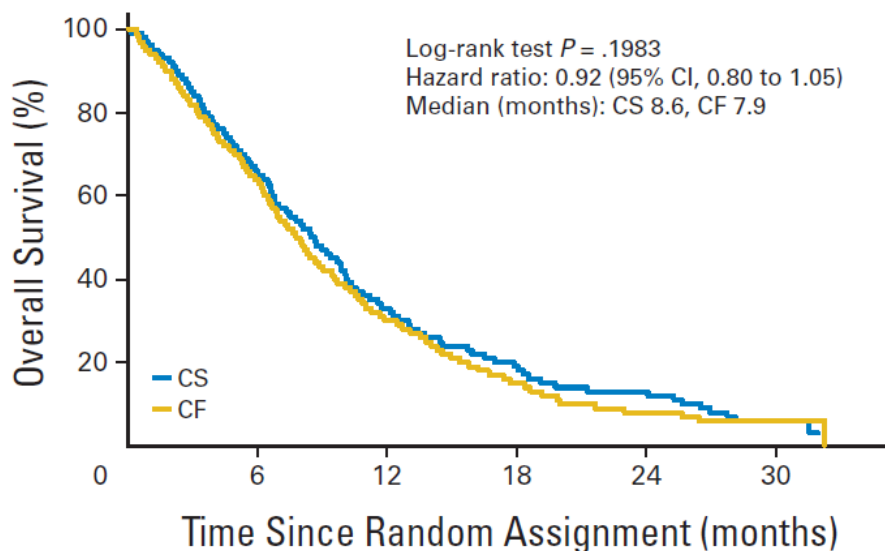
### 4.2.6.1 Analiza skuteczności klinicznej S-1 w skojarzeniu z cisplatyną w porównaniu z fluorouracyłem w skojarzeniu z cisplatyną

Dane na temat skuteczności klinicznej S-1 w skojarzeniu z cisplatyną w porównaniu do fluorouracylu w skojarzeniu z cisplatyną w leczeniu zaawansowanego raka żołądka pochodzą z jednego, dużego (n=1053) randomizowanego badania prowadzonego bez zaślepienia – FLAGS (Ajani 2010).

#### 4.2.6.1.1 Przeżycie ogólne

Mediana czasu obserwacji wyniosła 18,3 miesiąca (95%CI: 12,1; 31,8).<sup>19</sup> Mediana przeżycia pacjentów, którzy otrzymali S-1 w skojarzeniu z cisplatyną wyniosła 8,6 miesięcy (95% CI: 7,9; 9,5), natomiast u pacjentów otrzymujących fluorouracyl z cisplatyną – 7,9 miesięcy (95%CI: 7,25; 8,5). Ryzyko zgonu z jakiegokolwiek powodu nie różniło się statystycznie istotnie pomiędzy pacjentami przyjmującymi schemat S-1 z cisplatyną a pacjentami otrzymującymi fluorouracyl i cisplatynę (HR=0,92; 95%CI: 0,80; 1,05). Na Ryc. 2 przedstawiono krzywą przeżycia Kaplana-Meiera dla obu grup.

**Ryc. 2** Krzywa Kaplana-Meiera przeżycia ogólnego (OS) w badaniu FLAGS (za Ajani et al., J Clin Oncol. 2010 Mar 20;28(9):1547-53). [CS – cisplatyna i S-1; CF – cisplatyna i fluorouracyl].





#### 4.2.6.1.2 Odpowiedź na leczenie i czas trwania odpowiedzi na leczenie

Odpowiedź na leczenie w grupie pacjentów otrzymujących S-1 i cisplatynę oceniono u 402 pacjentów, natomiast w grupie otrzymujących fluorouracyl i cisplatynę u 385. Odsetek pacjentów, u których wystąpiła odpowiedź na leczenie nie różnił się istotnie statystycznie pomiędzy grupami i wyniósł odpowiednio 29,1% i 31,9% (OR=0,87; 95%CI: 0,65; 1,18).

**Tab. 12 Skuteczność leczenia skojarzonego S-1 i cisplatyną vs fluorouracyl i cisplatyną: odpowiedź na leczenie w badaniu FLAGS. Miara wyników: iloraz szans i parametry bezwzględne.**

S-1 i cisplatyna (N=402)		fluorouracyl i cisplatyna (N=385)		p-value	OR (95%CI)	RD (95%CI)
n	%	n	%		p-value	
117	29,1	123	31,9	0,39	0,87 (0,65; 1,18) p=0,39	-

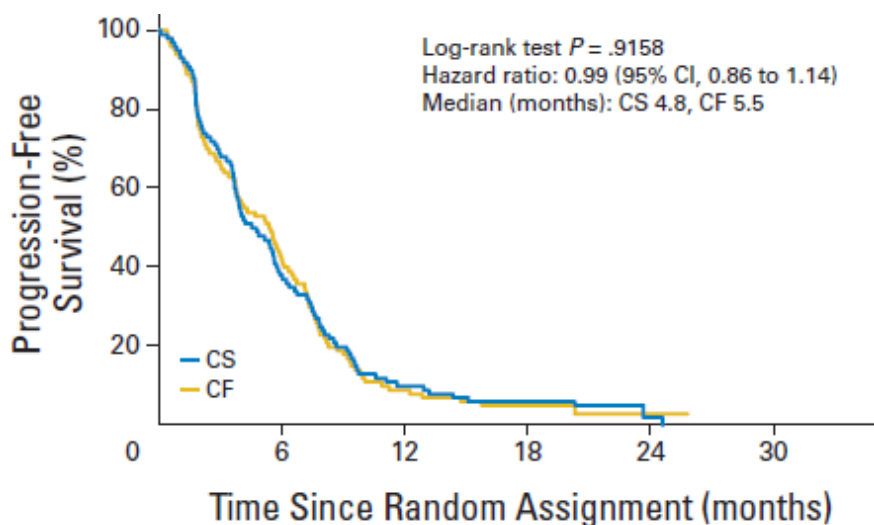
#### 4.2.6.1.3 Czas trwania odpowiedzi na leczenie

Mediana czasu trwania odpowiedzi na leczenie nie różniła się pomiędzy porównywanymi grupami i wyniosła 6,5 miesiąca u pacjentów otrzymujących schemat S-1 i cisplatyna w porównaniu do 5,8 miesięcy u pacjentów otrzymujących fluorouracyl i cisplatynę (HR=0,77; 95%CI: 0,57; 1,03).

#### 4.2.6.1.4 Przeżycie wolne od progresji choroby

Przeżycie wolne od progresji choroby wyniosło 4,8 (95%CI: 4,0; 5,5) miesięcy u pacjentów przyjmujących S-1 i cisplatynę, natomiast w grupie pacjentów otrzymujących fluorouracyl i cisplatynę 5,5 miesiąca (95%CI: 4,34; 5,8). Ryzyko wystąpienia progresji choroby nie różniło się istotnie statystycznie pomiędzy analizowanymi grupami (HR=0,99; 95%CI: 0,86; 1,14, Ryc. 3).

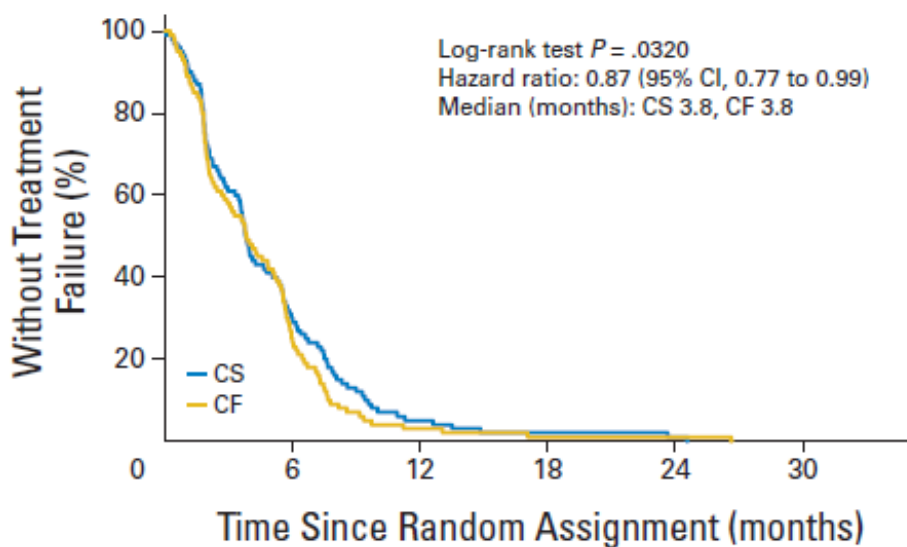
Ryc. 3 Krzywa Kaplana-Meiera przeżycia bez progresji choroby (PFS) w badaniu FLAGS (za Ajani et al., J Clin Oncol. 2010 Mar 20;28(9):1547-53). [CS – cisplatyna i S-1; CF – cisplatyna i fluorouracyl].



#### 4.2.6.1.5 Czas do niepowodzenia terapii

Mediana czasu do niepowodzenia terapii wyniosła w obu ramionach badania 3,8 miesiący. Terapia S-1 i cisplatyną wiązała się z istotnym statystycznie zmniejszeniem ryzyka wystąpienia niepowodzenia terapii o 13% w porównaniu do terapii fluorouracylem i cisplatyną (HR=0,87; 95%CI: 0,77; 0,99, Ryc. 4).

Ryc. 4 Krzywa Kaplana-Meiera czasu do niepowodzenia terapii (TTF) w badaniu FLAGS (za Ajani et al., J Clin Oncol. 2010 Mar 20;28(9):1547-53). [CS – cisplatyna i S-1; CF – cisplatyna i fluorouracyl].



#### 4.2.6.2 Analiza skuteczności klinicznej S-1 w skojarzeniu z cisplatyną w porównaniu do kapecytabiny w skojarzeniu z cisplatyną

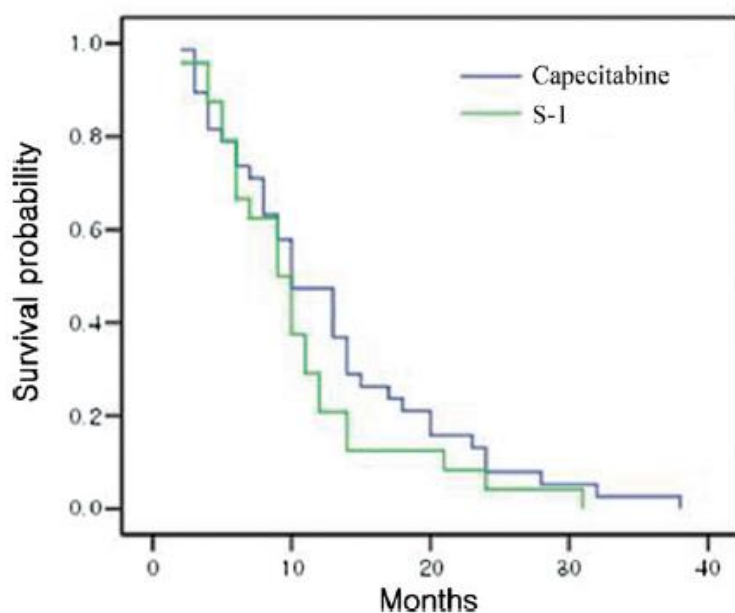
Dane dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa S-1 i cisplatyny w porównaniu do kapecytabiny stosowanej w skojarzeniu z cisplatyną pochodzą z jednego badania obserwacyjnego, do którego włączono 72 chorych (Mi Seol 2009).

##### 4.2.6.2.1 Przeżycie ogólne

Mediana okresu obserwacji wyniosła 18,9 miesięcy (IQR: 2; 31) i 19,2 miesiące (IQR: 2; 38) odpowiednio w grupie z S-1 i w grupie z kapecytabiną, i nie różniła się istotnie statystycznie pomiędzy grupami ( $p=0,343$ ).

Stosowanie S-1 w skojarzeniu z cisplatyną wiązało się ze zmniejszoną szansą zgonu zarówno w 12. jak i 24. miesiącu obserwacji, w porównaniu do grupy stosującej kapecytabinę z cisplatyną. Różnice pomiędzy grupami nie osiągnęły jednak istotności statystycznej w żadnym z momentów oceny. Podczas trwania całego okresu badania odnotowano 27 zgonów w grupie z S-1 oraz 33 w grupie z kapecytabiną, jednak różnica między grupami także nie była istotna statystycznie (Tab. 13, Ryc. 5).

Ryc. 5 Krzywa Kaplana-Meiera przeżycia ogólnego (OS), w badaniu Mi Seol 2009 (za Mi Seol et al. 2009, *Jpn J Clin Oncol* 2009;39(1)43–48).



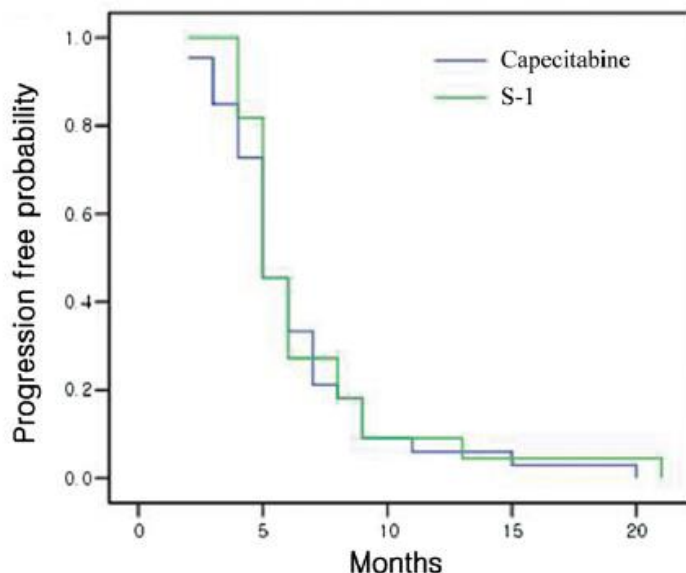
**Tab. 13 Skuteczność S-1 i cisplatyny vs kapecytabina i cisplatyna w badaniu Mi Seol 2009: zgony. Miara wyników: iloraz szans i parametry bezwzględne.**

	S-1 i cisplatyna (N=32)		kapecytabina i cisplatyna (N=40)		p-value	OR (95%CI) p-value	RD (95%CI) p-value
	n	%	n	%			
12 miesięcy	11	41,6	16	47,3	0,807	0,73 (0,26; 2,04) 0,55	-
24 miesiące	2	7,0	3	8,0	1,000	0,80 (0,12; 5,17) 0,81	-
cały okres badania	27	84,4	33	82,5	1,000	1,15 (0,33; 4,02) 0,83	-

#### 4.2.6.2.2 Czas do progresji choroby

Mediana czasu do progresji choroby w grupie leczonych S-1 i cisplatyną wyniosła 5,4 miesiące, podczas gdy w grupie leczonych kapecytabiną i cisplatyną 5,9 miesiące. Różnica między grupami nie była istotna statystycznie ( $p=0,64$ , Ryc. 6).

**Ryc. 6 Krzywa Kaplana-Meiera przeżycia bez progresji choroby (PFS) w badaniu Mi Seol 2009 (za Mi Seol et al. 2009, Jpn J Clin Oncol 2009;39(1)43-48).**



#### 4.2.6.2.3 Obiektywna odpowiedź na leczenie

Wśród pacjentów przyjmujących S-1 i cisplatynę nie odnotowano kompletnej odpowiedzi na leczenie, natomiast u 31% stwierdzono odpowiedź częściową a u 10% stabilizację choroby. W grupie pacjentów otrzymujących kapecytabinę i cisplatynę również nie stwierdzono przypadków całkowitej odpowiedzi na leczenie. Odpowiedź częściową w tej grupie odnotowano u 45% natomiast stabilizację choroby u 10% pacjentów. Różnice między grupami nie były istotne statystycznie (Tab. 14).

Obiektywna odpowiedź na leczenie była wyższa w grupie leczonych kapecytabiną i cisplatyną i wyniosła 55,0% w porównaniu do 40,6%, niemniej różnica między grupami nie była statystycznie istotna (95%CI: 0,45; 1,22, Tab. 14).

**Tab. 14 Skuteczność S-1 i cisplatyny vs kapecytabina i cisplatyna w badaniu Mi Seol 2009: obiektywna odpowiedź na leczenie. Iloraz szans i parametry bezwzględne.**

Punkt końcowy	S-1 i cisplatyna (N=32)		kapecytabina i cisplatyna (N=40)		p-value	OR (95%CI) p-value	RD (95%CI) p-value
	n	%	n	%			
Całkowita odpowiedź (CR)	0	0,0	0	0,0	-	-	-
Częściowa odpowiedź (PR)	10	31,3	18	45,0	0,331	0,56 (0,21; 1,47) 0,24	-
Stabilna choroba (SD)	3	9,4	4	10,0	1,000	0,93 (0,19; 4,50) 0,93	-
Obiektywna odpowiedź na leczenie (CR + PR + SD)	13	40,6	22	55,0	0,246	0,56 (0,22; 1,43) 0,23	-
Postęp choroby (PD)	12	37,5	13	32,5	0,804	1,25 (0,47; 3,30) 0,66	-
Nie nadający się do oceny	7	21,9	5	12,5	0,349	1,96 (0,56; 6,89) 0,29	-

#### 4.2.7 Bezpieczeństwo

Poniżej zestawiono wyniki analizy bezpieczeństwa S-1 stosowanego w skojarzeniu z cisplatyną w porównaniu do fluorouracylu i kapecytabiny, stosowanych w skojarzeniu z cisplatyną. Poza wynikami dla poszczególnych badań, poglądowo zamieszczono wykresy metaanaliz, w przypadku gdy dane działanie niepożądane raportowane było w obu włączonych badaniach.

#### 4.2.7.1 Ciężkie zdarzenia niepożądane

Dane dotyczące częstości występowania przynajmniej jednego ciężkiego zdarzenia niepożądanego pochodzą z badania FLAGS, bez wyróżnienia konkretnego rodzaju zaburzeń ani ich nasilenia. Odsetek pacjentów, którzy zgłaszali przynajmniej jedno ciężkie zdarzenie niepożądane był istotnie niższy w grupie z S-1 (Tab. 15). Szansa wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych była także istotnie niższa w trakcie leczenia S-1 i cisplatiną (Tab. 16).

**Tab. 15 Bezpieczeństwo S-1 i cisplatiny: częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych.**

Punkt końcowy	Kod badania	Grupa eksperymentalna: S-1 i cisplatiną			komparator	Grupa kontrolna			p
		n	N	%		n	N	%	
ciężkie zdarzenia niepożądane	FLAGS	107	521	20,5	fluorouracyl i cisplatiną	151	508	29,7	<0,001

**Tab. 16 Bezpieczeństwo S-1 i cisplatiny: ciężkie zdarzenia niepożądane. Miara wyników: iloraz szans oraz parametry bezwzględne.**

Punkt końcowy	Kod badania	OR (95% CI)	p	RD (95% CI)	p	NNT (95% CI)	Przewaga
ciężkie zdarzenia niepożądane	FLAGS	0,61 (0,46; 0,81)	<0,001	-0,09 (-0,14; -0,04)	<0,001	11,1 (7,1; 25,0)	S-1 i cisplatiną

#### 4.2.7.2 Pacjenci wycofani z powodu toksyczności terapii

W Tab. 17 zestawiono dane dotyczące odsetka pacjentów wycofanych z powodu toksyczności terapii, bez wyróżnienia konkretnego rodzaju zaburzeń oraz ich nasilenia. Leczenie S-1 i cisplatiną wiązało się z mniejszym odsetkiem pacjentów wycofanych z powodu toksyczności w porównaniu do grupy leczonych kapecytabiną, jednak różnica między grupami nie była istotna statystycznie (Tab. 17). Szansa wycofania pacjentów z badania z powodu toksyczności była podobna w obu grupach (Tab. 18).

**Tab. 17 Bezpieczeństwo S-1 i cisplatyny: odsetek pacjentów wycofanych z powodu toksyczności terapii.**

Punkt końcowy	Kod badania	Grupa eksperymentalna: S-1 i cisplatyna			komparator	Grupa kontrolna			p
		n	N	%		n	N	%	
pacjenci wycofani z powodu toksyczności terapii	Mi Seol 2009	5	32	15,6	kapecytabina i cisplatyna	8	40	20,0	0,762

**Tab. 18 Bezpieczeństwo S-1 i cisplatyny: pacjenci wycofani z toksyczności terapii. Miara wyników: iloraz szans oraz parametry bezwzględne.**

Punkt końcowy	Kod badania	OR (95% CI)	P	RD (95% CI)	P	NNT (95% CI)	Przewaga
pacjenci wycofani z badania z powodu zdarzeń niepożądanych	Mi Seol 2009	0,74 (0,22; 2,53)	0,63	-	-	-	-

#### 4.2.7.3 Zgony związane z toksycznością

W badaniu Mi Seol 2009 nie odnotowano przypadków zgonów z powodu toksyczności zarówno w grupie z S-1 jak i z kapecytabiną. W badaniu FLAGS w grupie leczonych S-1 i cisplatyną stwierdzono statystycznie istotną różnicę pod względem odsetka zgonów w porównaniu do grupy otrzymującej fluorouracyl i cisplatynę (Tab. 19). Przyjmowanie S-1 i cisplatyny wiązało się ze zmniejszeniem szansy zgonu z powodu toksyczności do poziomu 49% szansy wystąpienia zdarzenia w grupie kontrolnej (95%CI: 0,25; 0,98), z różnicą ryzyka wynoszącą 2% (95%CI: -0,047; -0,001, Tab. 20).

**Tab. 19 Bezpieczeństwo S-1 i cisplatyny: częstość występowania zgonów związanych z toksycznością.**

Punkt końcowy	Kod badania	Grupa eksperymentalna: S-1 i cisplatyna			komparator	Grupa kontrolna			p
		n	N	%		n	N	%	
zgony związane z toksycznością	FLAGS	13	521	2,5	fluorouracyl i cisplatyna	25	508	4,9	0,041

**Tab. 20 Bezpieczeństwo S-1 i cisplatyny: zgony związane z toksycznością. Miara wyników: ilorzaz szans oraz parametry bezwzględne.**

Punkt końcowy	Kod badania	OR (95% CI)	p	RD (95% CI)	p	NNT (95% CI)	Przewaga
zgony związane z toksycznością	FLAGS	0,49 (0,25; 0,98)	0,04	-0,02 (-0,047; -0,001)	0,04	41,22 (21,1; 855,6)	S-1 i cisplatyna

#### 4.2.7.4 Odmowa uczestnictwa w badaniu z powodu toksyczności

Odsetek pacjentów rezygnujących z uczestnictwa w badaniu z powodu toksyczności terapii był podobny zarówno w grupie z S-1 jak i z kapecytabiną (Tab. 21). Również szansa rezygnacji pacjentów z uczestnictwa w badaniu z powodu toksyczności nie różniła się między grupami (Tab. 22).

**Tab. 21 Bezpieczeństwo S-1 i cisplatyny: odsetek pacjentów odmawiających uczestnictwa w badaniu z powodu toksyczności.**

Punkt końcowy	Kod badania	Grupa eksperymentalna: S-1 i cisplatyna			komparator	Grupa kontrolna			p
		n	N	%		n	N	%	
Odmowa uczestnictwa w badaniu z powodu toksyczności	Mi Seol 2009	2	32	6,3	kapecytabina i cisplatyna	3	40	7,5	1,000

**Tab. 22 Bezpieczeństwo S-1 i cisplatyny: odmowa uczestnictwa w badaniu z powodu toksyczności. Miara wyników: ilorzaz szans oraz parametry bezwzględne.**

Punkt końcowy	Kod badania	OR (95% CI)	p	RD (95% CI)	p	NNT (95% CI)	Przewaga
Odmowa uczestnictwa w badaniu z powodu toksyczności	Mi Seol 2009	0,82 (0,13; 5,24)	0,84	-	-	-	-

#### 4.2.7.5 Działania niepożądane wszystkich stopni

Poniżej zestawiono analizę dotyczącą działań niepożądanych wszystkich stopni nasilenia, odnoszącą się do zaburzeń występujących w poszczególnych układach lub organach.

##### 4.2.7.5.1 Krew i układ chłonny

W obu badaniach włączonych do przeglądu opisano zdarzenia niepożądane dotyczące zaburzeń krwi i układu chłonnego, które wymieniono w Tab. 23.



Istotnie statystycznie różnice pomiędzy grupą stosującą S-1 i cisplatynę a grupą kontrolną zaobserwowano dla następujących zdarzeń niepożądanych (Tab. 24):

- neutropenii - szansa wystąpienia w grupie leczonych S-1 i cisplatyną stanowiła 33% szansy wystąpienia zdarzenia w grupie kontrolnej stosującej fluorouracyl i cisplatynę (95%CI: 0,24; 0,43, Ryc. 8),
- trombocytopenii - przyjmowanie S-1 i cisplatyny wiązało się z prawie dwukrotnie niższą szansą wystąpienia zdarzenia w porównaniu do fluorouracylu i cisplatyny (OR=0,57; 95%CI: 0,44; 0,73, Ryc. 9),
- gorączki neutropenicznej – szansa wystąpienia zdarzenia stanowiła 31% szansy wystąpienia zdarzenia w grupie stosujących fluorouracyl i cisplatynę (95%CI: 0,20; 0,50).
- Nie stwierdzono różnic istotnych statystycznie w szansie wystąpienia pozostałych zdarzeń niepożądanych w porównaniu do grupy kontrolnej (Tab. 24, Ryc. 7).

Ponadto w badaniu FLAGS zawarto informację o zgonach związanych z mielosupresją wynikającą z toksyczności terapii. W grupie leczonych S-1 i cisplatyną stwierdzono istotnie mniejszy odsetek zgonów z powodu zahamowania czynności szpiku kostnego w porównaniu do grupy z fluorouracylem (1% vs 3%, p=0,001). Szansa wystąpienia zgonu z powodu mielosupresji w grupie leczonych S-1 i cisplatyną stanowiła 27% szansy w grupie kontrolnej (95%CI: 0,09; 0,84, p=0,02).

**Tab. 23 Bezpieczeństwo S-1 i cisplatyny: częstość występowania działań niepożądanych dotyczących krwi i układu chłonnego.**

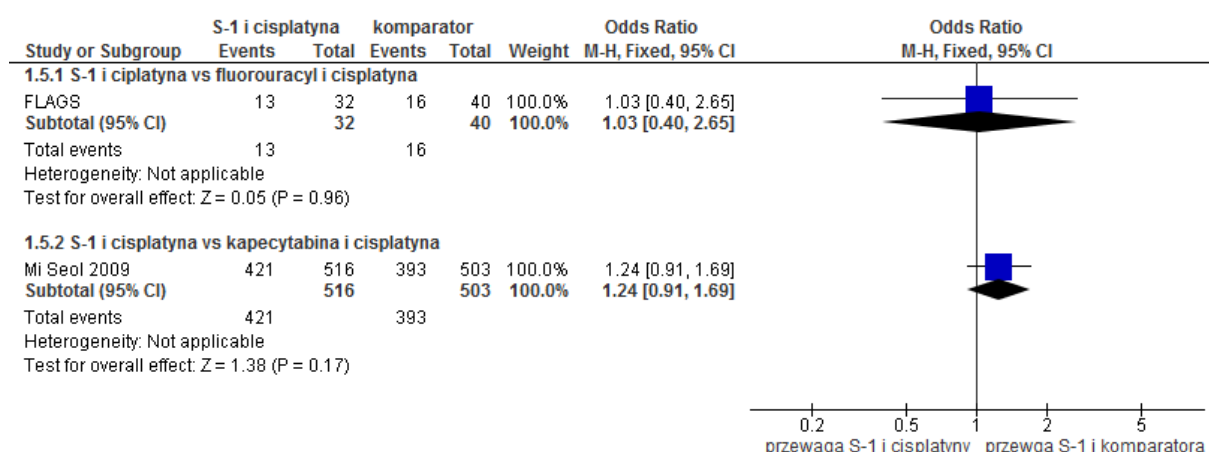
Punkt końcowy	Kod badania	Grupa eksperymentalna: S-1 i cisplatyna			komparator	Grupa kontrolna			
		n	N	%		n	N	%	p
<b>anemia</b>	FLAGS	421	516	81,6	fluorouracyl i cisplatyna	393	503	78,1	0,169
	Mi Seol 2009	13	32	40,6	kapecytabina i cisplatyna	16	40	40,0	0,957
<b>neutropenia</b>	FLAGS	313	517	60,5	fluorouracyl i cisplatyna	415	503	82,5	<b>&lt;0,001</b>
	Mi Seol 2009	9	32	28,1	kapecytabina i cisplatyna	8	40	20,0	0,420
<b>trombocytopenia</b>	FLAGS	190	516	36,8	fluorouracyl i cisplatyna	254	503	50,5	<b>&lt;0,001</b>
	Mi Seol 2009	9	32	28,1	kapecytabina i cisplatyna	7	40	17,5	0,281

<b>leukopenia</b>	FLAGS	284	517	54,9	fluorouracyl i cisplatyna	383	503	76,1	<b>&lt;0,001</b>
<b>gorączka neutropeniczna</b>	FLAGS	26	521	5,0	fluorouracyl i cisplatyna	73	508	14,4	<b>&lt;0,001</b>
<b>zgony związane z mielosupresją</b>	FLAGS	4	521	0,8	fluorouracyl i cisplatyna	14	508	2,8	<b>0,001</b>

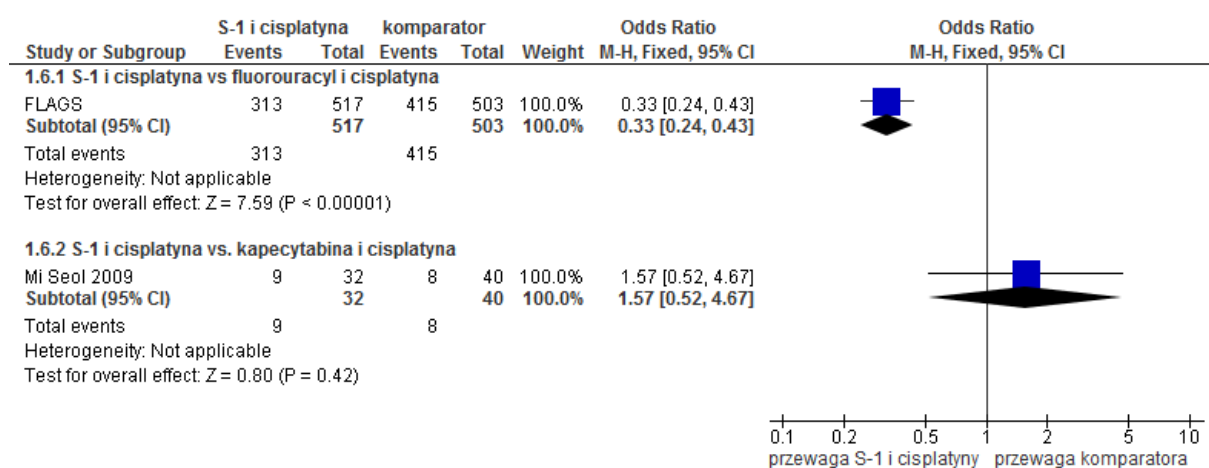
**Tab. 24 Bezpieczeństwo S-1 i cisplatyny: działanie niepożądane dotyczące krwi i układu chłonnego. Miara wyników: iloraz szans oraz parametry bezwzględne.**

<b>Punkt końcowy</b>	<b>Kod badania</b>	<b>OR (95% CI)</b>	<b>p</b>	<b>RD (95% CI)</b>	<b>p</b>	<b>NNT (95% CI)</b>	<b>Prze-waga</b>
<b>anemia</b>	FLAGS	1,03 (0,40; 2,65)	0,96	-	-	-	-
	Mi Seol 2009	1,24 (0,91; 1,69)	0,17	-	-	-	-
<b>neutropenia</b>	FLAGS	0,33 (0,24; 0,43)	<0,001	-0,22 (-0,27; -0,17)	<0,001	4,5 (3,7; 5,9)	S-1 i cisplatyna
	Mi Seol 2009	1,57 (0,52; 4,67)	0,42	-	-	-	-
<b>trombocytopenia</b>	FLAGS	0,57 (0,44; 0,73)	<0,001	-0,14 (-0,20; -0,08)	<0,001	7,1 (5,0; 12,5)	S-1 i cisplatyna
	Mi Seol 2009	1,84 (0,60; 5,67)	0,28	-	-	-	-
<b>leukopenia</b>	FLAGS	0,38 (0,29; 0,50)	<0,001	-0,21 (-0,27; -0,16)	<0,001	4,8 (3,7; 6,3)	S-1 i cisplatyna
<b>gorączka neutropeniczna</b>	FLAGS	0,31 (0,20; 0,50)	<0,001	-0,09 (-0,13; -0,06)	<0,001	11,1 (7,7; 16,7)	S-1 i cisplatyna
<b>zgony związane z mielosupresją</b>	FLAGS	0,27 (0,09; 0,84)	0,02	-0,02 (-0,036; -0,004)	0,02	50,3 (27,8; 263,6)	S-1 i cisplatyna

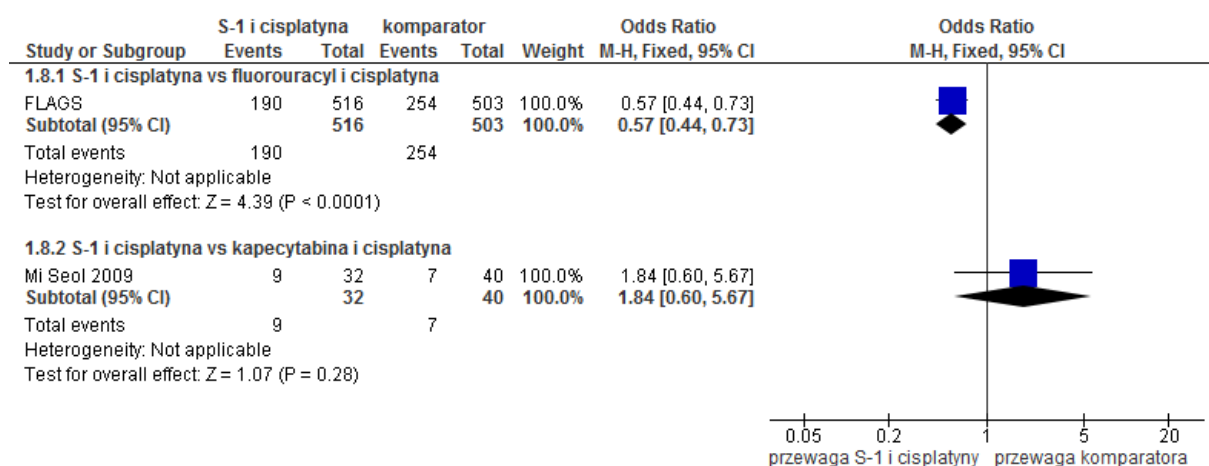
Ryc. 7 Metaanaliza bezpieczeństwa S-1 i cisplatyny: anemia. Miara wyników: iloraz szans.



Ryc. 8 Metaanaliza bezpieczeństwa S-1 i cisplatyny: neutropenia. Miara wyników: iloraz szans.



Ryc. 9 Metaanaliza bezpieczeństwa S-1 i cisplatyny: trombocytopenia. Miara wyników: iloraz szans.



#### 4.2.7.5.2 Układ pokarmowy

W Tab. 25 zestawiono działania niepożądane wszystkich stopni dotyczące zaburzeń układu pokarmowego. Stosowanie schematu leczenia S-1 i cisplatyny w porównaniu do fluorouracylu i cisplatyny wiązało się z mniejszą szansą wystąpienia wymiotów oraz biegunki (Ryc. 11, Ryc. 13). Szansa wystąpienia zaburzeń wątroby, mierzonych podwyższonym poziomem bilirubiny, była ponad dwukrotnie większa w grupie z S-1 niż w grupie z fluorouracylem (OR=2,44; 95%CI: 1,64; 3,64). Nie stwierdzono różnic istotnych statystycznie pomiędzy grupą eksperymentalną a kontrolną dla pozostałych zdarzeń niepożądanych wymienionych Tab. 26 (Ryc. 10, Ryc. 12, Ryc. 14).

**Tab. 25 Bezpieczeństwo S-1 i cisplatyny: częstość występowania działań niepożądanych dotyczących układu pokarmowego.**

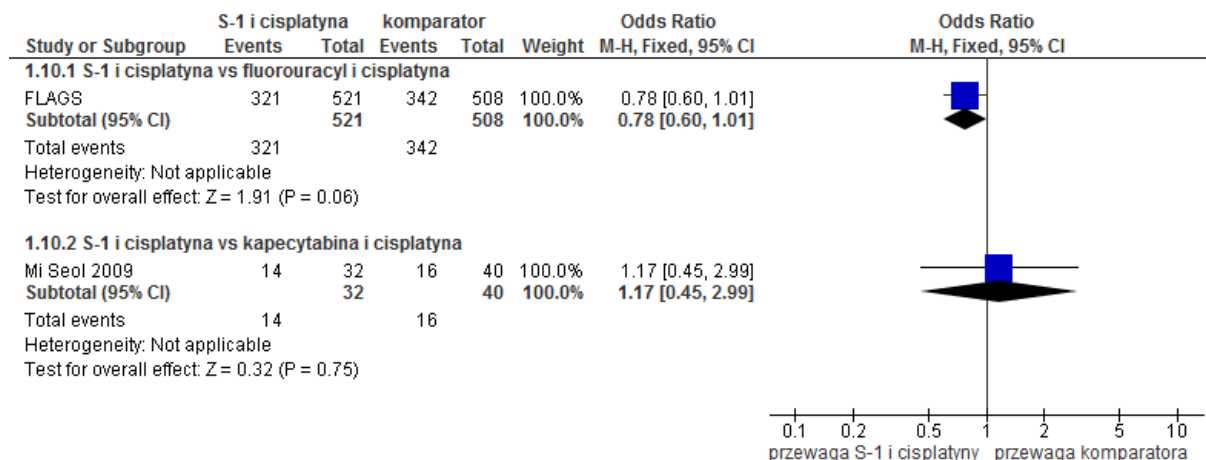
Punkt końcowy	Kod badania	Grupa eksperymentalna: S-1 i cisplatyna			komparator	Grupa kontrolna			
		n	N	%		n	N	%	p
nudności	FLAGS	321	521	61,6	fluorouracyl i cisplatyna	342	508	67,3	0,056
	Mi Seol 2009	14	32	43,8	kapecytabina i cisplatyna	16	40	40,0	0,748
wymioty	FLAGS	250	521	48,0	fluorouracyl i cisplatyna	281	508	55,3	<b>0,019</b>
	Mi Seol 2009	9	32	28,1	kapecytabina i cisplatyna	13	40	32,5	0,689
anoreksja	FLAGS	164	521	31,5	fluorouracyl i cisplatyna	175	508	34,4	0,311
	Mi Seol 2009	22	32	68,8	kapecytabina i cisplatyna	24	40	60,0	0,442
biegunka	FLAGS	152	521	29,2	fluorouracyl i cisplatyna	195	508	38,4	<b>0,002</b>
	Mi Seol 2009	6	32	18,8	kapecytabina i cisplatyna	9	40	22,5	0,697
ból brzucha	FLAGS	131	521	25,1	fluorouracyl i cisplatyna	114	508	22,4	0,309
	Mi Seol 2009	7	32	21,9	kapecytabina i cisplatyna	4	40	10,0	0,199
podwyższony poziom bilirubiny	FLAGS	88	521	16,9	fluorouracyl i cisplatyna	39	508	7,7	<b>&lt;0,001</b>

<b>podwyższona aktywność aminotransferaz (ALT lub AST)</b>	FLAGS	11	521	2,1	fluorouracyl i cisplatyna	12	508	2,4	0,785
--	-------	----	-----	-----	---------------------------	----	-----	-----	-------

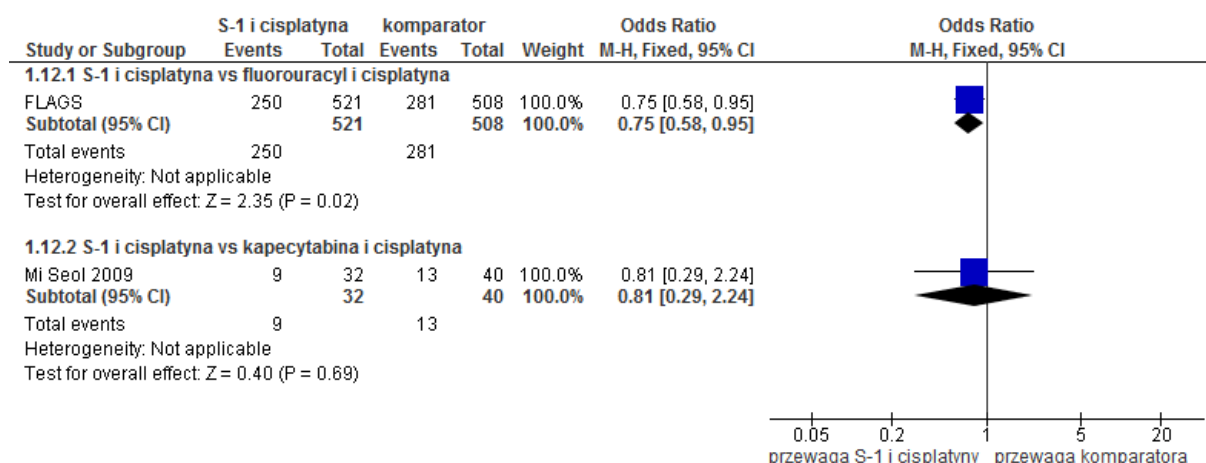
**Tab. 26 Bezpieczeństwo S-1 i cisplatyny: działania niepożądane dotyczące układu pokarmowego. Miara wyników: iloraz szans oraz parametry bezwzględne.**

<b>Punkt końcowy</b>	<b>Kod badania</b>	<b>OR (95% CI)</b>	<b>P</b>	<b>RD (95% CI)</b>	<b>P</b>	<b>NNT (95% CI)</b>	<b>Przewaga</b>
<b>nudności</b>	FLAGS	0,78 (0,60; 1,01)	0,06	-	-	-	-
	Mi Seol 2009	1,17 (0,45; 2,99)	0,75	-	-	-	-
<b>wymioty</b>	FLAGS	0,75 (0,58; 0,95)	0,02	-0,07 (-0,13; -0,01)	0,02	14,3 (7,7; 100,0)	S-1 i cisplatyna
	Mi Seol 2009	0,81 (0,29; 2,24)	0,69	-	-	-	-
<b>anoreksja</b>	FLAGS	0,87 (0,67; 1,13)	0,31	-	-	-	-
	Mi Seol 2009	1,47 (0,55; 3,90)	0,44	-	-	-	-
<b>biegunka</b>	FLAGS	0,66 (0,51; 0,86)	0,002	-0,09 (-0,15; -0,03)	0,002	11,1 (6,7; 33,3)	S-1 i cisplatyna
	Mi Seol 2009	0,79 (0,25; 2,53)	0,70	-	-	-	-
<b>ból brzucha</b>	FLAGS	1,16 (0,87; 1,55)	0,31	-	-	-	-
	Mi Seol 2009	2,52 (0,67; 9,53)	0,17	-	-	-	-
<b>podwyższony poziom bilirubiny</b>	FLAGS	2,44 (1,64; 3,64)	<0,001	0,09 (0,05; 0,13)	<0,001	11,1 (7,7; 20,0)	komparator
<b>podwyższona aktywność aminotransferaz (ALT lub AST)</b>	FLAGS	0,89 (0,39; 2,04)	0,79	-	-	-	-

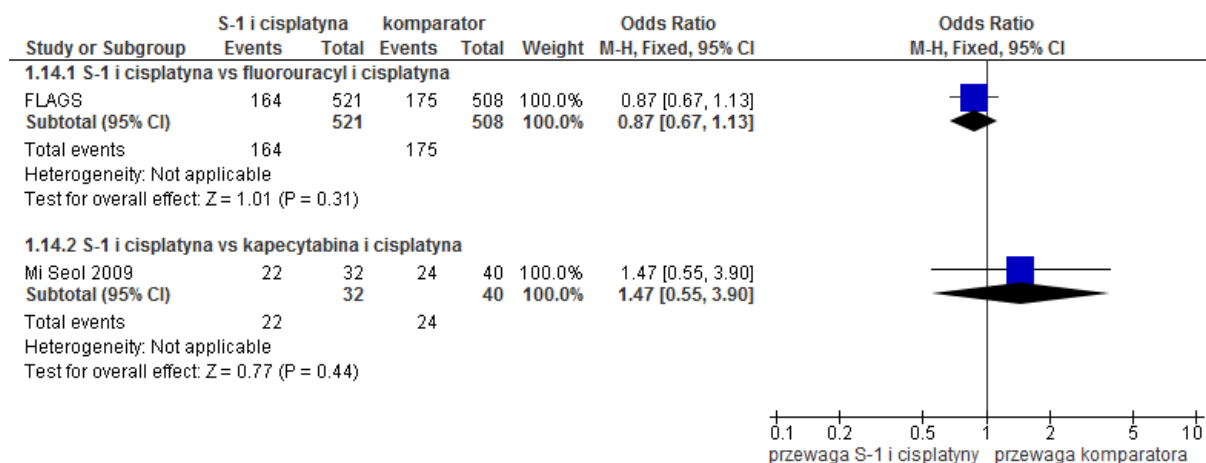
**Ryc. 10 Metaanaliza bezpieczeństwa S-1 i cisplatyny: nudności. Miara wyników: ilorzans.**



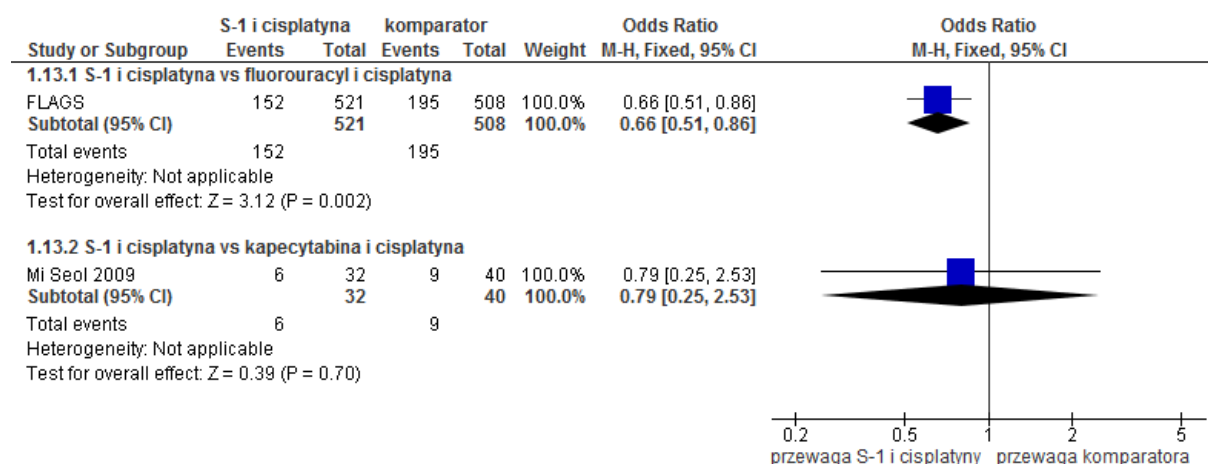
**Ryc. 11 Metaanaliza bezpieczeństwa S-1 i cisplatyny: wymioty. Miara wyników: ilorzans.**



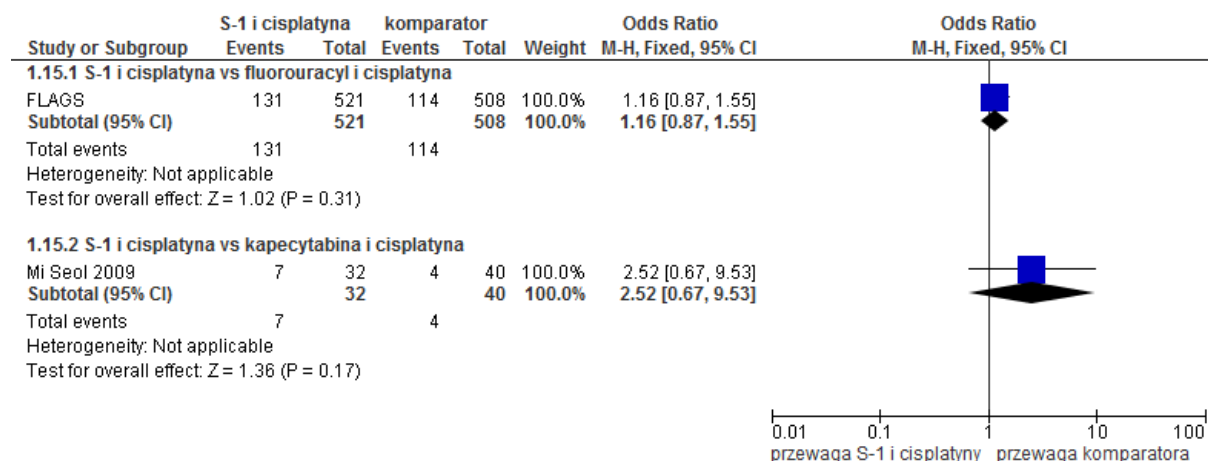
**Ryc. 12 Metaanaliza bezpieczeństwa S-1 i cisplatyny: anoreksja. Miara wyników: ilorzans.**



**Ryc. 13** Metaanaliza bezpieczeństwa S-1 i cisplatyny: biegunka. Miara wyników: ilorzazszans.



**Ryc. 14** Metaanaliza bezpieczeństwa S-1 i cisplatyny: ból brzucha. Miara wyników: ilorzazszans.



#### 4.2.7.5.3 Układ nerwowy

W Tab. 27 umieszczono zgłaszane zdarzenia niepożądane dotyczące układu nerwowego w badaniach włączonych do przeglądu. Odsetek pacjentów zgłaszających zdarzenia niepożądane nie różnił się pomiędzy grupą przyjmujących S-1 i cisplatinę a grupą kontrolną. Nie stwierdzono także różnic istotnych statystycznie w szansie wystąpienia zdarzeń zgłaszanych w trakcie badań (Tab. 28).

**Tab. 27 Bezpieczeństwo S-1 i cisplatyny: częstość występowania zdarzeń niepożądanych dotyczących układu nerwowego.**

Punkt końcowy	Kod badania	Grupa eksperymentalna: S-1 i cisplatyna			komparator	Grupa kontrolna			
		n	N	%		n	N	%	p
zmęczenie	FLAGS	205	521	39,3	fluorouracyl i cisplatyna	200	508	39,4	0,994
neuropatia czuciowa	Mi Seol 2009	3	32	9,4	kapecytabina i cisplatyna	4	40	10,0	1,000
astenia	Mi Seol 2009	23	32	71,9	kapecytabina i cisplatyna	26	40	65,0	0,534

**Tab. 28 Bezpieczeństwo S-1 i cisplatyny: działania niepożądane dotyczące układu nerwowego. Miara wyników: Miara wyników: iloraz szans oraz parametry bezwzględne.**

Punkt końcowy	Kod badania	OR (95% CI)	p	RD (95% CI)	p	NNT (95% CI)	Przewaga
zmęczenie	FLAGS	1,00 (0,78; 1,28)	0,99	-	-	-	-
neuropatia czuciowa	Mi Seol 2009	0,93 (0,19; 4,50)	0,93	-	-	-	-
astenia	Mi Seol 2009	1,38 (0,50; 3,77)	0,53	-	-	-	-

#### 4.2.7.5.4 Układ moczowy

W badaniu FLAGS odnotowano zdarzenia niepożądane związane z zaburzeniami układu moczowego świadczące o zaburzeniu czynności nerek (Tab. 29).

Szansa wystąpienia zmniejszonego klirensu kreatyniny w stosujących S-1 i cisplatynę stanowiła 42% szansy wystąpienia zdarzenia w grupie, u której stosowano fluorouracyl i cisplatynę (95%CI: 0,32; 0,55). Także szansa wystąpienia podwyższonego poziomu kreatyniny była mniejsza w grupie eksperymentalnej (OR=0,54; 95%CI: 0,33; 0,88, Tab. 30).



**Tab. 29 Bezpieczeństwo S-1 i cisplatyny: częstość występowania działań niepożądanych dotyczących układu moczowego.**

Punkt końcowy	Kod badania	Grupa eksperymentalna: S-1 i cisplatyna			komparator	Grupa kontrolna			
		n	N	%		n	N	%	p
zmniejszony klirens kreatyniny	FLAGS	118	521	22,6	fluorouracyl i cisplatyna	208	508	40,9	0,000
podwyższony poziom kreatyniny	FLAGS	27	521	5,2	fluorouracyl i cisplatyna	47	508	9,3	0,012

**Tab. 30 Bezpieczeństwo S-1 i cisplatyny: działania niepożądane dotyczące układu moczowego. Miara wyników: iloraz szans oraz parametry bezwzględne.**

Punkt końcowy	Kod badania	OR (95% CI)	p	RD (95% CI)	p	NNT (95% CI)	Przewaga
zmniejszony klirens kreatyniny	FLAGS	0,42 (0,32; 0,55)	<0,001	-0,18 (-0,24; -0,13)	<0,001	5,6 (4,2; 7,7)	S-1 i cisplatyna
zwiększone stężenie kreatyniny	FLAGS	0,54 (0,33; 0,88)	0,01	-0,04 (-0,07; -0,01)	0,01	25,0 (14,3; 100,0)	S-1 i cisplatyna

#### 4.2.7.5.5 Skóra i tkanki podskórne

W badaniu Mi Seol 2009 podano informacje na temat częstości występowania zespołu erytrodystezji dłoniowo-podeszwowej (Tab. 31).

Szansa wystąpienia zdarzenia w grupie eksperymentalnej była niższa w porównaniu do grupy, u której stosowano kapecytabinę i cisplatynę (OR=0,16; 95%CI: 0,03; 0,76) z różnicą ryzyka wynoszącą 24% (95%CI: -0,40; -0,07).

**Tab. 31 Bezpieczeństwo S-1 i cisplatyny: częstość występowania działań niepożądanych dotyczących skóry i tkanki podskórnej.**

Punkt końcowy	Kod badania	Grupa eksperymentalna: S-1 i cisplatyna			komparator	Grupa kontrolna			
		n	N	%		n	N	%	p
zespół erytrodystezji dłoniowo-podeszwowej	Mi Seol 2009	2	32	6,3	kapecytabina i cisplatyna	12	40	30,0	<b>0,015</b>

**Tab. 32 Bezpieczeństwo S-1 i cisplatyny: działania niepożądane dotyczące skóry i tkanki podskórnej. Miara wyników: iloraz szans oraz parametry bezwzględne.**

Punkt końcowy	Kod badania	OR (95% CI)	P	RD (95% CI)	P	NNT (95% CI)	Przewaga
zespół eryto-dystezji dłoniowo-podeszwowej	Mi Seol 2009	0,16 (0,03; 0,76)	0,02	-0,24 (-0,40; -0,07)	0,005	4,2	S-1 i cisplatyna

#### 4.2.7.5.6 Zaburzenia metabolizmu

W badaniach włączonych do przeglądu opisano zdarzenia niepożądane dotyczące zaburzeń metabolizmu, które wymieniono w Tab. 33.

Istotnie statystycznie różnice pomiędzy badanymi grupami zaobserwowano dla następujących zdarzeń niepożądanych (Tab. 34):

- hipokaliemii – szansa wystąpienia zdarzenia w grupie otrzymujących S-1 i cisplatynę wyniosła 37% szansy w grupie przyjmującej fluorouracyl i cisplatynę (95%CI: 0,24; 0,56),
- hipofosfatemii – stosowanie S-1 i cisplatyny wiązało się z obniżeniem szansy wystąpienia zdarzenia do poziomu 31% szansy występującej w grupie otrzymującej fluorouracyl i cisplatynę (95%CI: 0,15; 0,64).

W przypadku pozostałych działań niepożądanych nie odnotowano różnic istotnych statystycznie pomiędzy grupami.

**Tab. 33 Bezpieczeństwo S-1 i cisplatyny: częstość występowania działań niepożądanych dotyczących zaburzeń metabolizmu.**

Punkt końcowy	Kod badania	Grupa eksperymentalna: S-1 i cisplatyna			komparator	Grupa kontrolna			p
		n	N	%		n	N	%	
hipomagnezemia	FLAGS	52	521	10,0	fluorouracyl i cisplatyna	52	508	10,2	0,892
hipokaliemia	FLAGS	36	521	6,9	fluorouracyl i cisplatyna	85	508	16,7	<0,001
hipofosfatemia	FLAGS	10	521	1,9	fluorouracyl i cisplatyna	30	508	5,9	0,001
hiponatremia	Mi Seol 2009	3	32	9,4	kapecytabina i cisplatyna	4	40	10,0	1,000

**Tab. 34 Bezpieczeństwo S-1 i cisplatyny: działania niepożądane dotyczące parametrów biochemicznych. Miara wyników: iloraz szans oraz parametry bezwzględne.**

Punkt końcowy	Kod badania	OR (95% CI)	p	RD (95% CI)	p	NNT (95% CI)	Przewaga
hipomagnezemia	FLAGS	0,97 (0,65; 1,46)	0,89	-	-	-	-
hipokaliemia	FLAGS	0,37 (0,24; 0,56)	<0,001	-0,10 (-0,14; -0,06)	<0,001	10,0 (7,1; 16,7)	S-1 i cisplatyna
hipofosfatemia	FLAGS	0,31 (0,15; 0,64)	<0,001	-0,04 (-0,06; -0,02)	0,001	25,0 (16,7; 50,0)	S-1 i cisplatyna
hiponatremia	Mi Seol 2009	0,93 (0,19; 4,50)	0,93	-	-	-	-

#### 4.2.7.5.7 Pozostałe zdarzenia niepożądane

Poniżej zestawiono pozostałe zdarzenia niepożądane raportowane w publikacjach z badań FLAGS i Mi Seol 2009 (Tab. 35).

Istotnie statystycznie różnice stwierdzono dla następujących zdarzeń niepożądanych (Tab. 36):

- zapalenia jamy ustnej – szansa wystąpienia zdarzenia w grupie otrzymującej S-1 i cisplatynę stanowiła 16% szansy w grupie stosującej fluorouracyl i cisplatynę (95%CI: 0,10; 0,23, Ryc. 15),
- zapalenia błon śluzowych – stosowanie S-1 i cisplatyny wiązało się z mniejszą szansą wystąpienia zapalenia błon śluzowych w porównaniu do grupy kontrolnej otrzymujących fluorouracyl i cisplatynę (OR=0,09; 95%CI: 0,06; 0,15).

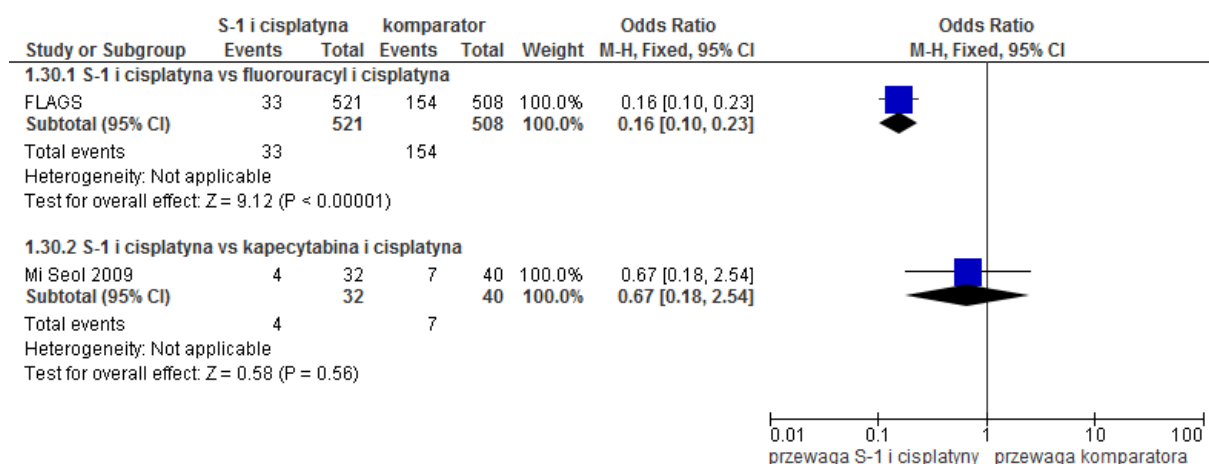
**Tab. 35 Bezpieczeństwo S-1 i cisplatyny: częstość występowania pozostałych zdarzeń niepożądanych.**

Punkt końcowy	Kod badania	Grupa eksperymentalna: S-1 i cisplatyna			komparator	Grupa kontrolna			
		n	N	%		n	N	%	p
zapalenie jamy ustnej	FLAGS	33	521	6,3	fluorouracyl i cisplatyna	154	508	30,3	<0,001
	Mi Seol 2009	4	32	12,5	kapecytabina i cisplatyna	7	40	17,5	0,744
odwodnienie	FLAGS	63	521	12,1	fluorouracyl i cisplatyna	79	508	15,6	0,108
obniżenie masy ciała	FLAGS	148	521	28,4	fluorouracyl i cisplatyna	164	508	32,3	0,176
zapalenie błon śluzowych	FLAGS	20	521	3,8	fluorouracyl i cisplatyna	152	508	29,9	<0,001
infekcje	Mi Seol 2009	4	32	12,5	kapecytabina i cisplatyna	3	40	7,5	0,692

**Tab. 36 Bezpieczeństwo S-1 i cisplatyny: inne zdarzenia niepożądane. Miara wyników: iloraz szans oraz parametry bezwzględne.**

Punkt końcowy	Kod badania	OR (95% CI)	p	RD (95% CI)	p	NNT (95% CI)	Przewaga
zapalenie jamy ustnej	FLAGS	0,16 (0,10; 0,23)	<0,001	-0,24 (-0,28; -0,19)	<0,001	4,2 (3,6; 5,3)	S-1 i cisplatyna
	Mi Seol 2009	0,67 (0,18; 2,54)	0,56	-	-	-	-
odwodnienie	FLAGS	0,75 (0,52; 1,07)	0,11	-	-	-	-
obniżenie masy ciała	FLAGS	0,83 (0,64; 1,09)	0,18	-	-	-	-
zapalenie błon śluzowych	FLAGS	0,09 (0,06; 0,15)	<0,001	-0,26 (-0,30; -0,22)	<0,001	3,8 (3,3; 4,5)	S-1 i cisplatyna
infekcje	Mi Seol 2009	1,76 (0,36; 8,51)	0,48	-	-	-	-

Ryc. 15 Metaanaliza bezpieczeństwa S-1 i cisplatyny: zapalenie jamy ustnej. Miara wyników: iloraz szans.



#### 4.2.7.6 Zdarzenia niepożądane o 3 oraz 4 stopniu nasilenia.

Poniżej zestawiono działania niepożądane o 3. oraz 4. stopniu nasilenia, zgłaszane podczas badania FLAGS i Mi Seol 2009.

##### 4.2.7.6.1 Krew i układ chłonny

W Tab. 37 zestawiono frekwencję zdarzeń niepożądanych dotyczących krwi i układu chłonnego stopnia 3. i 4.

Przyjmowanie S-1 wiązało się z mniejszą szansą wystąpienia neutropenii, leukopenii i trombocytopenii w porównaniu do grupy, u której stosowano fluorouracyl i cisplatynę (Tab. 38, Ryc. 17). W przypadku pozostałych zdarzeń niepożądanych nie odnotowano różnic istotnych statystycznie pomiędzy grupą eksperymentalną a kontrolną (Tab. 38, Ryc. 16).

Tab. 37 Bezpieczeństwo S-1 i cisplatyny: częstość występowania zdarzeń niepożądanych stopnia 3. oraz 4. dotyczących krwi i układu chłonnego.

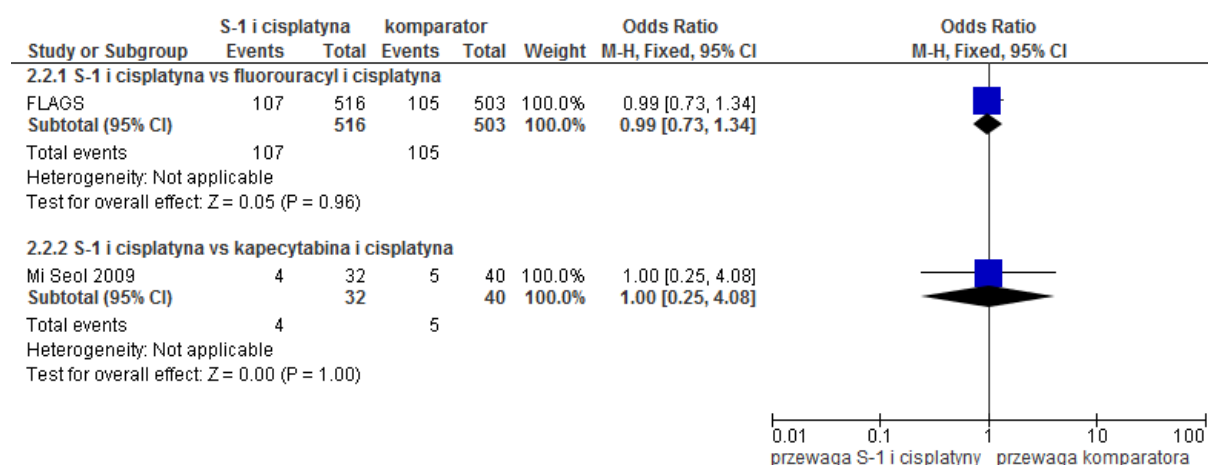
Punkt końcowy	Kod badania	Grupa eksperymentalna: S-1 i cisplatyna			komparator	Grupa kontrolna			p
		n	N	%		n	N	%	
		<b>anemia</b>	FLAGS	107		516	20,7	fluorouracyl i cisplatyna	
	Mi Seol 2009	4	32	12,5	kapecytabina i cisplatyna	5	40	12,5	1,000
<b>neutropenia</b>	FLAGS	167	517	32,3	fluorouracyl i cisplatyna	320	503	63,6	<b>&lt;0,001</b>

	Mi Seol 2009	1	32	3,1	kapecytabina i cisplatyna	1	40	2,5	1,000
<b>leukopenia</b>	FLAGS	71	517	13,7	fluorouracyl i cisplatyna	167	503	33,2	<b>&lt;0,001</b>
<b>trombocytopenia</b>	FLAGS	43	516	8,3	fluorouracyl i cisplatyna	68	503	13,5	<b>0,008</b>

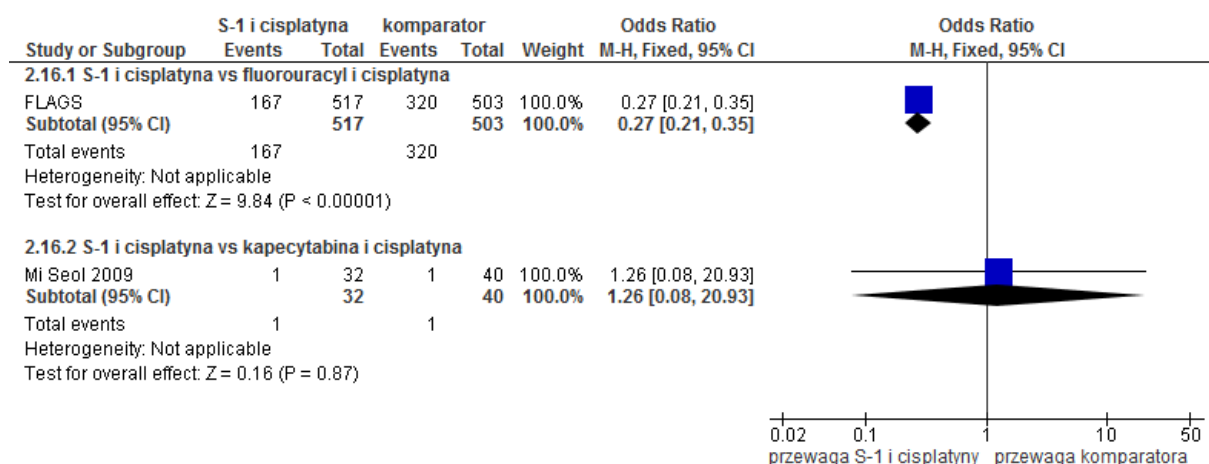
**Tab. 38 Bezpieczeństwo S-1 i cisplatyny: zdarzenia niepożądane stopnia 3. oraz 4. dotyczące krwi i układu chłonnego. Miara wyników: iloraz szans oraz parametry bezwzględne.**

Punkt końcowy	Kod badania	OR (95% CI)	p	RD (95% CI)	p	NNT (95% CI)	Przewaga
<b>anemia</b>	FLAGS	0,99 (0,73; 1,34)	0,96	-	-	-	-
	Mi Seol 2009	1,00 (0,25; 4,08)	1,00	-	-	-	-
<b>neutropenia</b>	FLAGS	0,27 (0,21; 0,35)	<0,001	-0,31 (-0,37; -0,25)	<0,001	3,2 (2,7; 4,0)	S-1 i cisplatyna
	Mi Seol 2009	1,26 (0,08; 20,93)	0,87	-	-	-	-
<b>leukopenia</b>	FLAGS	0,32 (0,23; 0,44)	<0,001	-0,19 (-0,25; -0,14)	<0,001	5,3 (4,0; 7,1)	S-1 i cisplatyna
<b>trombocytopenia</b>	FLAGS	0,58 (0,39; 0,87)	0,008	-0,05 (-0,09; -0,01)	0,008	20,0 (11,1; 100,0)	S-1 i cisplatyna

**Ryc. 16 Metaanaliza bezpieczeństwa S-1 i cisplatyny: anemia stopnia 3. oraz 4. Miara wyników: iloraz szans.**



Ryc. 17 Metaanaliza bezpieczeństwa S-1 i cisplatyny: neutropenia 3. oraz 4. Miara wyników: iloraz szans.



#### 4.2.7.6.2 Układ pokarmowy

W Tab. 39 zestawiono działania niepożądane stopnia 3. i 4. dotyczące zaburzeń układu pokarmowego raportowanych w publikacjach z badania FLAGS i Mi Seol 2009. Nie stwierdzono istotnych statystycznych różnic pod względem szansy wystąpienia raportowanych zdarzeń pomiędzy badanymi grupami (Tab. 40, Ryc. 17, Ryc. 18, Ryc. 19, Ryc. 20, Ryc. 21, Ryc. 22).

Tab. 39 Bezpieczeństwo S-1 i cisplatyny: częstość występowania zdarzeń niepożądanych stopnia 3. oraz 4. dotyczących układu pokarmowego.

Punkt końcowy	Kod badania	Grupa eksperymentalna: S-1 i cisplatyna			komparator	Grupa kontrolna			p
		n	N	%		n	N	%	
nudności	FLAGS	39	521	7,5	fluorouracyl i cisplatyna	49	508	9,6	0,215
	Mi Seol 2009	3	32	9,4	kapecytabina i cisplatyna	4	40	10,0	1,000
wymioty	FLAGS	41	521	7,9	fluorouracyl i cisplatyna	49	508	9,6	0,313
	Mi Seol 2009	2	32	6,3	kapecytabina i cisplatyna	2	40	5,0	1,000
anoreksja	FLAGS	31	521	6,0	fluorouracyl i cisplatyna	28	508	5,5	0,762
	Mi Seol 2009	4	32	12,5	kapecytabina i cisplatyna	3	40	7,5	0,692

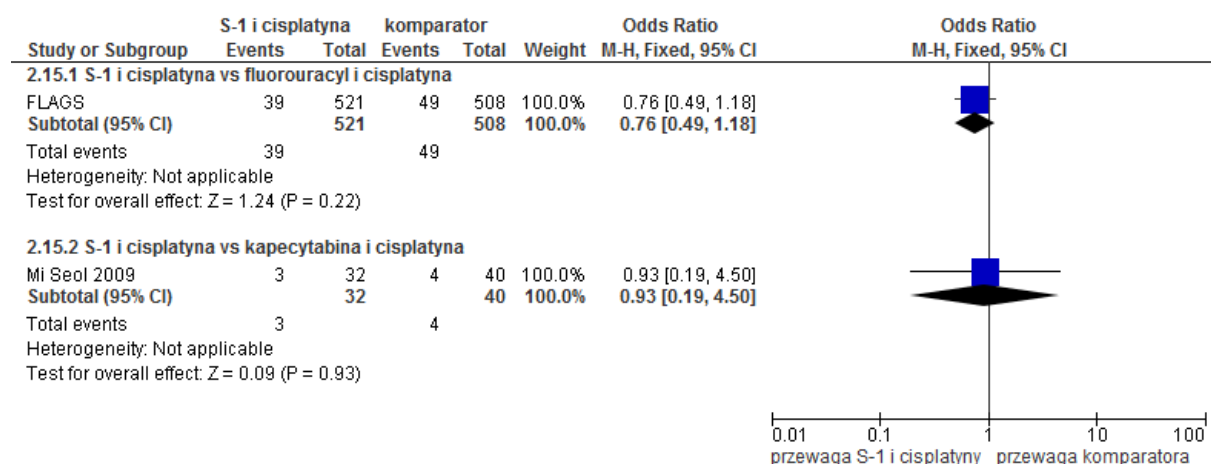
<b>biegunka</b>	FLAGS	25	521	4,8	fluorouracyl i cisplatyna	23	508	4,5	0,837
	Mi Seol 2009	2	32	6,3	kapecytabina i cisplatyna	4	40	10,0	0,686
<b>ból brzucha</b>	FLAGS	38	521	7,3	fluorouracyl i cisplatyna	27	508	5,3	0,192
	Mi Seol 2009	3	32	9,4	kapecytabina i cisplatyna	2	40	5,0	0,650

**Tab. 40 Bezpieczeństwo S-1 i cisplatyny: zdarzenia niepożądane stopnia 3. oraz 4. dotyczące układu pokarmowego. Miara wyników: iloraz szans oraz parametry bezwzględne.**

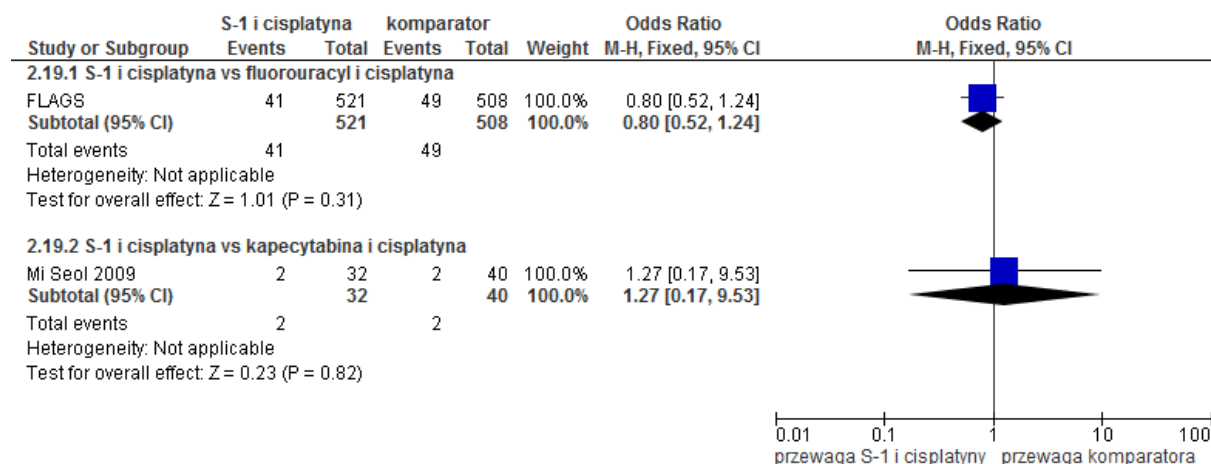
<b>Punkt końcowy</b>	<b>Kod badania</b>	<b>OR (95% CI)</b>	<b>p</b>	<b>RD (95% CI)</b>	<b>p</b>	<b>NNT (95% CI)</b>	<b>Przewaga</b>
<b>nudności</b>	FLAGS	0,76 (0,49; 1,18)	0,22	-	-	-	-
	Mi Seol 2009	0,93 (0,19; 4,50)	0,93	-	-	-	-
<b>wymioty</b>	FLAGS	0,80 (0,52; 1,24)	0,31	-	-	-	-
	Mi Seol 2009	1,27 (0,17; 9,53)	0,82	-	-	-	-
<b>anoreksja</b>	FLAGS	1,08 (0,64; 1,84)	0,76	-	-	-	-
	Mi Seol 2009	1,76 (0,36; 8,51)	0,48	-	-	-	-
<b>biegunka</b>	FLAGS	1,06 (0,60; 1,90)	0,84	-	-	-	-
	Mi Seol 2009	0,60 (0,10; 3,51)	0,57	-	-	-	-
<b>ból brzucha</b>	FLAGS	1,40 (0,84; 2,33)	0,19	-	-	-	-
	Mi Seol 2009	1,97 (0,31; 12,54)	0,47	-	-	-	-



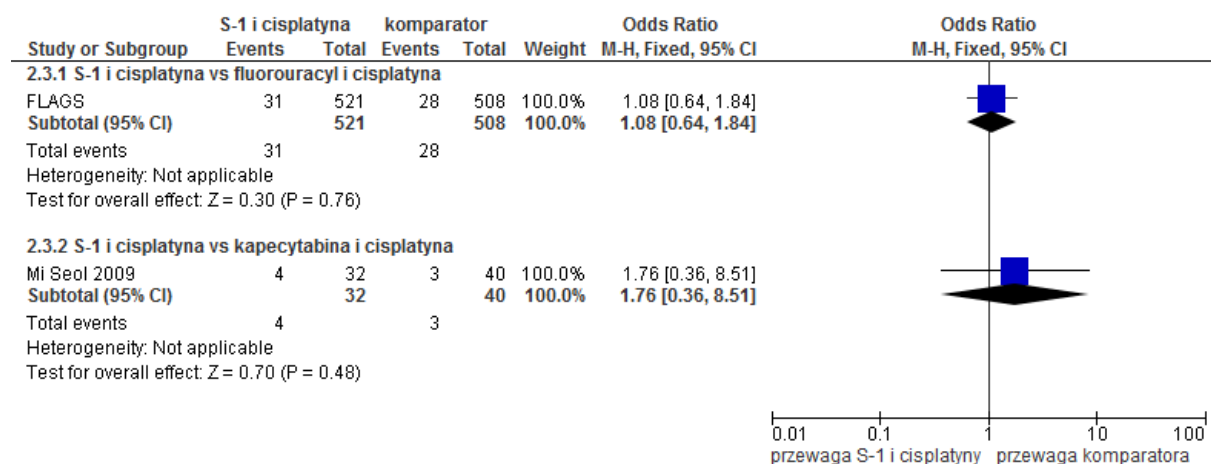
Ryc. 18 Metaanaliza bezpieczeństwa S-1 i cisplatyny: nudności stopnia 3. oraz 4. Miara wyników: ilorzaz szans.



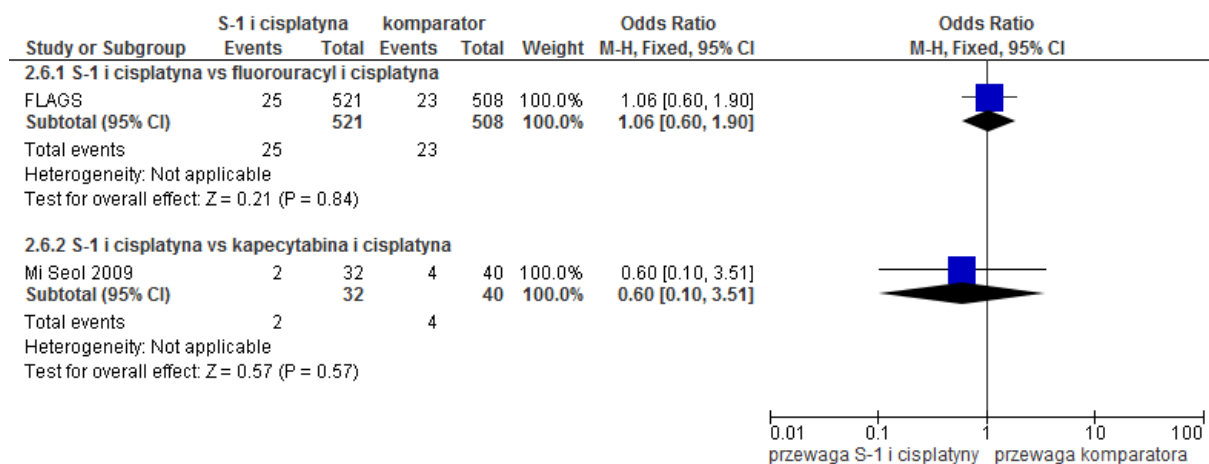
Ryc. 19 Metaanaliza bezpieczeństwa S-1 i cisplatyny: wymioty stopnia 3. oraz 4. Miara wyników: ilorzaz szans.



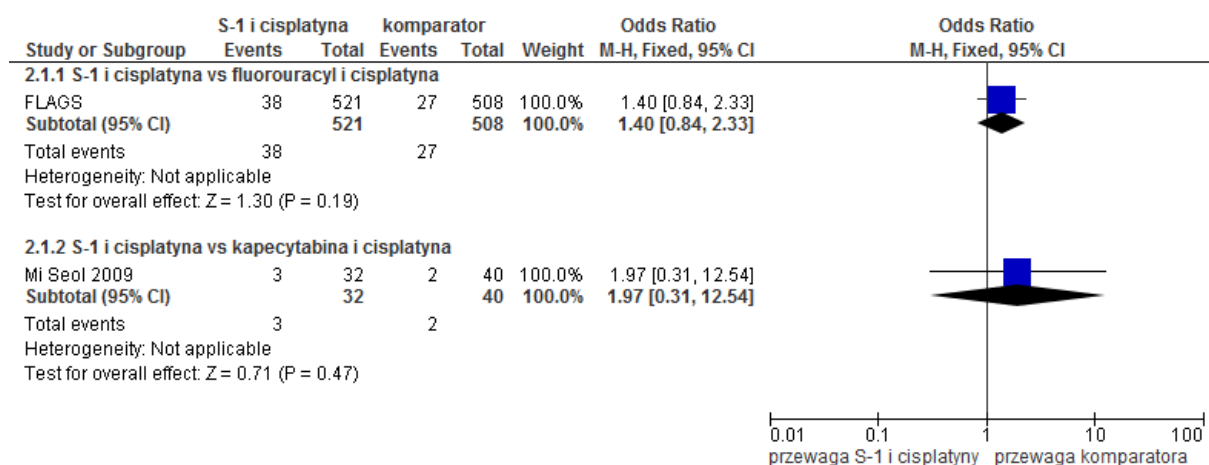
Ryc. 20 Metaanaliza bezpieczeństwa S-1 i cisplatyny: anoreksja stopnia 3. oraz 4. Miara wyników: ilorzaz szans.



**Ryc. 21 Metaanaliza bezpieczeństwa S-1 i cisplatyny: biegunka stopnia 3. oraz 4. Miara wyników: ilorz szans.**



**Ryc. 22 Metaanaliza bezpieczeństwa S-1 i cisplatyny: ból brzucha stopnia 3. oraz 4. Miara wyników: ilorz szans.**



#### 4.2.7.6.3 Układ nerwowy

W Tab. 41 wymieniono działania niepożądane stopnia 3. i 4. dotyczące zaburzeń układu nerwowego, zgłaszane w trakcie badań włączonych do przeglądu. Stwierdzono brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy badanymi grupami pod względem szansy wystąpienia wymienionych zdarzeń niepożądanych (Tab. 42).

**Tab. 41 Bezpieczeństwo S-1 i cisplatyny: częstość występowania zdarzeń niepożądanych stopnia 3. oraz 4. dotyczące układu nerwowego.**

Punkt końcowy	Kod badania	Grupa eksperymentalna: S-1 i cisplatyna			komparator	Grupa kontrolna			
		n	N	%		n	N	%	p
zmęczenie	FLAGS	64	521	12,3	fluorouracyl i cisplatyna	67	508	13,2	0,663
astenia	Mi Seol 2009	3	32	9,4	kapecytabina i cisplatyna	3	40	7,5	1,000

**Tab. 42 Bezpieczeństwo S-1 i cisplatyny: zdarzenia niepożądane stopnia 3. oraz 4. dotyczące układu nerwowego. Miara wyników: iloraz szans oraz parametry bezwzględne.**

Punkt końcowy	Kod badania	OR (95% CI)	p	RD (95% CI)	p	NNT (95% CI)	Przewaga
zmęczenie	FLAGS	0,92 (0,64; 1,33)	0,66	-	-	-	-
astenia	Mi Seol 2009	1,28 (0,24; 6,79)	0,78	-	-	-	-

#### 4.2.7.6.4 Skóra i tkanki podskórne

W grupie leczonych S-1 i cisplatyną nie odnotowano przypadku zespołu erytrodystezji dłoniowo-podeszwowej o stopniu nasilenia 3 i 4, natomiast w grupie leczonych kapecytabiną i cisplatyną zgłoszono 3 przypadki tego zdarzenia (Tab. 43). Nie stwierdzono różnic istotnych statystycznie w szansie wystąpienia zdarzenia pomiędzy grupą eksperymentalną a kontrolną (Tab. 44).

**Tab. 43 Bezpieczeństwo S-1 i cisplatyny: częstość występowania zdarzeń niepożądanych stopnia 3. oraz 4. dotyczących skóry i tanki podskórnej.**

Punkt końcowy	Kod badania	Grupa eksperymentalna: S-1 i cisplatyna			komparator	Grupa kontrolna			
		n	N	%		n	N	%	p
zespół erytrodystezji dłoniowo-podeszwowej	Mi Seol 2009	0	32	0,0	kapecytabina i cisplatyna	3	40	7,5	0,249

**Tab. 44 Bezpieczeństwo S-1 i cisplatyny: zdarzenia niepożądane stopnia 3. oraz 4. dotyczące skóry i tanki podskórnej. Miara wyników: iloraz szans oraz parametry bezwzględne.**

Punkt końcowy	Kod badania	OR (95% CI)	P	RD (95% CI)	P	NNT (95% CI)	Przewaga
zespół erytodystezji dłoniowo-podeszwowej	Mi Seol 2009	0,16 (0,01; 3,31)	0,24	-	-	-	-

#### 4.2.7.6.5 Zaburzenia metabolizmu

Zdarzenia niepożądane stopnia 3. i 4. dotyczące zaburzeń metabolizmu zgłaszano w trakcie badania FLAGS(Tab. 45).

Istotne statystycznie różnice pomiędzy badanymi grupami stwierdzono dla następujących zdarzeń niepożądanych (Tab. 46):

- hipomagnezemia – przyjmowanie S-1 i cisplatyny wiązało się z istotnie niższą szansą wystąpienia zdarzenia w porównaniu do fluorouracylu i cisplatyny (OR=0,22; 95%CI: 0,06; 0,78),
- hipokaliemia – szansa wystąpienia zdarzenia w grupie leczonych S-1 i cisplatyną stanowiła 31% szansy w grupie otrzymujących fluorouracyl i cisplatinę (95%CI: 0,18; 0,53),
- hipofosfatemia – stosowanie S-1 i cisplatyny wiązało się z mniejszą szansą wystąpienia zdarzenia w porównaniu do grupy otrzymującej fluorouracyl i cisplatinę (OR=0,12; 95%CI: 0,04; 0,41).

**Tab. 45 Bezpieczeństwo S-1 i cisplatyny: częstość występowania zdarzenia niepożądanych stopnia 3. oraz 4. dotyczących zaburzeń metabolizmu.**

Punkt końcowy	Kod badania	Grupa eksperymentalna: S-1 i cisplatyna			komparator	Grupa kontrolna			
		n	N	%		n	N	%	p
hipomagnezemia	FLAGS	3	521	0,6	fluorouracyl i cisplatyna	13	508	2,6	<b>0,011</b>
hipokaliemia	FLAGS	19	521	3,6	fluorouracyl i cisplatyna	55	508	10,8	<b>&lt;0,001</b>
hipofosfatemia	FLAGS	3	521	0,6	fluorouracyl i cisplatyna	23	508	4,5	<b>&lt;0,001</b>

**Tab. 46 Bezpieczeństwo S-1 i cisplatyny: zdarzenia niepożądane stopnia 3. oraz 4. dotyczące zaburzeń metabolizmu. Miara wyników: iloraz szans oraz parametry bezwzględne.**

Punkt końcowy	Kod badania	OR (95% CI)	p	RD (95% CI)	p	NNT (95% CI)	Przewaga
hipomagnezemia	FLAGS	0,22 (0,06; 0,78)	0,02	-0,02 (-0,035; -0,005)	0,01	50,4 (28,6; 215,5)	S-1 i cisplatyna
hipokaliemia	FLAGS	0,31 (0,18; 0,53)	<0,001	-0,07 (-0,10; -0,04)	<0,001	14,3 (10,0; 25,0)	S-1 i cisplatyna
hipofosfatemia	FLAGS	0,12 (0,04; 0,41)	<0,001	-0,04 (-0,06; -0,02)	<0,001	25,0 (16,7; 50,0)	S-1 i cisplatyna

#### 4.2.7.6.6 Pozostałe zdarzenia niepożądane

W Tab. 47 zamieszczono pozostałe zdarzenia niepożądane o stopniu nasilenia 3 i 4, które raportowano w publikacjach z badania FLAGS i Mi Seol 2009.

Stwierdzono istotną statystycznie różnicę dla następujących zdarzeń niepożądanych (Tab. 48):

- zapalenia jamy ustnej – szansa w grupie otrzymujących S-1 i cisplatynę stanowiła 9% szansy w grupie kontrolnej, stosującej fluorouracyl i cisplatynę (95%CI: 0,04; 0,19), z różnicą ryzyka wynoszącą 12% (95%CI: -0,15; -0,09, Ryc. 23),
- zapalenia błon śluzowych – stosowanie S-1 i cisplatyny wiązało się ze zmniejszeniem szansy wystąpienia zdarzenia do poziomu 9% szansy występującej w grupie z fluorouracylem (95%CI: 0,03; 0,25).

**Tab. 47 Bezpieczeństwo S-1 i cisplatyny: częstość występowania pozostałych zdarzeń niepożądanych stopnia 3. oraz 4.**

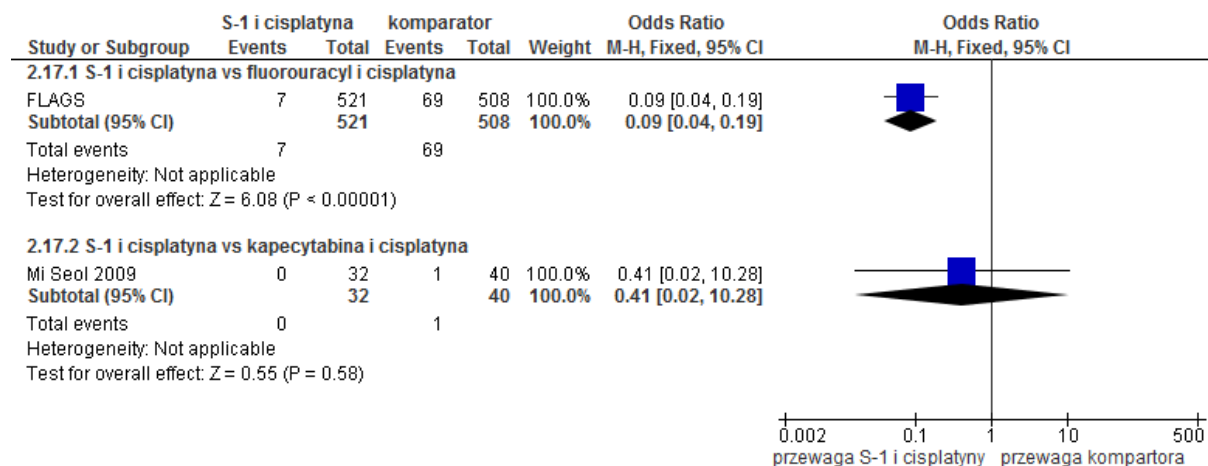
Punkt końcowy	Kod badania	Grupa eksperymentalna: S-1 i cisplatyna			komparator	Grupa kontrolna			p
		n	N	%		n	N	%	
zapalenie jamy ustnej	FLAGS	7	521	1,3	fluorouracyl i cisplatyna	69	508	13,6	0,000
	Mi Seol 2009	0	32	0,0	kapecytabina i cisplatyna	1	40	2,5	1,000
odwodnienie	FLAGS	25	521	4,8	fluorouracyl i cisplatyna	38	508	7,5	0,073
obniżenie masy ciała	FLAGS	21	521	4,0	fluorouracyl i cisplatyna	31	508	6,1	0,129

zapalenie błon śluzowych	FLAGS	4	521	0,8	fluorouracyl i cisplatyna	41	508	8,1	0,000
--------------------------	-------	---	-----	-----	---------------------------	----	-----	-----	-------

**Tab. 48 Bezpieczeństwo S-1 i cisplatyny: inne zdarzenia niepożądane stopnia 3. oraz 4. Miara wyników: iloraz szans oraz parametry bezwzględne.**

Punkt końcowy	Kod badania	OR (95% CI)	p	RD (95% CI)	p	NNT (95% CI)	Przewaga
zapalenie jamy ustnej	FLAGS	0,09 (0,04; 0,19)	<0,001	-0,12 (-0,15; -0,09)	<0,001	8,3 (6,7; 11,1)	S-1 i cisplatyna
	Mi Seol 2009	0,41 (0,02; 10,28)	0,58	-	-	-	-
odwodnienie	FLAGS	0,62 (0,37; 1,05)	0,08	-	-	-	-
obniżenie masy ciała	FLAGS	0,65 (0,37; 1,14)	0,13	-	-	-	-
zapalenie błon śluzowych	FLAGS	0,09 (0,03; 0,25)	<0,001	-0,07 (-0,10; -0,05)	<0,001	14,3 (10,0; 20,0)	S-1 i cisplatyna

**Ryc. 23 Metaanaliza bezpieczeństwa S-1 i cisplatyny: zapalenie jamy ustnej stopnia 3. oraz 4. Miara wyników: iloraz szans.**



#### 4.2.7.7 Informacje z FDA i EMA

Nie odnaleziono dodatkowych informacji dotyczących bezpieczeństwa Teysuno® na stronach EMA i FDA.

## 5 OGRANICZENIA ANALIZY

Ograniczeniem analizy jest przede wszystkim mała liczba randomizowanych badań klinicznych dotyczących S-1 w skojarzeniu z cisplatyną, spełniających warunki kwalifikacji do raportu. Do przeglądu włączono tylko jedno randomizowane badanie kliniczne (FLAGS) porównujące skuteczność S-1 i cisplatyny z fluorouracyłem i cisplatyną. Jednakże w randomizowanym badaniu klinicznym włączonym do opracowania wzięła udział znaczna liczba pacjentów – 1053, co może świadczyć o dużej sile dowodów uzyskanych z tego badania.

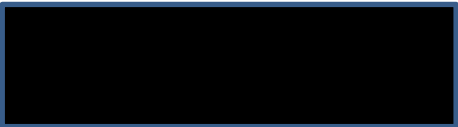
Dodatkowym ograniczeniem jest brak randomizowanych badań klinicznych porównujących terapię S-1 w skojarzeniu z cisplatyną z drugim komparatorem - kapecytabiną stosowaną w skojarzeniu z cisplatyną (przegląd rejestrów badań klinicznych wykazał, że takie badanie jest planowane, porównaj aneks 8.9). Z tego też względu do przeglądu włączono badanie z najwyższego dostępnego poziomu klasyfikacji – badanie obserwacyjne (Mi Seol 2009).

Włączone randomizowane badanie kliniczne charakteryzowało się umiarkowaną jakością ocenioną wg skali Jadad, co nie wynikało z błędów metodycznych badania, ale z braku zamieszczenia w publikacji informacji o sposobie randomizacji. Ponadto we włączonym badaniu RCT nie zastosowano zaślepienia (badanie typu *open-label*), co także spowodowało obniżenie jakości tego badania.

Włączone do przeglądu badanie obserwacyjne otrzymało umiarkowaną ocenę wg skali NOS dla badań kohortowych (6 punktów na 9 możliwych), co wynikało z niereprezentatywności populacji włączonej do badania pod względem wieku. Do badania zakwalifikowano tylko chorych w wieku od 70 lat, w celu sprawdzenia skuteczności i bezpieczeństwa terapii w populacji starszych osób. Według danych Krajowego Rejestru nowotworów chorzy w wieku powyżej 70 roku życia stanowią około 47% ogólnej populacji chorych na ten nowotwór.<sup>20</sup> Ponadto w publikacji z badania brak było informacji dotyczących sposobu obiektywnej oceny punktów końcowych. Ze względu na retrospektywny charakter badania niemożliwa była utrata pacjentów w czasie obserwacji, dlatego nie przyznano punktu za część kwestionariusza NOS dotyczącą populacji u której oceniano efekty zdrowotne.

Ponadto ograniczeniem analizy jest także niewielka populacja pacjentów zakwalifikowanych do badania opisanego w publikacji Mi Seol 2009, do którego włączono łącznie 72 chorych.

Oba włączone badania różniły się także pod względem dawkowania leków oraz długości cykli chemioterapii. W badaniu FLAGS dawka S-1 i cisplatyny oraz rytm podawania leków był zgodny z Charakterystyką Produktu Leczniczego Teysuno®.<sup>21</sup> Natomiast w badaniu Mi Seol 2009 zastosowano dwie stałe dawki S-1 w zależności od powierzchni ciała



---

pacjentów (50 mg lub 60 mg dwa razy dziennie) podczas gdy wg ChPL Teysuno® zalecane jest indywidualne dobranie dawki dla pacjenta w zależności od powierzchni ciała. Zmiana dawkowania dotyczyła także cisplatyny, którą podawano w dawce 70 mg/m<sup>2</sup> zamiast 75 mg/m<sup>2</sup>. Ponadto w badaniu zastosowano 21 dniowy cykl chemioterapii (14 dni przyjmowania S-1 dwa razy dziennie a następnie 7 dni przerwy) zamiast zalecanego 28 dniowego cyklu (21 dni terapii S-1 i 7 dni przerwy). Zastosowana w badaniu zmiana dawki i rytmu podawania S-1 nie jest uzasadniona ChPL Teysuno®, wg którego nie zaleca się zmiany standardowego schematu leczenia i dawkowania u osób starszych. Ponadto w badaniu Mi Seol 2009 w grupie kontrolnej pacjenci otrzymali także wyższą dawkę kapecytabiny, niż zalecana we wskazaniu leczenia zaawansowanego raka żołądka (1250 mg/m<sup>2</sup> zamiast 1000 mg/m<sup>2</sup>) w ChPL Xeloda®<sup>22</sup>.



## 6 DYSKUSJA

### 6.1 Dostępne dane i zastosowane metody

Przeprowadzono przegląd systematyczny piśmiennictwa dotyczącego skuteczności i bezpieczeństwa produktu złożonego tegafuru/oteracylu/gimeracylu (S-1, Teysuno®) w terapii zaawansowanego raka żołądka w bazach MEDLINE, EMBASE, Cochrane, na stronach agencji HTA zrzeszonych w INAHTA oraz na stronach agencji odpowiedzialnych za rejestrację leków (EMA, FDA). Korzystano również z referencji odnalezionych doniesień. Poszukiwano badań z randomizacją oraz badań obserwacyjnych, spełniających predefiniowane kryteria. Jakość badań pierwotnych włączonych do przeglądu oceniano za pomocą skali Jadad w przypadku randomizowanych badań klinicznych oraz skali NOS w przypadku badań obserwacyjnych.

W wyniku przeszukiwania baz danych zidentyfikowano 1 randomizowane badanie kliniczne porównujące skuteczność i bezpieczeństwo S-1 w skojarzeniu z cisplatyną wobec fluorouracylu i cisplatyny (badanie FLAGS). Nie odnaleziono randomizowanych badań klinicznych porównujących terapię S-1 i cisplatyną z terapią kapecytabiną i cisplatyną w leczeniu zaawansowanego raka żołądka. Dlatego też do analizy włączono badanie z najwyższego dostępnego poziomu klasyfikacji dotyczącej doniesień naukowych – badanie obserwacyjne (publikacja Mi Seol 2009).

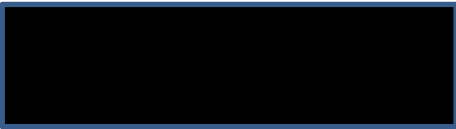
Łączna ocena jakości dowodów w skali Jadad w przypadku randomizowanego badania klinicznego wyniosła 2 punkty co nie wynikało z błędów metodycznych, ale z braku opisu metody randomizacji oraz braku zaślepienia prób. Badanie obserwacyjne, ocenione wg skali NOS dla badań kohortowych także charakteryzowało się umiarkowaną jakością ze względu na selekcję włączonych do badania osób pod względem wieku oraz brak informacji dotyczących sposobu obiektywnej oceny punktów końcowych. Ze względu na retrospektywny charakter badania niemożliwa była utrata pacjentów w czasie obserwacji, dlatego nie przyznano punktu za część kwestionariusza NOS dotyczącą populacji, u której oceniano efekty zdrowotne.

Skuteczność leczenia S-1 w skojarzeniu z cisplatyną została oceniona na podstawie przeżycia ogólnego (OS), odpowiedzi na leczenie wg kryteriów RECIST i czasu trwania odpowiedzi na leczenie (DOR), przeżycia wolnego od progresji (PFS) oraz czasu do niepowodzenia terapii (TTF). W obu badaniach oceniono także bezpieczeństwo terapii.

### 6.2 Wyniki

#### *Wyniki badań porównujące S-1 i cisplatynę z fluorouracylem i cisplatyną*

Uzyskane wyniki porównania terapii S-1 w skojarzeniu z cisplatyną wobec fluorouracylu i cisplatyny wskazują na brak różnicy w skuteczności obu interwencji pod względem



---

pierwszorzędowego punktu końcowego. Ryzyko zgonu z jakiegokolwiek powodu nie różniło się istotnie statystycznie pomiędzy analizowanymi grupami ( $p=0,20$ ). Nie wykazano także różnic w skuteczności S-1 i cisplatyny wobec schematu fluorouracyl i cisplatyna pod względem odsetka odpowiedzi na leczenie ( $p=0,39$ ), DOR ( $p=0,08$ ), PFS ( $p=0,92$ ). Terapia S-1 i cisplatyny wiązała się z mniejszym ryzykiem niepowodzenia terapii w porównaniu do ryzyka występującego w grupie kontrolnej, jednak uzyskany wynik jest na granicy istotności statystycznej (HR=0,87; 95%CI: 0,77; 0,99).

Analiza bezpieczeństwa wykazała przewagę schematu S-1 i cisplatyny pod względem szansy wystąpienia szeregu zdarzeń niepożądanych. Wykazano statystycznie znamienne mniejszą szansę takich zdarzeń jak wystąpienie przynajmniej jednego ciężkiego zdarzenia niepożądanego (OR=0,61; 95%CI: 0,46; 0,81) oraz zgonu związane z toksycznością terapii (OR=0,49; 95%CI: 0,25; 0,98).

Terapia S-1 i cisplatyną charakteryzowała się także korzystniejszym profilem bezpieczeństwa w porównaniu do komparatora pod względem szansy wystąpienia niektórych hematologicznych zdarzeń niepożądanych. W grupie leczonych S-1 odnotowano mniejszą szansę wystąpienia neutropenii (OR=0,33; 95%CI: 0,24; 0,43), trombocytopenii (OR=0,57; 95%CI: 0,44; 0,73), leukopenii (OR=0,38; 95%CI: 0,29; 0,50) gorączki neutropenicznej (OR=0,31; 95%CI: 0,20; 0,50) oraz zgonów związanych z mielosupresją (OR=0,27; 95%CI: 0,09; 0,84). Stosowanie S-1 i cisplatyny wiązało się także z mniejszą szansą wystąpienia działań niepożądanych o 3. i 4. stopniu nasilenia takich jak: neutropenia (OR=0,27; 95%CI: 0,21; 0,35), leukopenia (OR=0,32; 95%CI: 0,23; 0,44) i trombocytopenia (OR=0,58; 95%CI: 0,39; 0,87).

Na podstawie wykonanej analizy bezpieczeństwa dotyczącej niehematologicznych zdarzeń niepożądanych, terapia S-1 w skojarzeniu z cisplatyną charakteryzowała się korzystniejszym profilem bezpieczeństwa pod względem zdarzeń niepożądanych związanych z zaburzeniami układu pokarmowego. W populacji eksperymentalnej stwierdzono mniejszą szansę wystąpienia wymiotów (OR=0,75; 95%CI: 0,58; 0,95) i biegunki (OR=0,66; 95%CI: 0,51; 0,86) o wszystkich stopniach nasilenia. Przewagę schematu S-1 i cisplatyny nad fluorouracylem i cisplatyną stwierdzono także w przypadku zdarzeń niepożądanych związanych z zaburzeniami czynności nerek. W grupie leczonych S-1 i cisplatyną stwierdzono mniejszą szansę wystąpienia zmniejszonego klirensu kreatyniny (OR=0,42; 95%CI: 0,32; 0,55) oraz zwiększonego stężenia kreatyniny (OR=0,54; 95%CI: 0,33; 0,88). Stwierdzono także przewagę wobec terapii fluorouracylem i cisplatyną pod względem mniejszej szansy wystąpienia zaburzeń o wszystkich stopniach nasilenia dotyczących metabolizmu tj.: hipokaliemii (OR=0,37; 95%CI: 0,24; 0,56) oraz hipofosfatemii (OR=0,31; 95%CI: 0,15; 0,64). Przewaga analizowanej interwencji dotyczyła także zaburzeń metabolizmu o 3. i 4. stopniu nasilenia i dotyczyła hipokaliemii (OR=0,31; 95%CI: 0,18; 0,53), hipofosfatemii (OR=0,12; 95%CI: 0,04; 0,41) oraz hipomagnezemii (OR=0,22; 95%CI: 0,06; 0,78). Do zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem należało także zapalenie jamy ustnej oraz zapalenie błon śluzowych, których szansa wystą-

pienia była niższa w grupie otrzymujących S-1 i cisplatynę w porównaniu do grupy kontrolnej (odpowiednio OR=0,16; 95%CI: 0,10; 0,23 oraz OR=0,09; 95%CI: 0,06; 0,15). Przewaga terapii S-1 i cisplatyny dotyczyła także tych samych działań niepożądanych o 3. i 4. stopniu ciężkości (zapalenie jamy ustnej: OR=0,09; 95%CI: 0,04; 0,19, zapalenie błon śluzowych: OR=0,09; 95%CI: 0,03; 0,25).

Odnotowano jedno zdarzenie niepożądane, którego szansa wystąpienia była na niekorzyść terapii S-1 i cisplatyny w porównaniu do szansy występującej w grupie kontrolnej. Stosowanie schematu S-1 i cisplatyna wiązało się z ponad dwukrotnie wyższą szansą wystąpienia zdarzeń niepożądanych związanych z zaburzeniami wątroby, mierzonymi podwyższonym poziomem bilirubiny (OR=2,44, 95%CI: 1,64; 3,64). Hiperbilirubinemia wymieniona jest w ChPL Teysuno®<sup>21</sup> wśród często występujących zdarzeń niepożądanych (od  $\geq 1/100$  do  $< 1/10$  przypadków) zgłaszanych w trakcie przyjmowania Teysuno® w skojarzeniu z cisplatyną. Do dnia 06.03.2012 na stronach EMA nie opublikowano jednak dodatkowych ostrzeżeń dotyczących toksycznego działania tego leku na wątrobę i drogi żółciowe.

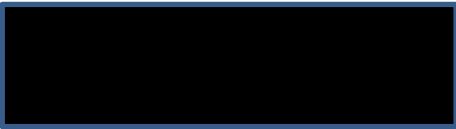
Nie zaobserwowano różnicy istotnej statystycznie w szansie wystąpienia pozostałych zdarzeń niepożądanych pomiędzy badanymi grupami.

#### ***Wyniki badań porównujących S-1 i cisplatynę z kapecytabiną i cisplatyną***

Schematy leczenia S-1 i cisplatyna oraz schemat kapecytabina i cisplatyna nie różniły się skutecznością pod względem przeżycia ogólnego. Szansa zgonu zarówno po 12 miesiącach jak i po 24 miesiącach obserwacji nie różniła się pomiędzy grupami i wyniosła odpowiednio OR=0,73 (95%CI: 0,26; 2,04) oraz OR=0,80 (95%CI: 0,12; 5,17). Szansa zgonu podczas trwania całego badania także nie różniła się istotnie statystycznie pomiędzy grupą z S-1 a grupą z kapecytabiną ( $p=0,83$ ). Nie odnotowano również istotnej statystycznie różnicy pomiędzy grupami pod względem czasu do progresji choroby ( $p=0,64$ ) oraz odsetku odpowiedzi na leczenie ( $p=0,23$ ).

Pod względem bezpieczeństwa obu terapii nie odnotowano różnicy pomiędzy analizowanymi grupami w szansie wycofania pacjentów z badania z powodu toksyczności choroby ( $p=0,63$ ) oraz odmowie pacjentów w uczestnictwie w badaniu z powodu toksyczności terapii ( $p=0,84$ ).

Pod względem profilu bezpieczeństwa schemat terapii S-1 i cisplatyną był podobny do schematu terapii kapecytabiną i cisplatyną. Terapia S-1 i cisplatyną wiązała się jedynie z mniejszą szansą wystąpienia zespołu erytrodystezji dłoniowo-podeszwowej wszystkich stopni (OR=0,16; 95%CI: 0,03; 0,76), jednak nie wykazano różnic pomiędzy grupami pod względem szansy wystąpienia tego zdarzenia o 3. i 4. stopniu nasilenia ( $p=0,24$ ). Ponadto w niniejszej analizie nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupą otrzymującą S-1 a grupą otrzymującą kapecytabinę w szansie występowania: anemii ( $p=0,17$ ), neutropenii ( $p=0,42$ ), trombocytopenii ( $p=0,28$ ), nudności ( $p=0,75$ ), wymiotów ( $p=0,69$ ), anoreksji ( $p=0,44$ ), biegunki ( $p=0,70$ ), bólu brzucha ( $p=0,17$ ), neuropatii czuciowej ( $p=0,93$ ), astenii ( $p=0,53$ ), hiponatremii ( $p=0,93$ ), zapalenia jamy ust-



---

nej ( $p=0,56$ ), infekcji ( $p=0,48$ ). Wśród działań niepożądanych stopnia 3. i 4. nie stwierdzono także istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami pod względem szansy wystąpienia: anemii ( $p=0,96$ ), neutropenii ( $p=0,87$ ), nudności ( $p=0,22$ ), wymiotów ( $p=0,82$ ), anoreksji ( $p=0,76$ ), biegunki ( $p=0,57$ ), bólu brzucha ( $p=0,47$ ), astenii ( $p=0,78$ ) i zapalenia jamy ustnej (0,58).

Podobne wyniki dotyczące bezpieczeństwa S-1 w porównaniu z kapecytabiną uzyskano w randomizowanym badaniu klinicznym Lee 2008<sup>23</sup>, porównującym oba leki w monoterapii u chorych na zaawansowanego raka żołądka. Zespół erytrodystezji dłoniowo-podeszwowej wymieniony jest w ChPL Xeloda<sup>®22</sup>, jako jedno z działań niepożądanych, ograniczających dawkowanie kapecytabiny. W badaniu Lee 2008, w grupie leczonych kapecytabiną wykazano istotnie mniejszą względną intensywność dawki kapecytabiny (RDI - ang. *relative dose intensity*), której mediana wyniosła 0,88, w porównaniu do 0,96 w grupie S-1 ( $p=0,003$ ). Najczęstszą przyczyną redukcji dawki u stosujących kapecytabinę było występowanie zespołu erytrodystezji dłoniowo-podeszwowej (17% cykli) oraz neutropenii (5% cykli), które nie stanowiły przyczyny zmniejszenia dawki w grupie otrzymujących S-1. Ponadto zaobserwowano spadek RDI kapecytabiny w kolejnych cyklach, podczas gdy w grupie przyjmujących S-1 wskaźnik ten pozostał stały w trakcie całego okresu leczenia. Wskazuje to na lepszą tolerancję S-1 przez pacjentów, i wiążącą się z nią korzyść z leczenia maksymalną zarejestrowaną dawką leku przez cały okres terapii, co przenosi się na skuteczność terapii.

### 6.3 Wyniki innych analiz

Do dnia 31.01.2012 zidentyfikowano jeden przegląd systematyczny z metaanalizą dotyczący stosowania S-1 w leczeniu zaawansowanego raka żołądka, 5 wytycznych postępowania klinicznego oraz 1 przegląd systematyczny.

Według odnalezionych opracowań wtórnych zawierających obecnie obowiązujące wytyczne praktyki klinicznej, w leczeniu raka żołądka zalecana jest chemioterapia neo-adiuwantowa i adiuwantowa, natomiast w przypadku zaawansowanego stadium choroby zaleca się chemioterapię paliatywną. Wytyczne wskazują na przewagę schematów wielolekowych nad monoterapią, jednak nie określają standardowego schematu chemioterapii. Do najczęściej stosowanych schematów leczenia zaawansowanego raka żołądka zaliczane są schematy oparte o fluoropirymidyny i związki platynowe takie jak skojarzone stosowanie cisplatyny i fluorouracylu oraz schematy trójlekowe – ECF (epirubicyna, cisplatyna, fluorouracyl) i DCF (docetaksel, cisplatyna, fluorouracyl). Odnalezione wytyczne wskazują także na możliwość modyfikacji najczęściej stosowanych schematów i zastępowanie fluorouracylu przez doustne pochodne fluorouracylu, takie jak kapecytabina oraz cisplatyny przez inne chemioterapeutyki jak np. oksaliplatyna.

W odnalezionym przeglądzie systematycznym włączono wyniki czterech badań klinicznych oceniających skuteczność i bezpieczeństwo S-1 wobec fluorouracylu, wśród któ-

rych tylko dwa badania dotyczyły porównania terapii skojarzonej z cisplatyną. Metaanaliza wykazała przewagę schematu zawierającego S-1 w porównaniu do schematu opartego o fluorouracyl pod względem przeżycia ogólnego (HR=0,87; 95%CI: 0,79; 0,96). Ponadto nie wykazano różnicy pomiędzy grupami w odsetku odpowiedzi na leczenie (OR=0,94; 95%CI: 0,65; 1,36), co jest zgodne z wynikami uzyskanymi w niniejszym raporcie. W odniesieniu do bezpieczeństwa terapii nie wykazano różnic pomiędzy schematem zawierającym S-1 a schematem z fluorouracylem pod względem szansy wystąpienia zdarzeń niepożądanych 3. i 4. stopnia takich jak: anemii (p=0,46), leukopenii (p=0,85), biegunki (p=0,83), nudności (p=0,38) i zapalenia jamy ustnej (0,58). Metaanaliza dwóch badań wykazała natomiast przewagę schematu z S-1 pod względem mniejszej szansy wystąpienia neutropenii 3. i 4. stopnia (OR=0,37; 95%CI: 0,29; 0,48).

Przytoczona analiza ma jednak wiele ograniczeń. Do odnalezionego przeglądu włączono wyniki 4 randomizowanych badań klinicznych z czego 3 badania opublikowane były jedynie w formie abstraktów konferencyjnych. Niewystarczająca ilość danych mogła potencjalnie ograniczyć ocenę skuteczności i bezpieczeństwa terapii. Ponadto w przypadku 3 punktów końcowych zaobserwowano wysoką heterogeniczność analizowanych wyników, tj. odpowiedzi na leczenie ( $I^2=90,5\%$ ), biegunki ( $I^2=88,9\%$ ) oraz zapalenia jamy ustnej ( $I^2=90,8\%$ ). Heterogeniczność włączonych badań wynikała z różnic pomiędzy badaniami pod względem wieku włączonych pacjentów, ich stanu ogólnego, zastosowanych dawek oraz schematów podawanych leków.<sup>18</sup> Dlatego też wyniki analizy z przytoczonego przeglądu należy interpretować z dużą ostrożnością.

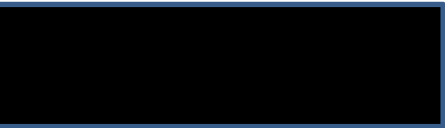
Tab. 49

Wnioski z przeglądu systematycznego badań klinicznych dotyczących zaawansowanego raka żołądka, przedstawione zgodnie z zaleceniami GRADE.<sup>24</sup>

Punkt końcowy (liczba badań)	Ocena jakości dowodów naukowych				Podsumowanie wyników				
	Projekt badań	Jakość badań	Spójność wyników z różnych badań	Bezpośredniość wyników w stosunku do populacji docelowej	Liczba pacjentów S-1 i cisplatylna	Komparator n	Wynik (95%CI) p	Jakość dowodów ogółem	Waga punktu końcowego
<b>S-1 i cisplatylna w porównaniu do fluorouracylu i cisplatylny</b>									
Przeżycie ogólne (1)	Randomizowane, otwarte kontrolowane badania kliniczne	Wysoka	Tylko jedno badanie	Bezpośrednie	521	508	HR=0,92 (0,80; 1,05) p=0,2	Wysoka	Krytyczna
Odpowiedź na leczenie wg kryteriów RECIST (1)	Randomizowane, otwarte kontrolowane badania kliniczne	Wysoka	Tylko jedno badanie	Bezpośrednie	402	385	OR=0,87 (0,65; 1,18) p=0,39	Wysoka	Krytyczna
Czas trwania odpowiedzi na leczenie (1)	Randomizowane, otwarte kontrolowane badania kliniczne	Wysoka	Tylko jedno badanie	Bezpośrednie	402	385	HR=0,77 (0,57; 1,03) p=0,08	Wysoka	Krytyczna

*Tegafur/gimeracyl/oteracyl (Teysuno®) w zaawansowanym raku żołądka  
- analiza kliniczna*

Punkt końcowy (liczba badań)	Ocena jakości dowodów naukowych				Podsumowanie wyników				
	Projekt badań	Jakość badań	Spójność wyników z różnych badań	Bezpośredniość wyników w stosunku do populacji docelowej	Liczba pacjentów		Wynik (95%CI) p	Jakość dowodów ogółem	Waga punktu końcowego
Czas do niepowodzenia terapii (1)	Randomizowane, otwarte kontrolowane badania kliniczne	Wysoka	Tylko jedno badanie	Bezpośrednie	521	508	HR=0,87 (0,77; 0,99) p=0,03	Wysoka	Wysoka
<b>S-1 i cisplatyne w porównaniu do kapecytabiny i cisplatyny</b>									
Przeżycie ogólne po 12 mies. obserwacji (1)	retrospektywne badanie kohortowe z równoczesną grupą kontrolną	Niska	Tylko jedno badanie	Umiarkowane	32	40	OR=0,73 (0,26; 2,04) p=0,55	Umiarkowana	Krytyczna
Przeżycie ogólne po 24 mies. obserwacji (1)	retrospektywne badanie kohortowe z równoczesną grupą kontrolną	Niska	Tylko jedno badanie	Umiarkowane	32	40	OR=0,80 (0,12; 5,17) p=0,81	Umiarkowana	Krytyczna
Zgony w trakcie całego badania (1)	retrospektywne badanie kohortowe z równoczesną grupą kontrolną	Niska	Tylko jedno badanie	Umiarkowane	32	40	OR=0,73 (0,26; 2,04) p=0,55	Umiarkowana	Krytyczna



Ocena jakości dowodów naukowych					Podsumowanie wyników				
Punkt końcowy (liczba badań)	Projekt badań	Ocena jakości dowodów naukowych			Liczba pacjentów		Wynik (95%CI) p	Jakość dowodów ogółem	Waga punktu końcowego
		Jakość badań	Spójność wyników z różnych badań	Bezpośredniość wyników w stosunku do populacji docelowej	S-1 i cisplatyne	Komparator n			
Czas do progresji choroby (1)	retrospektywne badanie kohortowe z równoczesną grupą kontrolną	Niska	Tylko jedno badanie	Umiarkowane	32	40	mediana w grupie leczonych S-1 i cisplatyne: 5,4 mies. mediana w grupie leczonych kapecytabiną i cisplatyne: 5,9 mies. p=0,64	Umiarkowana	Krytyczna
Obiektywna odpowiedź na leczenie wg kryteriów RECIST (1)	retrospektywne badanie kohortowe z równoczesną grupą kontrolną	Niska	Tylko jedno badanie	Umiarkowane	32	40	OR=0,56 (0,22; 1,43) p=0,23	Umiarkowana	Wysoka



## **7 WNIOSKI**

Na podstawie jednego badania klinicznego oraz jednego badania obserwacyjnego włączonych do przeglądu wykazano, że terapia S-1 w skojarzeniu z cisplatyną jest tak samo skuteczna jak terapia fluorouracylem i cisplatyną a także kapecytabiną i cisplatyną w leczeniu zaawansowanego raka żołądka.

Badania porównujące S-1 i cisplatynę z terapią fluorouracylem i cisplatyną wskazują na korzystniejszy profil bezpieczeństwa schematu leczenia z S-1. Wykazano także, że terapia z zastosowaniem S-1 i cisplatyny charakteryzuje się podobnym profilem bezpieczeństwa co leczenie kapecytabiną i cisplatyną.

Ograniczeniem wiarygodności wyników niniejszej analizy jest mała liczba badań randomizowanych włączonych do przeglądu.

## 8 ANEKS

### 8.1 Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności Tey-suno® w bazie MEDLINE (PubMed) na dzień 31.01.2012.

1.	stomach neoplasms[MeSH Terms]	66583
2.	stomach neoplasm*[tw]	66767
3.	stomach cancer*[tw]	5964
4.	gastric cancer*[tw]	30480
5.	gastric neoplasm*[tw]	430
6.	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5	74335
7.	"S 1 (combination)" [Supplementary Concept]	1557
8.	S-1[tw]	40808
9.	TS-1[tw]	825
10.	"S-1 (combination)"[tw]	1565
11.	"S1-tegafur-oxonate combination"[tw]	0
12.	"S1-fluoropyrimidine oxoonate combination" [tw]	0
13.	"BMS 247616"[tw]	1
14.	"BMS247616"[tw]	1
15.	#7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14	41549
16.	#6 AND #15	1161
17.	randomized controlled trial [pt]	317602
18.	controlled clinical trial [pt]	83265
19.	randomized [tiab]	255864
20.	placebo [tiab]	138026
21.	drug therapy [sh]	1492460

*Tegafur/gimeracyl/oteracyl (Teysuno®) w zaawansowanym raku żołądka  
- analiza kliniczna*

22.	randomly [tiab]	176280
23.	trial [tiab]	296080
24.	groups [tiab]	1171418
25.	#17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24	2921367
26.	#25 AND #16	1009
27.	#25 AND #16 Limits: <b>Humans, English, French, German, Polish</b>	336

## 8.2 Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności Tey-suno® w bazie EMBASE na dzień 31.01.2012.

1.	'stomach neoplasms'/syn AND [embase]/lim	61400
2.	'stomach neoplasm'/syn AND [embase]/lim	61400
3.	'gastric neoplasms' AND [embase]/lim	334
4.	'gastric neoplasm' AND [embase]/lim	275
5.	'stomach cancers' AND [embase]/lim	339
6.	'stomach cancer'/syn AND [embase]/lim	59899
7.	'gastric cancers' AND [embase]/lim	3258
8.	'gastric cancer'/syn AND [embase]/lim	59899
9.	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 #6 OR #7 OR #8	64758
10.	's 1 combination' AND [embase]/lim	75
11.	's 1'/syn AND [embase]/lim	40298
12.	'ts 1' AND [embase]/lim	625
13.	's1 tegafur oxonate combination' AND [embase]/lim	0
14.	's1 fluoropyrimidine oxoonate combination' AND [embase]/lim	0
15.	'bms 247616' AND [embase]/lim	8
16.	bms247616 AND [embase]/lim	1
17.	#10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16	40829
18.	'randomized controlled trial'/syn AND [embase]/lim	244758
19.	'controlled clinical trial'/syn AND [embase]/lim	332576
20.	randomized:ab,ti AND [embase]/lim	275495
21.	placebo:ab,ti AND [embase]/lim	150477
22.	randomly:ab,ti AND [embase]/lim	163667
23.	trial:ab,ti AND [embase]/lim	306289

*Tegafur/gimeracyl/oteracyl (Teysuno®) w zaawansowanym raku żołądka  
- analiza kliniczna*

---

24.	groups:ab,ti AND [embase]/lim	1121858
25.	#18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24	1679477
26.	#9 AND #17	1080
27.	#26 AND #25	295

### 8.3 Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności Tey-suno® w bazie Cochrane na dzień 31.01.2012.

1.	MeSH descriptor Stomach Neoplasms explode all trees	1305
2.	(gastric neoplasm*):ti,ab,kw	201
3.	(stomach neoplasm*):ti,ab,kw	1410
4.	(stomach cancer*):ti,ab,kw	535
5.	(gastric cancer*):ti,ab,kw	1722
6.	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5	2418
7.	(S 1 combination):ti,ab,kw	2665
8.	(S-1):ti,ab,kw	836
9.	(ts-1):ti,ab,kw	15
10.	(s1-tegafur-oxonate combination):ti,ab,kw	0
11.	(s1-fluoropyrimidine oxonate combination):ti,ab,kw	0
12.	(BMS 247616):ti,ab,kw	0
13.	(BMS247616):ti,ab,kw	0
14.	#7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13	3470
15.	#14 AND #6	56
16.	# 15 in <b>Cochrane Reviews</b>	2
17.	# 15 in <b>Other Reviews</b>	0
18.	# 15 in <b>Clinical Trials</b>	53
19.	# 15 in <b>Methods Studies</b>	0
20.	# 15 in <b>Technology Assessments</b>	1
21.	# 15 in <b>Economic Evaluations</b>	0
22.	# 15 in <b>Cochrane Groups</b>	0

## **8.4 Ocena jakości badania klinicznego wg Jadad i wsp.**

Po przeczytaniu danego artykułu należy odpowiedzieć na następujące pytania:

- Pytanie 1: Czy praca opisywana jest jako randomizowana?
- Pytanie 2: Czy praca opisywana jest jako badanie z podwójnie ślełą próbą?
- Pytanie 3: Czy w pracy znajduje się opis pacjentów, którzy wycofali się lub zostali wycofani z badania?

Za odpowiedź „tak” na poszczególne pytanie dodać 1 punkt.

Za odpowiedź „nie” na poszczególne pytanie dodać 0 punktu.

Nie ma pośrednich ocen.

Dodać 1 punkt, jeśli:

- Dla pytania 1: opisano metodę randomizacji i była ona właściwa i/lub
- Dla pytania 2: opisano metodę zaślepienia badania i była ona właściwa.

Odjąć 1 punkt, jeśli:

- Dla pytania 1: opisano metodę randomizacji, lecz nie była ona właściwa i/lub
- Dla pytania 2: badanie było określone jako badanie z podwójnie ślełą próbą, lecz metoda zaślepienia badania była niewłaściwa.

*Opracowano na podstawie:*

Jadad AR, Moore RA, Carroll D, Jenkinson C, Reynolds DJ, Gavaghan DJ, McQuay HJ.

Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary?

*Control Clin Trials. 1996 Feb;17(1):1-12.*

## 8.5 Ocena jakości badań obserwacyjnych za pomocą skali Newcastle-Ottawa Scale (NOS)

### Wersja dla badań kliniczno-kontrolnych

- Dobór pacjentów
  1. Czy kryteria włączenia do grupy klinicznej zostały zdefiniowane we właściwy sposób?
    - a. tak, niezależna walidacja kryteriów włączenia (np. > 1 osoba/zapis w dokumentacji medycznej/ proces uzyskiwania informacji lub odwołanie do źródła danych pierwotnych takich jak wyniki prześwietleń RTG, odwołanie do dokumentacji medycznej/szpitalnej) \*
    - b. tak, np. łączenie rekordów (ang. *rekord linkage*) lub sposób bazujący na zgłoszeniach spontanicznych przez pacjentów
    - c. brak opisu
  2. Reprezentatywność grupy klinicznej
    - a. seria kolejnych przypadków/ reprezentatywna (w sposób oczywisty) seria przypadków\*
    - b. możliwy błąd selekcji pacjentów do badania/ nie określona
  3. Dobór pacjentów do grupy kontrolnej
    - a. pacjenci z grupy kontrolnej dobrani z tego samego ośrodka, co pacjenci w grupie badanej \*
    - b. brak opisu
  4. Jak zdefiniowano kryterium włączenia do grupy kontrolnej?
    - a. brak opisu choroby w wywiadzie \*
    - b. brak opisu.
- Czynniki zakłócające
  1. Czy grupa kontrolna była pod względem innych czynników determinujących stan zdrowia identyczna, jak grupa, w której występował potencjalny czynnik szkodliwy?
    - a. grupy o zbliżonej charakterystyce pod względem \_\_\_\_\_ (wybierz najważniejszy czynnik zakłócający) \*
    - b. grupy o zbliżonej charakterystyce pod względem dodatkowych czynników zakłócających \* (to kryterium może być modyfikowane w celu kontroli czynników zakłócających o znaczeniu drugoplanowym)



- Ekspozycja
  1. Czy ekspozycję na badany czynnik oceniano w sposób obiektywny?
    - a. wiarygodna dokumentacja (np. dokumentacja medyczna potwierdzająca wykonanie operacji chirurgicznej) \*
    - b. ustrukturyzowany wywiad, bez zaślepienia
    - c. spontaniczne raportowanie/ tylko dokumentacja medyczna
    - d. brak opisu
  2. Czy zastosowano tę samą metodę oceny ekspozycji w grupie klinicznej i kontrolnej?
    - a. tak \*
    - b. nie
  3. Odsetek pacjentów z brakiem informacji o ekspozycji na czynnik chorobotwórczy
    - a. ten sam odsetek pacjentów w obu grupach \*
    - b. opis pacjentów z brakiem odpowiedzi
    - c. różne odsetki w obu grupach lub brak opisu



---

### Wersja dla badań kohortowych

Badanie może otrzymać maksymalnie jedną gwiazdkę w przypadku każdego z pytań z części: *Dobór pacjentów* oraz *Ocena efektów zdrowotnych*. Maksymalnie 2 gwiazdki mogą zostać przyznane w przypadku pytania w części *Czynniki zakłócające*.

- Dobór pacjentów
  1. Reprezentatywność grupy poddanej ekspozycji na badany czynnik
    - a. w sposób właściwy reprezentuje średni \_\_\_\_\_ (opisz) w populacji\*
    - b. w pewnym stopniu reprezentuje średni \_\_\_\_\_ (opisz) w populacji\*
    - c. wyselekcjonowana grupa osób narażonych na badany czynnik, np. pielęgniarki, ochotnicy
    - d. brak opisu
  2. Dobór pacjentów do grupy nie poddanej ekspozycji na badany czynnik
    - a. dobrani z tej samej populacji, co grupa poddana ekspozycji\*
    - b. dobrani w inny sposób
    - c. brak opisu
  3. W jaki sposób stwierdzano stopień narażenia pacjentów na badany czynnik?
    - a. wiarygodna dokumentacja (np. dokumentacja medyczna potwierdzająca wykonanie operacji chirurgicznych) \*
    - b. ustrukturyzowany wywiad \*
    - c. spontaniczne raportowanie
    - d. brak opisu
  4. Wykazano, że badane efekty zdrowotne nie występowały na początku badania
    - a. tak \*
    - b. nie
- Czynniki zakłócające
  1. Czy grupa kontrolna była pod względem innych czynników determinujących stan zdrowia identyczna, jak grupa, w której występował potencjalny czynnik szkodliwy?
    - a. grupy o zbliżonej charakterystyce pod względem \_\_\_\_\_ (wybierz najważniejszy czynnik zakłócający) \*
    - b. grupy o zbliżonej charakterystyce pod względem dodatkowych czynników zakłócających \* (to kryterium może być modyfikowane w celu kontroli czynników zakłócających o znaczeniu drugoplanowym)

- Ocena efektów zdrowotnych
  1. Czy punkty końcowe oceniano w sposób obiektywny?
    - a. tak, niezależna ocena, metodą ślepej próby \*
    - b. łączenie rekordów (ang. *rekord linkage*) \*
    - c. spontaniczne zgłoszenia pacjentów
    - d. brak opisu
  2. Czy czas obserwacji był wystarczająco długi, by mogły wystąpić efekty zdrowotne?
    - a. tak (wybierz adekwatny czas obserwacji) \*
    - b. nie
  3. Czy badany stan kliniczny oceniono, u wszystkich pacjentów, u których obserwację rozpoczęto?
    - a. tak \*
    - b. niewielkie prawdopodobieństwo wprowadzenia błędu – wysoki odsetek pacjentów, którzy ukończyli badanie >\_% (wybierz adekwatny odsetek) lub opis pacjentów utraconych z badania \*
    - c. odsetek pacjentów, którzy ukończyli badanie <\_% (wybierz adekwatny odsetek) lub brak opisu pacjentów utraconych z badania
    - d. nie podano

*Opracowano na podstawie:*

Wells GA, et al. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses.

**8.6 Formularz ekstrakcji danych z pierwotnych badań klinicznych (opracowanie własne autorów; forma elektroniczna zaimplementowana w arkuszu Microsoft Excel).**

Badanie	Liczba i lokalizacja ośrodków biorących udział w badaniu	Liczebność populacji (N)	Czas obserwacji (tygodnie)	Populacja	Interwencja	Porównanie	Metoda badania	Rodzaj badania	Uwagi

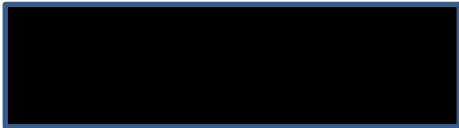
Badanie	Metoda badania	Randomizacja	Metoda podwójnie ślepej próby	Opis pacjentów, którzy wycofali się lub zostali wykluczeni z badania	Punktacja sumaryczna wg Jadad	Podtyp badania wg Wytocznych AOTM	Hipoteza zerowa	Typ analizy	Udział sponsora	Uwagi

*Tegafur/gimeracyl/oteracyl (Teysuno®) w zaawansowanym raku żołądka  
- analiza kliniczna*

Kod badania	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia

Badanie	Interwencja	Wiek (lata), n ()	Rasa biała n ()	Czas od menopauzy (lata)	Stan ogólny wg skali ECOG	Czas trwania pierwszego okresu bez choroby nowotworowej	Zajęcie węzłów chłonnych n ():	Liczba zajętych lokalizacji n ()	Dominująca lokalizacja choroby nowotworowej n ()	Typ n ()	histologiczny

Kod badania	Pierwszorzędowe punkty końcowe	Drugorzędowe punkty końcowe



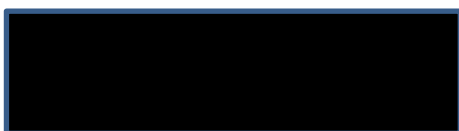
Badanie	Punkt końcowy kategoryczny	Interwencja 1	n	N	Interwencja 2	n	N	Istotność statystyczna

Badanie	Punkt końcowy ciągły	Interwencja 1	śr./m. (dni)	SD	95CI	N	Interwencja 2	śr./m. (dni)	SD	95CI	N	Istotność statystyczna

Badanie	Działanie niepożądane	Interwencja 1	n	N	Interwencja 2	n	N	Istotność statystyczna

## 8.7 Zestawienie odrzuconych badań pierwotnych wraz z powodem odrzucenia

Kod badania	Publikacja	Przyczyny odrzucenia
<b>Randomizowane kontrolowane badania kliniczne</b>		
Ajani 2009	Ajani, J. A., W. Rodriquez, et al. (2009). Multicenter Phase Iii Comparison of Cisplatin/S-1 (Cs) with Cisplatin/5-Fu (Cf) as First-Line Therapy in Patients with Advanced Gastric Cancer (Flags): Secondary and Subset Analyses. <i>Journal of Clinical Oncology</i> 27(15): 4511.	abstrakt z konferencji
Alexander 2009	Alexander, W. and J. Ajani (2009). American Society of Clinical Oncology, 45th Annual Meeting - Comparison of Cisplatin/S-1 Tablets with Cisplatin/5-Fu Infusions for Advanced Gastric Cancer: The Flags Trial. P and T 34(7): 379-380.	abstrakt z konferencji
Boku 2007	Boku, N., A. Ohtsu, et al. (2007). Relationship between Expression of Vascular Endothelial Growth Factor in Tumor Tissue from Gastric Cancers and Chemotherapy Effects: Comparison between S-1 Alone and the Combination of S-1 Plus Cddp. <i>Japanese Journal of Clinical Oncology</i> 37(7): 509-514.	nieodpowiedni komparator
Jin 2008	Jin, M., H. Lu, et al. (2008) Randomized 3-armed phase III study of S-1 monotherapy versus S-1/CDDP (SP) versus 5-FU/CDDP (FP) in patients (pts) with advanced gastric cancer (AGC): SC-101. <i>Journal of Clinical Oncology: ASCO annual meeting proceedings</i> 221.	abstrakt z konferencji
Koizumi 2008	Koizumi, W., H. Narahara, et al. (2008). S-1 Plus Cisplatin Versus S-1 Alone for First-Line Treatment of Advanced Gastric Cancer (Spirits Trial): A Phase Iii Trial. <i>The Lancet Oncology</i> 215-221	nieodpowiedni komparator
Nakashima 2008	Nakashima, K., S. Hironaka, et al. (2008). Irinotecan Plus Cisplatin Therapy and S-1 Plus Cisplatin Therapy for Advanced or Recurrent Gastric Cancer in a Single Institution. <i>Japanese Journal of Clinical Oncology</i> 38(12): 810-815.	nieodpowiedni komparator
Takiyama 2008	Takiyama, W., W. Koizumi, et al. (2008). Analysis of the Safety and Efficacy of S-11cddp Treatment for Elderly Patients with Advanced Gastric Cancer : The Spirits Trial. <i>Annals of Oncology</i> 19(S8): viii172.	abstrakt z konferencji, nieodpowiedni komparator



Kod badania	Publikacja	Przyczyny odrzucenia
Yoshikawa 2010	Yoshikawa, T., A. Tsuburaya, et al. (2010) A Comparison of Multimodality Treatment: Two or Four Courses of Paclitaxel Plus Cisplatin or S-1 Plus Cisplatin Followed by Surgery for Locally Advanced Gastric Cancer, a Randomized Phase II Trial (Compass). Japanese Journal of Clinical Oncology 369-372	plan badania, nieodpowiedni komparator
Yoshikawa 2012	Yoshikawa, T., M. Taguri, et al. (2012). A Comparison of Multimodality Treatment: Two and Four Courses of Neoadjuvant Chemotherapy Using S-1/Cddp or S-1/Cddp/Docetaxel Followed by Surgery and S-1 Adjuvant Chemotherapy for Macroscopically Resectable Serosa-Positive Gastric Cancer: A Randomized Phase II Trial (Compass-D Trial). Japanese Journal of Clinical Oncology 42(1): 74-77.	plan badania, nieodpowiedni komparator
<b>Obserwacyjne badania kliniczne z grupą kontrolną</b>		
Sakaguchi 2005	Sakaguchi, Y., A. Kabashima, et al. (2005). Long-Term Outcome of S-1 and Cisplatin Combination Therapy in Patients with Advanced or Recurrent Gastric Cancer. Gastric Cancer 8(2): 111-116.	nieodpowiedni komparator
Shitara 2008	Shitara, K., K. Muro, et al. (2008). Chemotherapy for Gastric Cancer That Recurs after Adjuvant Chemotherapy with S-1. Jpn J Clin Oncol 38(11): 786-789.	porównanie schematów chemioterapii zawierających S-1 ze schematami bez S-1 po wznowie po adiuwantowej terapii S-1,
Taniwaki 2009	Taniwaki, S., A. Saruwatari, et al. (2009). Cisplatin and S-1 Combination Therapy after Reduction Surgery for Stage IV Gastric Cancer. Japanese Journal of Cancer and Chemotherapy 36(2): 279-282.	publikacja w języku japońskim
Tsushima 2011	Tsushima, T., S. Hironaka, et al. (2011). Comparison of Safety and Efficacy of S-1 Monotherapy and S-1 Plus Cisplatin Therapy in Elderly Patients with Advanced Gastric Cancer. International Journal of Clinical Oncology: 1-7.	nieodpowiedni komparator



## **8.8 Zestawienie odrzuconych badań wtórnych wraz z powodem odrzucenia**

<b>Kod badania</b>	<b>Publikacja</b>	<b>Powód odrzucenia</b>
Sun 2009	Sun, P., J. B. Xiang, et al. (2009). Meta-Analysis of Adjuvant Chemotherapy after Radical Surgery for Advanced Gastric Cancer. <i>British Journal of Surgery</i> 96(1): 26-33.	porównanie chemioterapii adjuwantowej z samym zabiegiem chirurgicznym
Wagner 2010	Wagner AD, Unverzagt S et al. Chemotherapy for advanced gastric cancer. <i>Cochrane Database Syst Rev.</i> 2010 Mar 17;(3):CD004064.	porównanie różnych schematów chemioterapii w leczeniu raka żołądka; do analizy nie włączono badań porównujących bezpośrednio S-1 w skojarzeniu z cisplatyną z fluorouracylem i cisplatyną lub z kapecytabiną i cisplatyną

## 8.9 Badania kliniczne w toku dotyczące S-1 w skojarzeniu z cisplatyną w leczeniu zaawansowanego raka żołądka (opracowanie własne na podstawie baz danych: ClinicalTrials.gov oraz Controlled-Trials.com)

<b>Tytuł badania:</b>	S-1 Versus S-1 Plus Cisplatin as an Adjuvant Chemotherapy to Treat Gastric Cancer
<b>Nr ident.:</b>	NCT01426646
<b>Źródło:</b>	<a href="http://clinicaltrials.gov/ct2/results?term=NCT01426646">http://clinicaltrials.gov/ct2/results?term=NCT01426646</a>
<b>Sponsor:</b>	Kyungpook National University
<b>Interwencje:</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• S-1</li><li>• S-1 i cisplatyna</li></ul>
<b>Wskazanie:</b>	rak żołądka
<b>Początek badania/zakończenie badania:</b>	listopad 2011/listopad 2016

<b>Tytuł badania:</b>	Study of S-1, S-1/CDDP, and 5-FU/CDDP for Advanced Gastric Cancer
<b>Nr ident.:</b>	NCT00202969
<b>Źródło:</b>	<a href="http://clinicaltrials.gov/ct2/results?term=NCT00202969">http://clinicaltrials.gov/ct2/results?term=NCT00202969</a>
<b>Sponsor:</b>	Taiho Pharmaceutical Co., Ltd.
<b>Interwencje:</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• S-1</li><li>• S-1 i cisplatyna</li><li>• fluorouracyl i cisplatyna</li></ul>
<b>Wskazanie:</b>	zaawansowany rak żołądka, rak żołądka z przerzutami
<b>Początek badania/zakończenie badania:</b>	lipiec 2005/czerwiec 2007

*Tegafur/gimeracyl/oteracyl (Teysono®) w zaawansowanym raku żołądka  
- analiza kliniczna*

<b>Tytuł badania:</b>	Docetaxel and S1 (DS) Versus S1 and Cisplatin (SP) in Curatively Resected Stage IIIB/IV Gastric Cancer
<b>Nr ident.:</b>	NCT01283217
<b>Źródło:</b>	<a href="http://clinicaltrials.gov/ct2/results?term=NCT01283217">http://clinicaltrials.gov/ct2/results?term=NCT01283217</a>
<b>Sponsor:</b>	Yonsei University
<b>Interwencje:</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• docetaksel i S-1</li><li>• S-1 i cisplatyna</li></ul>
<b>Wskazanie:</b>	rak żołądka
<b>Początek badania/zakończenie badania:</b>	marzec 2010/marzec 2016

<b>Tytuł badania:</b>	Diffuse Gastric and Esophagogastric Junction Cancer S-1 Trial (DIGEST)
<b>Nr ident.:</b>	NCT01285557
<b>Źródło:</b>	<a href="http://clinicaltrials.gov/ct2/results?term=NCT01285557">http://clinicaltrials.gov/ct2/results?term=NCT01285557</a>
<b>Sponsor:</b>	Taiho Pharma USA, Inc
<b>Interwencje:</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• S-1 i cisplatyna</li><li>• fluorouracyl i cisplatyna</li></ul>
<b>Wskazanie:</b>	dziedziczny rozlany rak żołądka i rak połączenia przełykowo-żołądkowego
<b>Początek badania/zakończenie badania:</b>	sierpień 2011/sierpień 2014

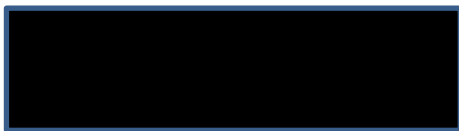


---

<b>Tytuł badania:</b>	XParTS II: Capecitabine/CDDP(XP) and S-1/CDDP(SP) as the First-line Treatment for Advanced Gastric Cancer
<b>Nr ident.:</b>	NCT01406249
<b>Źródło:</b>	<a href="http://clinicaltrials.gov/ct2/results?term=NCT01406249">http://clinicaltrials.gov/ct2/results?term=NCT01406249</a>
<b>Sponsor:</b>	Epidemiological and Clinical Research Information Network
<b>Interwencje:</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• S-1 i cisplatyna</li><li>• kapecytabina i S-1</li></ul>
<b>Wskazanie:</b>	rak żołądka
<b>Początek badania/zakończenie badania:</b>	sierpień 2011/czerwiec 2014

## 8.10 Zestawienie i krytyczna ocena badań klinicznych włączonych do analizy

Badanie	FLAGS (Ajani 2010)								
<b>Metodyka</b>	<p>Randomizowane, otwarte badanie kontrolowane (RCT)</p> <p>Badanie równoległe</p> <p>Typ analizy: FAS (ang. <i>full analysis set</i>)</p> <p>Okres trwania badania: mediana 18,3 mies. (12,1; 31,8).</p> <p>Utrata pacjentów z leczenia: 1,1% S-1 i cisplatyna, 3,4% fluorouracyl i cisplatyna</p>								
<b>Populacja</b>	<p><b>Liczba ośrodków:</b> 146 ośrodków w 24 państwach</p> <p><b>Liczba pacjentów zrandomizowanych:</b> 1053</p> <p><b>Wiek:</b> mediana 59 (18-85)</p> <p><b>Kryteria włączenia:</b> pacjenci w wieku powyżej 18 lat, u których nie była wcześniej stosowana chemioterapia; histologicznie potwierdzony nieoperacyjny, lokalnie zaawansowany lub z przerzutami rak żołądka lub rak połączenia przełykowo-żołądkowego; obecność zmian mierzalnych; pacjenci którzy mogą przyjmować leki drogą doustną; stan ogólny określony na 0 lub 1 stopień według skali <i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>; prawidłowa czynność wątroby, nerek i szpiku kostnego w momencie randomizacji; inne standardowe kryteria włączenia</p> <p><b>Kryteria wyłączenia:</b> ciężkie choroby towarzyszące, które mogłyby kolidować z protokołem leczenia lub zgodnością protokołu; inne standardowe kryteria wykluczenia</p>								
<b>Interwencje</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>S-1 50 mg/m<sup>2</sup> dziennie przez 21 dni, cisplatyna 75 mg/m<sup>2</sup> 1 raz na cykl, cykle co 28 dni (N=527)</li> <li>fluorouracyl 1000 mg/m<sup>2</sup>/dobę przez 5 dni, cisplatyna 100 mg/m<sup>2</sup> 1 raz na cykl, cykle co 28 dni (N=526)</li> </ul>								
<b>Punkty końcowe</b>	<p>przeżycie ogólne (OS - ang. <i>overall survival</i>); odsetek pacjentów z ogólną odpowiedzią (ORR - ang. <i>overall response rate</i>) wg kryteriów RECIST; czas trwania odpowiedzi na leczenie (DOR - ang. <i>duration of response</i>); przeżycie wolne od progresji choroby (PFS - ang. <i>progression-free survival</i>); czas do niepowodzenia terapii (TTF - ang. <i>time to treatment failure</i>); ocena bezpieczeństwa</p>								
<b>Ocena jakości (critical appraisal)</b>	<table> <tr> <td>Opis jako badanie randomizowane:</td> <td>Tak</td> </tr> <tr> <td>Dokładny opis randomizacji:</td> <td>Nie</td> </tr> <tr> <td>Podwójnie zaślepienie:</td> <td>Nie</td> </tr> <tr> <td>Podana liczba osób utraconych z badania dla każdej z grup badanych:</td> <td>Tak</td> </tr> </table>	Opis jako badanie randomizowane:	Tak	Dokładny opis randomizacji:	Nie	Podwójnie zaślepienie:	Nie	Podana liczba osób utraconych z badania dla każdej z grup badanych:	Tak
Opis jako badanie randomizowane:	Tak								
Dokładny opis randomizacji:	Nie								
Podwójnie zaślepienie:	Nie								
Podana liczba osób utraconych z badania dla każdej z grup badanych:	Tak								



Badanie		Mi Seol 2009
<b>Metodyka</b>	retrospektywne kohortowe badanie z równoczesną grupą kontrolną (badanie obserwacyjne) Badanie równoległe Typ analizy: bd Okres trwania badania: mediana 18,9 mies. (IQR: 2;31). w grupie leczonych S-1 19,2 mies. (IQR: 2; 38) w grupie leczonych kapecytabiną Utrata pacjentów z leczenia: bd	
<b>Populacja</b>	<b>Liczba ośrodków:</b> bd <b>Liczba pacjentów zrandomizowanych:</b> 72 <b>Wiek:</b> grupa z S-1 – mediana 18,9 (IQR: 2; 31) grupa z kapecytabiną – mediana 19,2 (IQR: 2; 38) <b>Kryteria włączenia:</b> pacjenci w wieku powyżej 70 roku życia; pacjenci, u których nie była wcześniej stosowana chemioterapia poza chemioterapią pooperacyjną chemioterapią adiuwantową, która została podana co najmniej 6 miesięcy przed rozpoczęciem badania; histologicznie potwierdzony zaawansowany rak żołądka, przerzutowy rak żołądka lub połączenia przełykowo-żołądkowego; obecność przynajmniej jednej mierzalnej zmiany nowotworowej; stan ogólny określony na 0, 1 lub 2 stopień według skali <i>Eastern Cooperative Oncology Group</i> ; prawidłowa czynność organów wewnętrznych; przewidywana długość życia $\geq 3$ miesiące <b>Kryteria wyłączenia:</b> występująca wcześniej neuropatia obwodowa; występujący wcześniej lub równoległe inny nowotwór złośliwy, przerzuty do mózgu; aktywne zakażenie z jednoczesnym leczeniem, które wpływa na ocenę wyników badania	
<b>Interwencje</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>S-1 50 mg do 60 mg 2x na dobę w zależności od masy ciała przez 14 dni, cisplatyna 70 mg/m<sup>2</sup> 1 raz na cykl, cykle co 21 dni (N=32)</li><li>kapecytabina 1250 mg/m<sup>2</sup> 2x na dobę, cisplatyna 70 mg/m<sup>2</sup> 1 raz na cykl, cykle co 21 dni (N=40)</li></ul>	
<b>Punkty końcowe</b>	przeżycie ogólne (OS - ang. <i>overall survival</i> ); obiektywna odpowiedź na leczenie wg kryteriów RECIST; czas do progresji choroby (TTP- ang. <i>time to progression</i> ); ocena bezpieczeństwa	
<b>Ocena jakości (critical appraisal)</b>	Dobór pacjentów: Grupy o zbliżonej charakterystyce: Ocena efektów zdrowotnych:	bd Tak Obiektywna

## 8.11 Kryteria oceny według GRADE

<b>Jakość badań</b>				
	Wysoka (RCT)	Umiarkowana	Niska (badania obserwacyjne)	Bardzo niska (pozostałe badania)

<b>Ograniczenia metody badań</b>			
	Bez ograniczeń	Istotne	Bardzo istotne
Modyfikacja oceny jakości badań	-	-1	-2

<b>Spójność wyników z różnych badań</b>		
	Brak istotnej niespójności	Istotna niespójność
Modyfikacja oceny jakości badań	-	-1

<b>Bezpośredni wpływ wyników na populację docelową</b>			
	Bezpośredni	Umiarkowany	Wątpliwy
Modyfikacja oceny jakości badań		-1	-2

<b>Dodatkowe czynniki</b>							
	Bez znaczenia	Duży rozrzut lub braki danych	Obciążenie błędem	Efekt kumulacji spójnych wyników	Duże efekt kumulacji spójnych wyników	Efekt zależny od dawki	Efekt zakłócania wyników
Modyfikacja oceny jakości badań		-1	-1	+1	+2	+1	+1

### Jakość dowodów ogółem

Wysoka	Dodatkowe badania prawdopodobnie nie wpłyną na oszacowane wyniki.
Umiarkowana	Dodatkowe badania prawdopodobnie mogą mieć istotny wpływ na oszacowane wyniki.
Niska	Dodatkowe badania z dużym prawdopodobieństwem mogą wpłynąć na oszacowane wyniki oraz mogą spowodować ich zmianę.
Bardzo niska	Oszacowane wyniki są niepewne.

### Waga punktu końcowego

Krytyczna	Zasadniczy wpływ punktu końcowego na ocenę technologii.
Wysoka	Istotny wpływ punktu końcowego na ocenę technologii.
Niska	Mało istotny wpływ ocenianego końcowego punktu na ocenę technologii.

Opracowano zgodnie z zaleceniami: Atkins D, Best D, Briss PA, Eccles M, Falck-Ytter Y, et al.; GRADE Working Group. Grading quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ*. 2004;328:1490.



## **SPIS TABEL**

Tab. 1 Cel analizy z wyszczególnieniem PICO.....	17
Tab. 2 Klasyfikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii, według Wytycznych Przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych AOTM 2009.....	21
Tab. 3 Zestawienie wniosków z odnalezionych opracowań wtórnych – przeglądów systematycznych i metaanaliz.....	25
Tab. 4 Zestawienie wytycznych praktyki klinicznej dotyczących chemioterapii w leczeniu zaawansowanego raka żołądka.....	26
Tab. 5 Schematy chemioterapii standardowej w raku żołądka, wg PUO.....	27
Tab. 6 Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do przeglądu systematycznego skuteczności i bezpieczeństwa S-1 i cisplatyny w zaawansowanym raku żołądka.....	31
Tab. 7 Ocena jakości badań klinicznych zakwalifikowanych do przeglądu systematycznego skuteczności i bezpieczeństwa S-1 i cisplatyny w leczeniu zaawansowanego raka żołądka: według skali Jadad oraz zdefiniowanych dodatkowych kryteriów.....	34
Tab. 8 Wiarygodność włączonych badań obserwacyjnych ocenianych w skali NOS.....	34
Tab. 9 Porównanie kryteriów kwalifikacji i wykluczenia z poszczególnych badań klinicznych włączonych do opracowania.....	36
Tab. 10 Porównanie charakterystyki pacjentek z badań włączonych do opracowania.....	37
Tab. 11 Porównanie punktów końcowych badań włączonych do przeglądu systematycznego.....	39
Tab. 12 Skuteczność leczenia skojarzonego S-1 i cisplatyną vs fluorouracyl i cisplatyna: odpowiedź na leczenie w badaniu FLAGS. Miara wyników: iloraz szans i parametry bezwzględne.....	41
Tab. 13 Skuteczność S-1 i cisplatyny vs kapecytabina i cisplatyna w badaniu Mi Seol 2009: zgony. Miara wyników: iloraz szans i parametry bezwzględne.....	44
Tab. 14 Skuteczność S-1 i cisplatyny vs kapecytabina i cisplatyna w badaniu Mi Seol 2009: obiektywna odpowiedź na leczenie. Iloraz szans i parametry bezwzględne.....	45
Tab. 15 Bezpieczeństwo S-1 i cisplatyny: częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych.....	46
Tab. 16 Bezpieczeństwo S-1 i cisplatyny: ciężkie zdarzenia niepożądane. Miara wyników: iloraz szans oraz parametry bezwzględne.....	46
Tab. 17 Bezpieczeństwo S-1 i cisplatyny: odsetek pacjentów wycofanych z powodu toksyczności terapii.....	47
Tab. 18 Bezpieczeństwo S-1 i cisplatyny: pacjenci wycofani z toksyczności terapii. Miara wyników: iloraz szans oraz parametry bezwzględne.....	47
Tab. 19 Bezpieczeństwo S-1 i cisplatyny: częstość występowania zgonów związanych z toksycznością.....	47
Tab. 20 Bezpieczeństwo S-1 i cisplatyny: zgony związane z toksycznością. Miara wyników: iloraz szans oraz parametry bezwzględne.....	48
Tab. 21 Bezpieczeństwo S-1 i cisplatyny: odsetek pacjentów odmawiających uczestnictwa w badaniu z powodu toksyczności.....	48
Tab. 22 Bezpieczeństwo S-1 i cisplatyny: odmowa uczestnictwa w badaniu z powodu toksyczności. Miara wyników: iloraz szans oraz parametry bezwzględne.....	48

---

Tab. 23 Bezpieczeństwo S-1 i cisplatyny: częstość występowania działań niepożądanych dotyczących krwi i układu chłonnego.....	49
Tab. 24 Bezpieczeństwo S-1 i cisplatyny: działania niepożądane dotyczące krwi i układu chłonnego. Miara wyników: iloraz szans oraz parametry bezwzględne.....	50
Tab. 25 Bezpieczeństwo S-1 i cisplatyny: częstość występowania działań niepożądanych dotyczących układu pokarmowego.....	52
Tab. 26 Bezpieczeństwo S-1 i cisplatyny: działania niepożądane dotyczące układu pokarmowego. Miara wyników: iloraz szans oraz parametry bezwzględne.....	53
Tab. 27 Bezpieczeństwo S-1 i cisplatyny: częstość występowania zdarzeń niepożądanych dotyczących układu nerwowego.....	56
Tab. 28 Bezpieczeństwo S-1 i cisplatyny: działania niepożądane dotyczące układu nerwowego. Miara wyników: Miara wyników: iloraz szans oraz parametry bezwzględne.....	56
Tab. 29 Bezpieczeństwo S-1 i cisplatyny: częstość występowania działań niepożądanych dotyczących układu moczowego.....	57
Tab. 30 Bezpieczeństwo S-1 i cisplatyny: działania niepożądane dotyczące układu moczowego. Miara wyników: iloraz szans oraz parametry bezwzględne.....	57
Tab. 31 Bezpieczeństwo S-1 i cisplatyny: częstość występowania działań niepożądanych dotyczących skóry i tkanki podskórnej.....	57
Tab. 32 Bezpieczeństwo S-1 i cisplatyny: działania niepożądane dotyczące skóry i tkanki podskórnej. Miara wyników: iloraz szans oraz parametry bezwzględne.....	58
Tab. 33 Bezpieczeństwo S-1 i cisplatyny: częstość występowania działań niepożądanych dotyczących zaburzeń metabolizmu.....	58
Tab. 34 Bezpieczeństwo S-1 i cisplatyny: działania niepożądane dotyczące parametrów biochemicznych. Miara wyników: iloraz szans oraz parametry bezwzględne.....	59
Tab. 35 Bezpieczeństwo S-1 i cisplatyny: częstość występowania pozostałych zdarzeń niepożądanych.....	60
Tab. 36 Bezpieczeństwo S-1 i cisplatyny: inne zdarzenia niepożądane. Miara wyników: iloraz szans oraz parametry bezwzględne.....	60
Tab. 37 Bezpieczeństwo S-1 i cisplatyny: częstość występowania zdarzeń niepożądanych stopnia 3. oraz 4. dotyczących krwi i układu chłonnego.....	61
Tab. 38 Bezpieczeństwo S-1 i cisplatyny: zdarzenia niepożądane stopnia 3. oraz 4. dotyczące krwi i układu chłonnego. Miara wyników: iloraz szans oraz parametry bezwzględne.....	62
Tab. 39 Bezpieczeństwo S-1 i cisplatyny: częstość występowania zdarzeń niepożądanych stopnia 3. oraz 4. dotyczących układu pokarmowego.....	63
Tab. 40 Bezpieczeństwo S-1 i cisplatyny: zdarzenia niepożądane stopnia 3. oraz 4. dotyczące układu pokarmowego. Miara wyników: iloraz szans oraz parametry bezwzględne.....	64
Tab. 41 Bezpieczeństwo S-1 i cisplatyny: częstość występowania zdarzeń niepożądanych stopnia 3. oraz 4. dotyczące układu nerwowego.....	67
Tab. 42 Bezpieczeństwo S-1 i cisplatyny: zdarzenia niepożądane stopnia 3. oraz 4. dotyczące układu nerwowego. Miara wyników: iloraz szans oraz parametry bezwzględne.....	67
Tab. 43 Bezpieczeństwo S-1 i cisplatyny: częstość występowania zdarzeń niepożądanych stopnia 3. oraz 4. dotyczących skóry i tanki podskórnej.....	67
Tab. 44 Bezpieczeństwo S-1 i cisplatyny: zdarzenia niepożądane stopnia 3. oraz 4. dotyczące skóry i tanki podskórnej. Miara wyników: iloraz szans oraz parametry bezwzględne.....	68

---

Tab. 45 Bezpieczeństwo S-1 i cisplatyny: częstość występowania zdarzenia niepożądanych stopnia 3. oraz 4. dotyczących zaburzeń metabolizmu.....	68
Tab. 46 Bezpieczeństwo S-1 i cisplatyny: zdarzenia niepożądane stopnia 3. oraz 4. dotyczące zaburzeń metabolizmu. Miara wyników: iloraz szans oraz parametry bezwzględne.....	69
Tab. 47 Bezpieczeństwo S-1 i cisplatyny: częstość występowania pozostałych zdarzeń niepożądanych stopnia 3. oraz 4. ....	69
Tab. 48 Bezpieczeństwo S-1 i cisplatyny: inne zdarzenia niepożądane stopnia 3. oraz 4. Miara wyników: iloraz szans oraz parametry bezwzględne.....	70
Tab. 49 Wnioski z przeglądu systematycznego badań klinicznych dotyczących zaawansowanego raka żołądka, przedstawione zgodnie z zaleceniami GRADE.....	78

---

## SPIS RYCIN

Ryc. 1 Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań pierwotnych dotyczących skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa S-1 i cisplatyny w zaawansowanym raku żołądka (diagram QUOROM).....	29
Ryc. 2 Krzywa Kaplana-Meiera przeżycia ogólnego (OS) w badaniu FLAGS (za Ajani et al., J Clin Oncol. 2010 Mar 20;28(9):1547-53). [CS – cisplatyna i S-1; CF – cisplatyna i fluorouracyl].....	40
Ryc. 3 Krzywa Kaplana-Meiera przeżycia bez progresji choroby (PFS) w badaniu FLAGS (za Ajani et al., J Clin Oncol. 2010 Mar 20;28(9):1547-53). [CS – cisplatyna i S-1; CF – cisplatyna i fluorouracyl].....	42
Ryc. 4 Krzywa Kaplana-Meiera czasu do niepowodzenia terapii (TTF) w badaniu FLAGS (za Ajani et al., J Clin Oncol. 2010 Mar 20;28(9):1547-53). [CS – cisplatyna i S-1; CF – cisplatyna i fluorouracyl].....	42
Ryc. 5 Krzywa Kaplana-Meiera przeżycia ogólnego (OS), w badaniu Mi Seol 2009 (za Mi Seol et al. 2009, Jpn J Clin Oncol 2009;39(1)43–48).....	43
Ryc. 6 Krzywa Kaplana-Meiera przeżycia bez progresji choroby (PFS) w badaniu Mi Seol 2009 (za Mi Seol et al. 2009, Jpn J Clin Oncol 2009;39(1)43–48).....	44
Ryc. 7 Metaanaliza bezpieczeństwa S-1 i cisplatyny: anemia. Miara wyników: iloraz szans.....	51
Ryc. 8 Metaanaliza bezpieczeństwa S-1 i cisplatyny: neutropenia. Miara wyników: iloraz szans.....	51
Ryc. 9 Metaanaliza bezpieczeństwa S-1 i cisplatyny: trombocytopenia. Miara wyników: iloraz szans.....	51
Ryc. 10 Metaanaliza bezpieczeństwa S-1 i cisplatyny: nudności. Miara wyników: iloraz szans.....	54
Ryc. 11 Metaanaliza bezpieczeństwa S-1 i cisplatyny: wymioty. Miara wyników: iloraz szans.....	54
Ryc. 12 Metaanaliza bezpieczeństwa S-1 i cisplatyny: anoreksja. Miara wyników: iloraz szans.....	54
Ryc. 13 Metaanaliza bezpieczeństwa S-1 i cisplatyny: biegunka. Miara wyników: iloraz szans.....	55
Ryc. 14 Metaanaliza bezpieczeństwa S-1 i cisplatyny: ból brzucha. Miara wyników: iloraz szans.....	55
Ryc. 15 Metaanaliza bezpieczeństwa S-1 i cisplatyny: zapalenie jamy ustnej. Miara wyników: iloraz szans.....	61
Ryc. 16 Metaanaliza bezpieczeństwa S-1 i cisplatyny: anemia stopnia 3. oraz 4. Miara wyników: iloraz szans.....	62
Ryc. 17 Metaanaliza bezpieczeństwa S-1 i cisplatyny: neutropenia 3. oraz 4. Miara wyników: iloraz szans.....	63
Ryc. 18 Metaanaliza bezpieczeństwa S-1 i cisplatyny: nudności stopnia 3. oraz 4. Miara wyników: iloraz szans.....	65
Ryc. 19 Metaanaliza bezpieczeństwa S-1 i cisplatyny: wymioty stopnia 3. oraz 4. Miara wyników: iloraz szans.....	65
Ryc. 20 Metaanaliza bezpieczeństwa S-1 i cisplatyny: anoreksja stopnia 3. oraz 4. Miara wyników: iloraz szans.....	65

Ryc. 21 Metaanaliza bezpieczeństwa S-1 i cisplatyny: biegunka stopnia 3. oraz 4. Miara wyników: iloraz szans.....	66
Ryc. 22 Metaanaliza bezpieczeństwa S-1 i cisplatyny: ból brzucha stopnia 3. oraz 4. Miara wyników: iloraz szans.....	66
Ryc. 23 Metaanaliza bezpieczeństwa S-1 i cisplatyny: zapalenie jamy ustnej stopnia 3. oraz 4. Miara wyników: iloraz szans.....	70

## PIŚMIENNICTWO

---

- <sup>1</sup> Jadad AR, Moore RA, Carroll D, Jenkinson C, et al. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? *Control Clin Trials*. 1996;17(1):1-12.
- <sup>2</sup> Moher D, Cook DJ, Eastwood S, Olkin I, et al. Improving the quality of reports of meta-analyses of randomised controlled trials: the QUOROM statement. *Quality of Reporting of Meta-analyses*. *Lancet*. 1999 Nov 27;354(9193):1896-900.
- <sup>3</sup> Review Manager (RevMan) [Computer program]. Version 5.0. Copenhagen: The Nordic Cochrane Centre, The Cochrane Collaboration, 2008.
- <sup>4</sup> Wagner AD, Unverzagt S et al. Chemotherapy for advanced gastric cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010 Mar 17;(3):CD004064.
- <sup>5</sup> Ajani, J. A., W. Rodriquez, et al. (2009). Multicenter Phase III Comparison of Cisplatin/S-1 (Cs) with Cisplatin/5-Fu (Cf) as First-Line Therapy in Patients with Advanced Gastric Cancer (Flags): Secondary and Subset Analyses. *Journal of Clinical Oncology* 27(15): 4511.
- <sup>6</sup> Jin, M., H. Lu, et al. (2008) Randomized 3-armed phase III study of S-1 monotherapy versus S-1/CDDP (SP) versus 5-FU/CDDP (FP) in patients (pts) with advanced gastric cancer (AGC): SC-101. *Journal of Clinical Oncology: ASCO annual meeting proceedings* 221.
- <sup>7</sup> Boku N, Yamamoto S, Fukuda H, et al. Fluorouracil versus combination of irinotecan plus cisplatin versus S-1 in metastatic gastric cancer: a randomized phase 3 study. *Lancet Oncol*. 2009;10(11):1063–9.
- <sup>8</sup> Fuse N, Fukuda H, Yamada Y, Sawaki A, Koizumi W, Suzuki Y, et al. Updated results of randomized phase III study of 5-fluorouracil (5-FU) alone versus combination of irinotecan, cisplatin (CP) versus S-1 alone in advanced gastric cancer (JCOG 9912) [abstract]. *J Clin Oncol*. 2009;27:15s.
- <sup>9</sup> Huang, J., Y. Cao, et al. (2011). S-1-Based Therapy Versus 5-Fu-Based Therapy in Advanced Gastric Cancer: A Meta-Analysis. *Medical Oncology* 28(4): 1004-1011.
- <sup>10</sup> G. Knight, C.C. Earle, R. Cosby, N. Coburn, Y. Youssef, K. Spithoff, R. Malthaner, R.K.S. Wong, and the Gastrointestinal Cancer Disease Site Group. Neoadjuvant or Adjuvant Therapy for Resectable Gastric Cancer. 2-14 PG Version 3.2011: April 2011 Update. *Cancer Care Ontario*. <https://www.cancercare.on.ca> [dostęp: 23.01.2012]
- <sup>11</sup> M. Mackenzie, K. Spithoff, D. Jonker, and the Gastrointestinal Cancer Disease Site Group. Systemic Therapy for Advanced Gastric Cancer. 2-26 EBS: December 16, 2010. *Cancer Care Ontario*. <https://www.cancercare.on.ca> [dostęp: 23.01.2012]
- <sup>12</sup> Okines A, Verheij M, Allum W, Cunningham D, Cervantes A; ESMO Guidelines Working Group. Gastric cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2010 May;21 Suppl 5:v50-4.
- <sup>13</sup> Van Cutsem E, Dicato M, Geva R, Arber N et al. The diagnosis and management of gastric cancer: expert discussion and recommendations from the 12th ESMO/World Congress on Gastrointestinal Cancer, Barcelona, 2010. *Ann Oncol*. 2011 Jun;22 Suppl 5:v1-9.
- <sup>14</sup> National Comprehensive Cancer Network – NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Gastric Cancer. V. 2.2011. <http://www.nccn.com/> [dostęp: 23.01.2012].
- <sup>15</sup> Jassem J, Bobek-Billewicz B, Krzakowski M, Olszewski W, Senkus-Konefka E, et al. Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych - 2009. [dostęp: 19.01.2012]

- <sup>16</sup> Allum WH, Blazeby JM, Griffin SM, Cunningham D, Jankowski JA, Wong R Guidelines for the management of oesophageal and gastric cancer. *Gut*. 2011 Nov;60(11):1449-72
- <sup>17</sup> Ajani JA, Rodriguez W, Bodoky G et al. Multicenter phase III comparison of cisplatin/S-1 with cisplatin/infusional fluorouracil in advanced gastric or gastroesophageal adenocarcinoma study: the FLAGS trial. *J Clin Oncol*. 2010 Mar 20;28(9):1547-53
- <sup>18</sup> Seol YM, Song MK, Choi YJ et al. Oral fluoropyrimidines (capecitabine or S-1) and cisplatin as first line treatment in elderly patients with advanced gastric cancer: a retrospective study. *Jpn J Clin Oncol*. 2009 Jan;39(1):43-8.
- <sup>19</sup> Assessment Report for Teysuno (tegafur/gimeracil/oteracil). Procedure No.: EMEA/H/C/0001242. EMA. 16 December 2010 EMA/CHMP/831565/2010. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). <http://www.ema.europa.eu> [dostęp: 24.01.2012]
- <sup>20</sup> Oszacowania na podstawie danych epidemiologicznych Krajowego Rejestru Nowotworów <http://85.128.14.124/krn/> [dostęp: 28.02.2012]
- <sup>21</sup> Teysuno®. Charakterystyka Produktu Leczniczego. <http://www.ema.europa.eu> [dostęp: 20.01.2012]
- <sup>22</sup> Xeloda®. Charakterystyka produktu leczniczego. <http://www.ema.europa.eu> [dostęp: 20.01.2012]
- <sup>23</sup> Lee JL, Kang YK, Kang HJ et al. A randomised multicentre phase II trial of capecitabine vs S-1 as first-line treatment in elderly patients with metastatic or recurrent unresectable gastric cancer. *Br J Cancer*. 2008 Aug 19;99(4):584-90.
- <sup>24</sup> Atkins D, Best D, Briss PA, Eccles M, Falck-Ytter Y, et al. GRADE Working Group. Grading quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ*. 2004;19(328):1490.