



# Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

## Biuro Obsługi Rady Przejrzystości i Taryfikacji

### **Paklitaksel w wybranych wskazaniach pozarejestacyjnych: nowotwór złośliwy żołądka (C16, C16.0, C16.1, C16.2, C16.3, C16.4, C16.5, C16.6, C16.8, C16.9) w przypadku zaawansowanego raka żołądka w II linii leczenia**

Opracowanie na potrzeby Rady Przejrzystości  
w sprawie oceny zasadności finansowania ze  
środków publicznych leków we wskazaniach innych  
niż ujęte w charakterystyce produktu leczniczego

Raport Nr: AOTMiT-BOR-434-2/2015

Warszawa, styczeń 2015 r.

**Zastosowane skróty:**

CI – przedział ufności

CR – całkowita odpowiedź na leczenie

ORR – odpowiedź na leczenie (całkowita lub częściowa)

OS – przeżycie całkowite

PFS – przeżycie wolne od progresji

PR – częściowa odpowiedź na leczenie

PTX – paklitaksel

IRN – irynotekan

## Spis treści

1.	Podstawowe informacje o zleceniu.....	4
2.	Problem decyzyjny .....	5
3.	Problem zdrowotny.....	5
3.1.	Interwencje wnioskowane i komparatory .....	12
3.1.1.	Interwencje .....	12
3.1.2.	Komparatory.....	13
3.1.3.	Interwencje podlegające wcześniej ocenie w Agencji, które wiążą się merytorycznie z dokonywaną oceną.....	13
4.	Rekomendacje kliniczne i refundacyjne .....	15
4.1.	Rekomendacje kliniczne .....	15
4.2.	Rekomendacje refundacyjne.....	17
5.	Analiza kliniczna .....	18
5.1.	Metodologia analizy klinicznej.....	18
5.2.	Badania włączone do analizy.....	19
5.3.	Skuteczność (efektywność) kliniczna i bezpieczeństwo .....	20
5.4.	Bezpieczeństwo wg Charakterystyki Produktu Leczniczego.....	25
5.5.	Podsumowanie analizy klinicznej.....	26
6.	Analiza ekonomiczna.....	29
6.1.	Wyniki analizy ekonomicznej.....	30
6.2.	Podsumowanie analizy ekonomicznej .....	30
7.	Ocena wpływu na budżet płatnika publicznego.....	30
7.1.	Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce .....	30
7.2.	Oszacowanie kosztów stosowania ocenianych technologii .....	31
8.	Podsumowanie – kluczowe informacje i wnioski z raportu.....	32
9.	Piśmiennictwo.....	36

## 1. Podstawowe informacje o zleceniu

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

21-01-2015  
PLA.4600.4.2015.1.JOS

Pełna nazwa świadczenia opieki zdrowotnej (z pisma zlecającego)

Paklitaksel we wskazaniu: nowotwór złośliwy żołądka (C16, C16.0, C16.1, C16.2, C16.3, C16.4, C16.5, C16.6, C16.8, C16.9) w przypadku zaawansowanego raka żołądka w II linii leczenia.

Typ zlecenia: przygotowanie przeglądu systematycznego w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa

Podstawa zlecenia (w przypadku braku informacji pozostawić bez zaznaczenia)

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

Oceniana technologia medyczna:

### Nazwa, postać i dawka leku, Zawartość opakowania, Kod EAN

Paclitaxel Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol.a 5 ml	5909990874347
Paclitaxel Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol.a 16,7 ml	5909990874361
Paclitaxel Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol.a 25 ml	5909990874385
Paclitaxel Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol.a 50 ml	5909990874408
Paclitaxel Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol.a 100 ml	5909990874446
Paclitaxel-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 30 mg	1 fiol.a 5 ml	5909990018383
Paclitaxel-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg	1 fiol.a 16,7 ml	5909990018390
Paclitaxel-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 150 mg	1 fiol.a 25 ml	5909990018406
Paclitaxel-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 300 mg	1 fiol.a 50 ml	5909990018420
Paclitaxelum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol. a 5 ml	5909990840267
Paclitaxelum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol. a 16,7 ml	5909990840274
Paclitaxelum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol. a 50 ml	5909990840281
Paclitaxelum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol.a 25 ml	5909991037086
Paclitaxelum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol.a 100 ml	5909991037093
Paclitaxelum TEVA, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 szt. - 1 fiol.a 300 mg	5909990422463
Paclitaxelum Teva, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol.a 30 mg	5909991060619
Paclitaxelum Teva, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol.a 100 mg	5909991060633
Sindaxel, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol.a 50 ml	5909990668878
Sindaxel, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol.a 5 ml	5909990976010
Sindaxel, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol.a 16,67 ml	5909990976027
Sindaxel, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol.a 43,33 ml	5909990976034

Producent/podmiot odpowiedzialny dla wnioskowanej technologii:

Nazwa	Podmiot odpowiedzialny	Postać farmaceutyczna
Paclitaxel Kabi	Fresenius Kabi Polska	koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji
Paclitaxel-Ebewe	EBEWE Pharma Ges.m.b.H. Nfg. KG	koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji
Paclitaxelum Accord	Accord Healthcare Limited	koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji
Paclitaxelum Teva	TEVA	koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji
Sindaxel	Actavis Polska	koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji

## 2. Problem decyzyjny

W dniu 21.01.2015 r. wpłynęło do Agencji zlecenie Ministra Zdrowia pismem z dnia 20.01.2015 r., znak PLA.4600.4.2015.1.JOS dotyczące przygotowania opinii Rady Przejrzystości w sprawie wydania z urzędu decyzji o objęciu refundacją leku przy danych klinicznych w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż ujęte w charakterystyce produktu leczniczego na podstawie art. 40 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. Nr 122, poz. 696, z późn. zm.) w związku z art. 31n pkt 5 oraz art. 31s ust 6 pkt 5 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 roku, Nr 164, poz. 1027, z późn. zm.).

Niniejsze opracowanie dotyczy zasadności dalszego finansowania ze środków publicznych produktów leczniczych zawierających substancję czynną paklitaksel w następującym wskazaniu pozarejestacyjnym: nowotwór złośliwy żołądka (C16, C16.0, C16.1, C16.2, C16.3, C16.4, C16.5, C16.6, C16.8, C16.9) w przypadku zaawansowanego raka żołądka w II linii leczenia, w katalogu leków stosowanych w ramach chemioterapii, dla których wydano decyzję o objęciu refundacją, o której mowa w ustawie z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych.

## 3. Problem zdrowotny

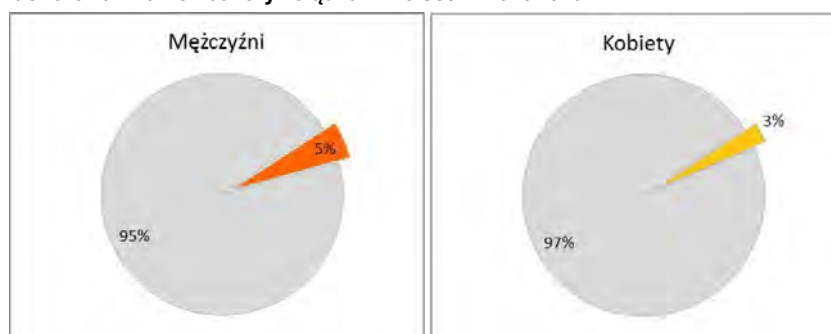
Z patogenetycznego punktu widzenia wyróżnia się raka żołądka: sporadycznego (> 80% przypadków), wrodzonego, wieku młodego i kikuta żołądka (wiele lat po resekcji z powodu choroby wrzodowej).

Na rozwój raka żołądka wpływają czynniki środowiskowe, w tym bakteryjne (*Helicobacter pylori*), oraz specyficzne zmiany genetyczne (m.in. polimorfizmy cytokin prozapalnych), które są istotne dla rozwoju tego nowotworu u młodszych osób ( $\leq 45$ . roku życia) – przede wszystkim wrodzonego raka żołądka (mutacja genu E-kadheryny – CDH1). Infekcja *Helicobacter pylori* jest czynnikiem ryzyka raka żołądka typu jelitowego, którego długi proces rozwoju prowadzi od zapalenia błony śluzowej żołądka, przez fazę zapalenia zanikowego, do metaplastji jelitowej, a następnie dysplazji. Największy wpływ na nowotworzenie mają szczepy tej bakterii wykazujące ekspresję genów kodujących białko cagA, cytotoksyny vacA s1 lub vacA m1. Nie zaleca się jednak powszechnej eradykacji *Helicobacter pylori*, jako sposobu prewencji raka żołądka. Wśród czynników środowiskowych wymienia się dietę zawierającą dużo soli, związków azotowych, palenie tytoniu i spożywanie alkoholu.

### Epidemiologia

Udział raka żołądka w zachorowaniach na nowotwory w Polsce zmniejszył się w ciągu ostatnich 4 dekad niemal 3-krotnie. Obecnie nowotwory złośliwe żołądka stanowią u mężczyzn około 5% zachorowań, u kobiet 3% zachorowań (rys. 1).

Rysunek 1. Częstość zachorowań na nowotwory żołądka w Polsce w 2010 roku



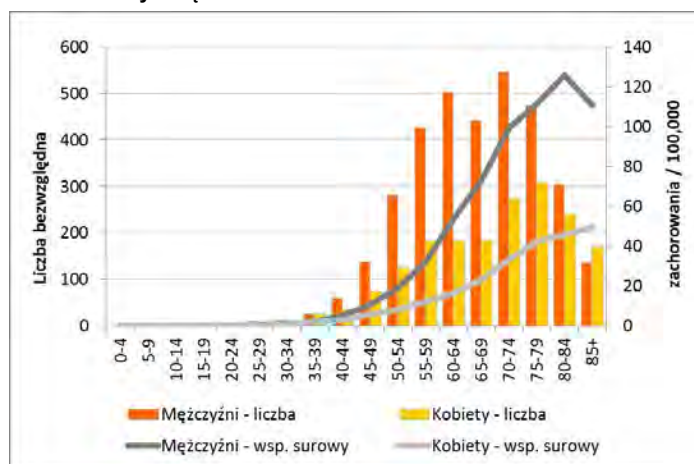
Liczba zachorowań na nowotwory złośliwe żołądka wynosiła w 2010 roku około 3400 u mężczyzn i około 1900 u kobiet.

Tabela 1. Zachorowalność na nowotwory żołądka w Polsce w latach 1980-2010

Rok	Mężczyźni		
	Liczba	Wsp. surowy	Wsp. stand.
1980	4847	28,0	26,1
1985	4674	25,8	23,7
1990	4243	22,8	20,4
1995	4244	22,6	19,2
2000	3739	19,9	15,6
2005	3309	17,9	12,8
2010	3399	18,2	11,9
Rok	Kobiety		
	Liczba	Wsp. surowy	Wsp. stand.
1980	2723	14,9	10,0
1985	2563	13,4	8,7
1990	2216	11,3	7,2
1995	2434	12,3	7,4
2000	2103	10,6	5,9
2005	1872	9,5	4,9
2010	1877	9,4	4,6
Rok	Ogółem		
	Liczba	Wsp. surowy	Wsp. stand.
1980	7570	21,3	16,7
1985	7237	19,5	14,9
1990	6459	16,9	12,7
1995	6678	17,3	12,3
2000	5842	15,1	10,0
2005	5181	13,6	8,2
2010	5276	13,7	7,7

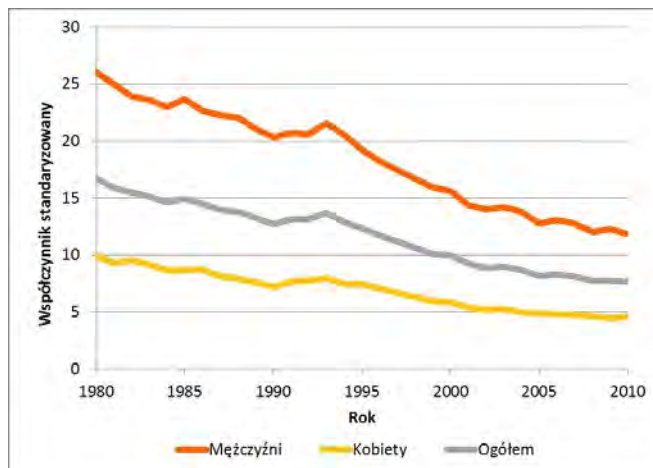
Większość zachorowań na nowotwory złośliwe żołądka występuje po 50 roku życia (93% zachorowań u mężczyzn i 91% zachorowań u kobiet), przy czym około  $\frac{3}{4}$  zachorowań u obu płci przypada na populację osób starszych (po 65 roku życia) (rys. 2). Ryzyko zachorowania raka żołądka wzrasta z wiekiem, przy czym u mężczyzn jest około 2-3 razy wyższe niż u kobiet. U mężczyzn częstość zachorowań osiąga szczyt w dziewiątej dekadzie życia (około  $125/10^5$ ). Wśród kobiet szóstego ryzyko zachorowania najwyższe wartości osiąga w ósmej - dziewiątej dekadzie życia ( $40-50/10^5$ ) (rys. 2).

Rysunek 2. Zachorowalność na nowotwory żołądka w Polsce w latach 2008-2010 w zależności od wieku



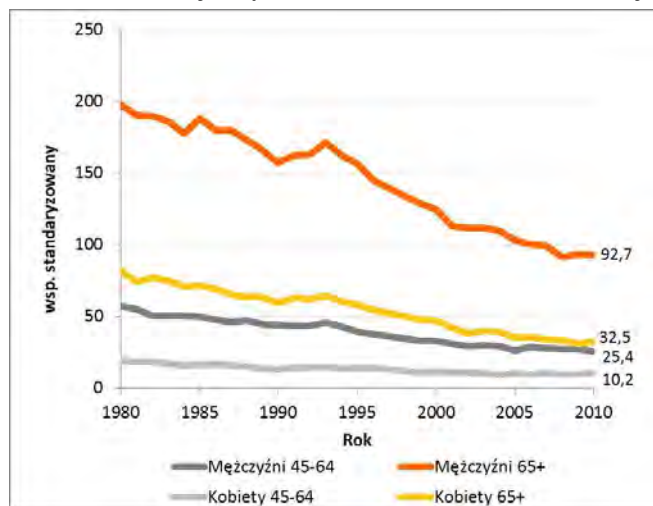
Zachorowalność na nowotwory złośliwe żołądka mierzona współczynnikiem standaryzowanym zmniejsza się systematycznie i w ciągu ostatnich trzech dekad zmniejszyła się dwukrotnie (u mężczyzn  $26/10^5$  w 1980 roku wobec  $12/10^5$  w 2010 roku; u kobiet odpowiednio  $10/10^5$  wobec  $5/10^5$  - rys. 3).

Rysunek 3. Trendy zachorowalności na nowotwory żołądka w Polsce w latach 1980-2010



Trendy zachorowalności na nowotwory złośliwe żołądka w zależności od grupy wiekowej wykazują prawidłowości obserwowane w populacji generalnej - u obu płci, zarówno u osób w średnim wieku jak i u osób starszych częstość zachorowań zmniejszyła się ponad dwukrotnie (rys. 4).

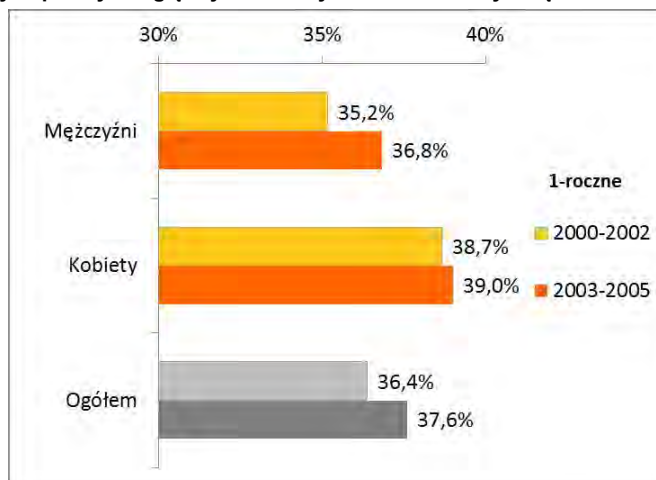
Rysunek 4. Trendy zachorowalności na nowotwory żołądka w Polsce w latach 1980-2010 w wybranych grupach wieku



Przeżycia

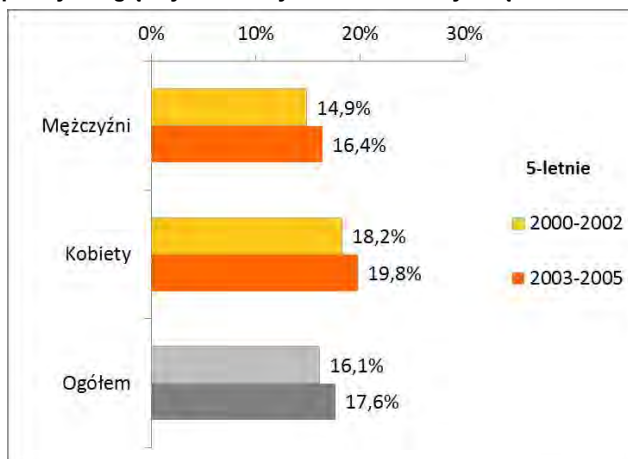
Wśród pacjentów, u których zdiagnozowano nowotwory żołądka w latach 2000-2002 1-roczne wskaźniki przeżyć wynosiły 35,2% u mężczyzn i 38,7% u kobiet. W latach 2003-2005 wskaźnik przeżyć 1-roczych uległ nieznacznej poprawie: wśród mężczyzn do 36,8%, wśród kobiet do 39,0% (rys. 5) zdiagnozowanych.

Rysunek 5. Wskaźniki 1-roczych przeżyć względnych u chorych na nowotwory żołądka w Polsce



Przeżycia 5-letnie wśród pacjentów z nowotworami żołądka w ciągu pierwszej dekady XXI nieznacznie wzrosły: u mężczyzn z 14,6% do 16,4%, natomiast u kobiet z 18,2% do 19,8% (rys. 6).

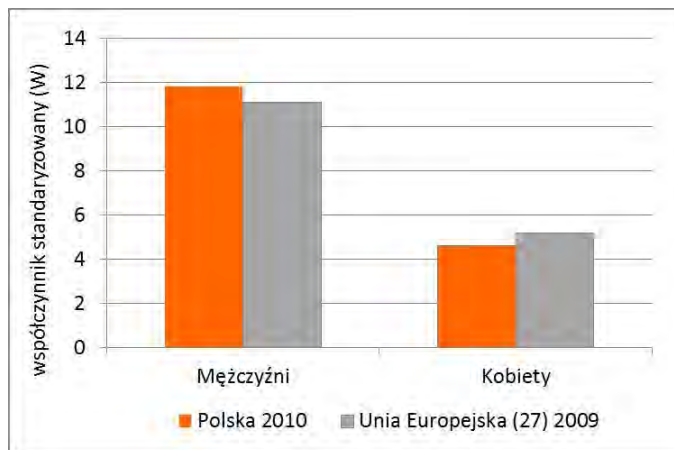
Rysunek 6. Wskaźniki 5-letnich przeżyć względnych u chorych na nowotwory żołądka w Polsce



### Polska na tle Europy

W 2010 roku w Polsce częstość zachorowań na nowotwory żołądka była u wyższa niż średnia dla krajów Unii Europejskiej (dane z 2009 roku) w przypadku populacji mężczyzn, natomiast wśród kobiet w Polsce zachorowania na nowotwory żołądka rzadsze.

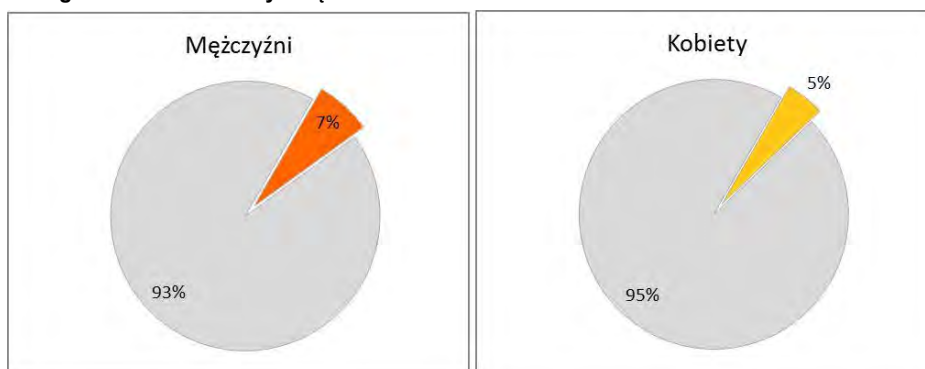
Rysunek 7. Porównanie zachorowalności na nowotwory żołądka w Polsce i w krajach Unii Europejskiej (27)



### Umieralność

Nowotwory złośliwe żołądka stanowią u mężczyzn około 7% zgonów, u kobiet 5% zgonów nowotworowych.

Rysunek 8. Częstość zgonów na nowotwory żołądka w Polsce w 2010 roku



Liczba zgonów z powodu nowotworów złośliwych żołądka wynosiła w 2010 roku ponad 5300, z czego prawie 3500 u mężczyzn i około 1900 u kobiet.

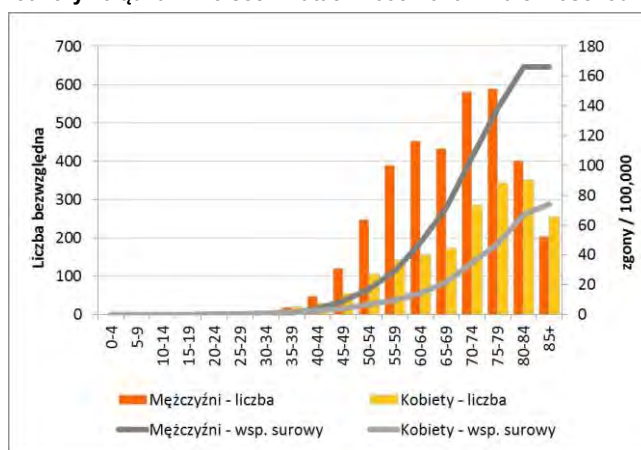


Tabela 2. Umieralność na nowotwory żołądka w Polsce w latach 1965-2010

Rok	Mężczyźni		
	Liczba	Wsp. surowy	Wsp. stand.
1965	5990	39,2	44,0
1970	6159	39,0	40,1
1980	5745	33,1	30,8
1990	4839	26,0	23,2
2000	3874	20,6	16,1
2010	3486	18,7	11,8
Rok	Kobiety		
	Liczba	Wsp. surowy	Wsp. stand.
1965	3909	24,1	20,8
1970	3734	22,3	17,2
1980	3279	18,0	11,8
1990	2460	12,6	7,8
2000	2162	10,9	5,8
2010	1878	9,5	4,2
Rok	Ogółem		
	Liczba	Wsp. surowy	Wsp. stand.
1965	9899	31,4	30,6
1970	9893	30,4	26,9
1980	9024	25,4	19,7
1990	7299	19,1	14,2
2000	6036	15,6	10,1
2010	5364	13,9	7,4

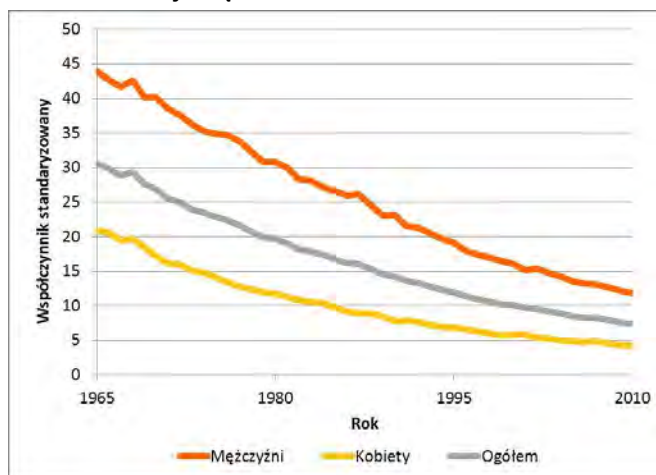
Większość zgonów z powodu nowotworów złośliwych żołądka występuje po 50 roku życia (zaledwie 6% zgonów odnotowano w młodszym wieku). Najwięcej zgonów u mężczyzn notuje się w 8. dekadzie życia, u kobiet na przełomie 8 i 9 dekad. Ryzyko zgonu z powodu tego nowotworu wzrasta wraz z wiekiem począwszy od szóstej dekady życia i najwyższe wartości osiąga po 80 roku życia (około  $165/10^5$  u mężczyzn i około  $70/10^5$ ).

Rysunek 9. Umieralność na nowotwory żołądka w Polsce w latach 2008-2010 w zależności od wieku



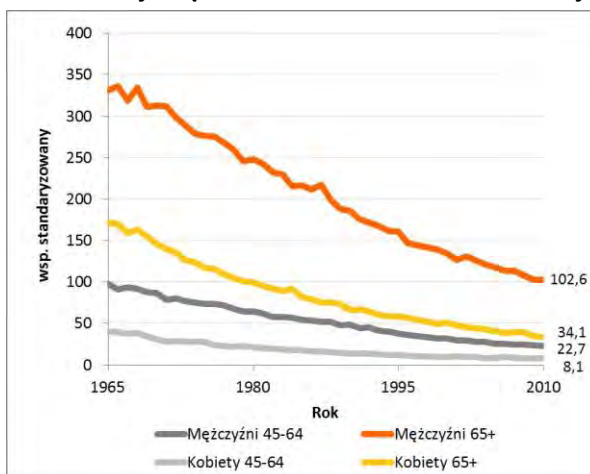
W całej polskiej populacji trwa długotrwały spadek umieralności z powodu nowotworów złośliwych żołądka: w ciągu ostatnich trzech dekad umieralność wśród mężczyzn zmniejszyła się prawie 4-krotnie, u kobiet 5-krotnie.

Rysunek 10. Trendy umieralności na nowotwory żołądka w Polsce w latach 1965-2010



Umieralność z powodu nowotworów żołądka w grupach wiekowych u obu płci wykazuje podobne tendencje jak w całej populacji: już piątą dekadę trwa spadek częstości zgonów z powodu tego schorzenia (rys. 4).

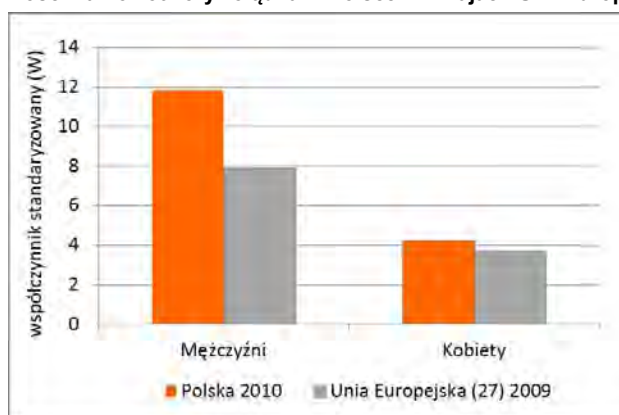
Rysunek 11. Trendy umieralności na nowotwory żołądka w Polsce w latach 1965-2010 w wybranych grupach wieku



### Polska na tle Europy

Częstość zgonów z powodu nowotworów żołądka w Polsce jest wyższa niż przeciętna dla krajów Unii Europejskiej. W Polsce w 2010 roku umieralność z powodu nowotworów żołądka wśród mężczyzn była o około 25% wyższa niż średnia dla krajów Unii Europejskiej (dane z 2009 roku), wśród kobiet o około 10%.

Rysunek 12. Porównanie umieralności na nowotwory żołądka w Polsce i w krajach Unii Europejskiej (27)



### Obraz kliniczny

Najczęściej występującym nowotworem żołądka jest gruczolakorak. Znacznie rzadziej występują chłoniaki, nowotwory podścieliskowe przewodu pokarmowego (GIST, gastrointestinal stromal tumors), mięsaki i nowotwory neuroendokryne (NET, neuroendocrine tumors).

Histokliniczna klasyfikacja Lauréna, uwzględniająca morfologię komórek i sposób naciekania, wyróżnia dwa podstawowe typy gruczolakoraka żołądka:

- jelitowy – cechujący się morfologicznym podobieństwem do błony śluzowej jelita. W strukturze przeważa budowa gruczolowa z komórkami przypominającymi cylindryczne komórki jelitowe oraz obecność komórek kubkowych wytwarzających kwaśne mukopolisacharydy. Towarzyszy mu zwykle zanikowe zapalenie błony śluzowej wraz z metaplastją jelitową. Typ jelitowy charakteryzuje się rozprężającym sposobem naciekania i lepszym rokowaniem;
- rozlany – cechujący się obecnością pojedynczych komórek lub małych gniazd raka o niewielkiej kohezji. Rozrasta się śródściennie z rozproszonymi komórkami nowotworowymi, nie tworząc wyraźnych granic. Ze względu na wysoki stopień złośliwości charakteryzuje się gorszym rokowaniem.

## Rozpoznanie

Wczesnej postaci raka żołądka nie towarzyszą charakterystyczne objawy. Zaawansowana postać charakteryzuje się: chudnięciem, stałym słabym bólem w nadbrzuszu, uczuciem sytości poposiłkowej, nudnościami, objawami wynikającymi z niedokrwistości. Zaawansowana choroba objawia się wyczuwalnym w badaniu przedmiotowym guzem, puchliną brzuszną i symptomami przerzutów.

Gastroskopia jest najlepszą metodą diagnostyczną umożliwiającą pobranie do badania histologicznego materiału decydującego o rozpoznaniu. Obowiązuje pobranie, co najmniej 6 wycinków, w tym jednego z dna owrzodzenia, jeśli jest obecne. Trudności diagnostyczne sprawia postać śródścienna (linitis plastica), która może zostać niezauważona przez osobę wykonującą endoskopię. Rozpoznanie wczesnego raka żołądka wymaga perfekcyjnej techniki badania, doświadczenia i odpowiedniego sprzętu. W przypadku każdego wrzodu żołądka uznanego za trawienny należy pobierać wycinki oraz kontrolować zagojenie.

Endoultrasonografia (EUS) ma porównywalną skuteczność diagnostyczną z innymi badaniami obrazowymi; jedynie we wczesnych postaciach nowotworu charakteryzuje się większą przydatnością.

W Polsce nie prowadzi się badań przesiewowych. W krajach o wysokim ryzyku zachorowania (np. Japonia) jest prowadzony program przesiewowy z użyciem metod radiologicznych i endoskopowych. Identyfikacja grup zwiększonego ryzyka obejmuje test na obecność *Helicobacter pylori* oraz oznaczanie frakcji pepsynogenu. Zwiększone ryzyko towarzyszy osobom z zanikowym zapaleniem żołądka, niedokrwistością spowodowaną niedoborem witaminy B12, po przebytej resekcji żołądka, po usunięciu gruczolaka żołądka, z zachorowaniami na raka żołądka w rodzinie oraz członkom rodzin z zespołem Lyncha i rodzinną polipowatością gruczolakowatą.

## Leczenie

Siódme wydanie klasyfikacji TNM według UICC/AJCC z 2010 roku, a także nowa wersja japońskiej klasyfikacji raka żołądka i zaleceń leczniczych, Japanese Gastric Cancer Association (JGCA) (3. edycja z 2010 r.), zmieniają definicje limfadenektomii D1/D2, w zależności od rozległości resekcji żołądka. Zalecane jest wycięcie przynajmniej 2/3 części żołądka z limfadenektomią D2, która obejmuje stacje węzłów chłonnych 1, 2\*, 3–7 (okołożołądkowe, D1) oraz 8, 9, 10\*, 11 i 12 (\*węzły chłonne okołowpustowe lewe i węzły śledziony nie muszą być usuwane w czasie resekcji dalszej części żołądka).

Należy dążyć do tego, aby wynik badania histologicznego preparatu chirurgicznego po regionalnej limfadenektomii zawierał ocenę więcej niż 15 węzłów chłonnych. Nie zaleca się splenektomii lub wycięcia ogona trzustki. Wycięcie śledziony jest dopuszczalne w przypadku jej bezpośredniego naciekania przez ciągłość lub zajęcia węzła śledziony. Można rozważać jejunostomię odżywczą, zwłaszcza u chorych, u których przewiduje się pooperacyjną chemioterapię (CRTH).

Neoadjuwantową CRTH niekiedy stosuje się w rakach połączenia przełykowo-żołądkowego, natomiast jej zastosowanie w rakach żołądka jest przedmiotem badań klinicznych. Napromienianie paliatywne u chorych z guzem nieresekcyjnym jest uzasadnione wyłącznie w przypadkach niedokrwistości spowodowanej krwawieniem z guza. U chorych na resekcyjnego raka żołądka lub raka połączenia przełykowo-żołądkowego okołoperacyjna CRTH (stosowana zarówno przed operacją, jak i po zabiegu) pozwala uzyskać wydłużenie czasu przeżycia (całkowitego i wolnego od nawrotu choroby) w porównaniu z leczeniem operacyjnym.

Podobne obserwacje dotyczą uzupełniającej CRTH. Mimo że metoda ta została uznana za standardową w Stanach Zjednoczonych, w krajach europejskich zwykle wykorzystuje się ją u chorych po nieoptymalnej limfadenektomii (obejmującej < 15 węzłów chłonnych) lub po resekcji mikroskopowo nieradykalnej (R1). Chemioterapia rozlanego raka żołądka wpływa zarówno na przedłużenie czasu przeżycia, jak i poprawę jakości życia chorych.

Według danych pochodzących z amerykańskiego rejestru Surveillance Epidemiology and End Results (SEER) dotyczących chorych na raka żołądka, leczonych operacyjnie w latach 1991–2000, odsetek 5-letnich przeżyć w I stopniu zaawansowania nowotworu wynosi: 57–71%, w II 33–46%, a w III 9–20%. W Stanach Zjednoczonych i Europie przeżycia są 2-krotnie gorsze (20–25%) niż w Japonii (52%). Według danych z badania EUROCARE-4 odsetek 5-letnich przeżyć wyniósł w Polsce 14% (średnia europejska: 25%).

### Liczebność populacji

Tabela 3. Liczebność populacji na podstawie danych krajowego rejestru nowotworów (KRN).

rok	Zachorowania mężczyźni	Zachorowania kobiety	Zachorowania razem
1999	3757	2111	5868
2000	3739	2103	5842
2001	3512	1980	5492
2002	3447	1903	5350
2003	3572	1973	5545
2004	3535	1901	5436
2005	3309	1872	5181
2006	3447	1870	5317
2007	3410	1836	5246
2008	3265	1839	5104
2009	3409	1755	5164
2010	3399	1877	5276
2011	3510	1858	5368
2012	3470	1971	5441

## 3.1. Interwencje wnioskowane i komparatory

### 3.1.1. Interwencje

#### Paklitaksel

**Grupa farmakoterapeutyczna:** Leki przeciwnowotworowe (taksoidy)

#### Wskazania zarejestrowane:

- Rak jajnika: chemioterapia I rzutu po laporotomii. Leczenie II rzutu po niepowodzeniu leczenia schematami z platyną;
- Rak piersi: leczenie adjuwantowe po terapii antracykliną i cyklofosfamidem;
- Zaawansowany nie drobnokomórkowy rak płuca w skojarzeniu z cisplatyną. Pacjenci niekwalifikujący się do zabiegu chirurgicznego i/lub radioterapii;
- Mięśniaki Kaposiego w przebiegu AIDS. Po nieskutecznym użyciu antracykliną liposomalną.

**Mechanizm działania:** Paklitaksel jest lekiem o działaniu antagonistycznym wobec mikrotubuli, który sprzyja powstawaniu mikrotubuli z dimerów tubuliny i stabilizuje mikrotubule poprzez zapobieganie depolimeryzacji. Stabilizacja powoduje zahamowanie prawidłowej, dynamicznej reorganizacji siatki mikrotubuli, która jest niezbędna dla podstawowych czynności komórek związanych z interfazą i podziałem mitotycznym. Dodatkowo, paklitaksel powoduje powstawanie nieprawidłowych agregatów lub pęczków mikrotubuli w trakcie cyklu komórkowego oraz wielu gwiazd mikrotubularnych w trakcie mitozy (ChPL).

#### Dawkowanie:

Chemioterapia pierwszego rzutu raka jajnika: wprowadzić inne schematy dawkowania są obecnie poddawane badaniom, zaleca się stosowanie paklitakselu w skojarzeniu z cisplatyną. Zależnie od czasu trwania wlewu dożylnego zaleca się dwie dawki paklitakselu:

- dawka 175 mg/m<sup>2</sup> pc. podawana dożylnie przez 3 godziny, a następnie cisplatyna w dawce 75 mg/ m pc. co 3 tygodnie

lub

• dawka 135 mg/m<sup>2</sup> pc. w 24-godzinnej infuzji dożylniej, a następnie cisplatyna w dawce 75 mg/m<sup>2</sup> pc. z zachowaniem trzytygodniowej przerwy między cyklami chemioterapii (patrz punkt 5.1).

Chemioterapia drugiego rzutu raka jajnika: zalecana dawka paklitakselu wynosi 175 mg/m<sup>2</sup> pc. podawana przez 3 godziny, z zachowaniem trzytygodniowej przerwy między kolejnymi cyklami leczenia.

Chemioterapia uzupełniająca raka piersi: zalecana dawka paklitakselu wynosi 175 mg/m<sup>2</sup> pc. podawana przez 3 godziny co 3 tygodnie w czterech cyklach, po zakończeniu leczenia antracykliną i cyklofosfamidem (AC).

Chemioterapia pierwszego rzutu raka piersi: w leczeniu skojarzonym z doksorubicyną (50 mg/m<sup>2</sup> pc.) paklitaksel należy podawać 24 godziny po podaniu doksorubicyny. Zalecana dawka paklitakselu wynosi 220 mg/m<sup>2</sup> pc. podawana dożylnie przez 3 godziny, z zachowaniem trzytygodniowej przerwy między kolejnymi cyklami leczenia. W leczeniu skojarzonym z trastuzumabem zalecana dawka paklitakselu wynosi 175 mg/m<sup>2</sup> pc, podawana dożylnie przez 3 godziny z zachowaniem 3- tygodniowej przerwy między cyklami chemioterapii. Infuzję paklitakselu można rozpocząć następnego dnia po podaniu pierwszej dawki trastuzumabu lub bezpośrednio po podaniu kolejnej dawki trastuzumabu, jeśli poprzednia dawka trastuzumabu była dobrze tolerowana.

Chemioterapia drugiego rzutu raka piersi: zalecana dawka paklitakselu wynosi 175 mg/m<sup>2</sup> pc. podawana przez 3 godziny, z zachowaniem 3-tygodniowej przerwy między kolejnymi cyklami leczenia.

Leczenie zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca: zalecaną dawkę paklitakselu, wynoszącą 175 mg/m<sup>2</sup> pc. podaje się przez 3 godziny, a następnie podawana jest cisplatyna w dawce 80 mg/m<sup>2</sup> pc., z zachowaniem 3-tygodniowej przerwy między kolejnymi cyklami leczenia.

Leczenie mięsaka Kaposiego w przebiegu AIDS: zalecana dawka paklitakselu wynosi 100 mg/m<sup>2</sup> pc. podawana w 3-godzinnej infuzji dożylniej co 2 tygodnie. Kolejne dawki paklitakselu należy podawać w zależności od indywidualnej tolerancji leku przez pacjenta.

Paklitakselu nie należy ponownie podawać dopóki liczba neutrofilów nie wyniesie  $\geq 1500/\text{mm}^3$  ( $\geq 1000/\text{mm}^3$  u pacjentów z KS), a liczba płytek  $\geq 100\ 000/\text{mm}^3$  ( $\geq 75\ 000/\text{mm}^3$  u pacjentów z KS). Pacjenci z ciężką neutropenią (liczba neutrofilów  $< 500/\text{mm}^3$  utrzymująca się przez tydzień lub dłużej) lub z ciężką neuropatią obwodową powinni w następnych cyklach leczenia otrzymywać dawkę paklitakselu zmniejszoną o 20% (o 25% u pacjentów z KS).

Pacjenci z niewydolnością wątroby: dostępne dane są niewystarczające, aby zalecić zmianę dawkowania u pacjentów z lekkimi do umiarkowanych zaburzeniami czynności wątroby. Pacjenci z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby nie powinni być leczeni paklitakselem.

Stosowanie u dzieci i młodzieży: Podawanie paklitakselu dzieciom w wieku poniżej 18 lat nie jest zalecane ze względu na brak danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania i skuteczności.

Źródło: ChPL produktu leczniczego Paclitaxel Kabi

### 3.1.2. Komparatory

Poniżej zestawiono interwencji mogących stanowić potencjalne komparatory dla paklitakselu w ocenionym wskazaniu na podstawie informacji zawartych w Obwieszczeniu MZ.

Tabela 4. Zestawienie interwencji stosowanych w raku żołądka w Polsce

Forma refundacji	Lek
Program lekowy	<ul style="list-style-type: none"> <li>– LECZENIE ZAAWANSOWANEGO RAKA ŻOŁĄDKA (ICD-10 C16): trastuzumab w skojarzeniu z cisplatyną i fluorouracylem lub cisplatyną i kapecytabiną</li> <li>– LECZENIE NOWOTWORÓW PODŚCIELISKA PRZEWODU POKARMOWEGO (GIST) (ICD-10 C 15, C 16, C 17, C 18, C 20, C 48): imatynib, sunitynib, sorafenibu</li> </ul>
chemioterapia	kapecytabina, karboplatyna, cisplatyna, cyklofosfamid, dakarbazyna, docetaksel, doksorubicyna, epirubicyna, etopozyd, fluorouracyl, ifosfamid, irinotekan, lanreotyd, mitomycyna, oktreotyd, oksaliplatyna, winblastyna, vinkrystyna, vinorelbina, temozolomid

### 3.1.3. Interwencje podlegające wcześniej ocenie w Agencji, które wiążą się merytorycznie z dokonywaną oceną

Zestawienie dotychczasowych stanowisk i uchwał Rady Przejrzystości dla tematów, które merytorycznie wiążą się z dokonywaną oceną przedstawia poniższa tabela. W Agencji nie oceniano dotychczas paklitakselu w leczeniu zaawansowanego raka żołądka.

Tabela 5. Uchwały i stanowiska Rady Konsultacyjnej, które wiążą się merytorycznie z dokonywaną oceną

Uchwała / Stanowisko Rady Przejrzystości	Treść
Stanowisko Rady Przejrzystości nr 261/2013 z dnia 17 grudnia 2013 r. w sprawie oceny leku Herceptin we wskazaniu leczenia zaawansowanego raka żołądka	<p>Rada Przejrzystości uważa za zasadne objęcie refundacją leku Herceptin we wskazaniu leczenia zaawansowanego raka żołądka w ramach proponowanego programu lekowego, pod warunkiem zachowania efektywności kosztowej leczenia. Zdaniem Rady, zaproponowane przez producenta instrumenty dzielenia ryzyka są niezadowalające.</p> <p><b>Uzasadnienie:</b> Herceptin (trastuzumab) stosowany w skojarzeniu z chemioterapią wykazuje udokumentowany efekt paliatywny przejawiający się istotnym statystycznie wydłużeniem czasu przeżycia chorych na raka żołądka w fazie rozsiewu, których nie poddawano wcześniej terapii przeciwnowotworowej z powodu rozsiewu. Zysk kliniczny ze stosowania trastuzumabu jest największy u chorych z nadekspresją HER (wydłużenie mediany przeżycia w podgrupie IHC3+), co znajduje odzwierciedlenie w zapisach proponowanego programu lekowego. Jednocześnie, przedłożona przez producenta analiza farmakoekonomiczna wykazała, że po uwzględnieniu proponowanych instrumentów dzielenia ryzyka, koszty stosowania tego leku w docelowej populacji znacząco przekraczają próg przyjęty dla technologii efektywnych kosztowo w Polsce.</p>
Rekomendacja nr 177/2013 z dnia 17 grudnia 2013 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Herceptin (trastuzumab), proszek do przygotowania koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji, 150 mg, 1 fiolka, kod EAN: 5909990855919	<p>Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Herceptin (trastuzumab), proszek do przygotowania koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji, 150 mg, 1 fio ka, kod EAN: 5909990855919, pod warunkiem osiągnięcia efektywności kosztowej leczenia.</p> <p><b>Uzasadnienie rekomendacji:</b> Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości uważa, że dostępne dowody naukowe potwierdzają skuteczność trastuzumabu stosowanego w skojarzeniu z chemioterapią. Leczenie paliatywne trastuzumabem istotnie statystycznie wydłuża czas przeżycia chorych, przy czym największą korzyść z leczenia odnoszą chorzy z nadekspresją HER2. Także międzynarodowe rekomendacje zalecają trastuzumab w leczeniu chorych z nadekspresją HER2 przy zastosowaniu schematów: trastuzumab + 5- fluorouracyl + cisplatyna lub trastuzumab + kapecytabina + cisplatyna</p>
Stanowisko Rady Przejrzystości nr 78/2013 z dnia 27 maja 2013 w sprawie oceny leku Teysuno (tegafur + gimeracyl + oteracyl), EAN: 8718481140406 we wskazaniu: leczenie w skojarzeniu z cisplatyną zaawansowanego raka żołądka u dorosłych	<p>Rada Przejrzystości uważa za niezasadne finansowanie produktu leczniczego Teysuno (tegafur +gimeracyl +oteracyl) we wskazaniu: leczenie w skojarzeniu z cisplatyną zaawansowanego raka żołądka u dorosłych.</p> <p><b>Uzasadnienie:</b> Teysuno jest nowym, doustnym produktem leczniczym produkowanym w Japonii i zawiera stałe proporcje trzech substancji aktywnych: tegafuru (prekursor 5-fluorouracylu (5-FU) o silnym działaniu przeciwnowotworowym), gimeracylu (inhibitor DPD zapobiegający rozkładowi 5-FU) oraz oteracylu (inhibitor fosforybozylotransferazy orotanowej [OPRT] zmniejszający aktywność 5-FU w prawidłowej błonie śluzowej żołądka i jelit). Lek ma podobną skuteczność jak obecnie powszechnie stosowane: fluorouracyl w skojarzeniu z cisplatyną oraz kapecytabina w skojarzeniu z cisplatyną. Z ograniczonych badań klinicznych wynika, że lek może mieć mniejsze działania niepożądane, aczkolwiek wiele badań jest jeszcze w toku. Ogólny koszt stosowania tego nowego produktu leczniczego jest nieznacznie niższy w porównaniu do podobnych mu, ale sprawdzonych w wielu badaniach klinicznych leków stosowanych w nieoperacyjnym i zaawansowanym raku żołądka. Zdaniem Rady Przejrzystości obecnie przedwczesna jest refundacja tego leku.</p>
Rekomendacja nr 59/2013 z dnia 27 maja 2013 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Teysuno (tegafur+gimeracyl+oteracyl) we wskazaniu: leczenie, w skojarzeniu z cisplatyną, zaawansowanego raka żołądka u dorosłych	<p>Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego Teysuno (tegafur+gimeracyl+oteracyl) we wskazaniu: leczenie, w skojarzeniu z cisplatyną, zaawansowanego raka żołądka u dorosłych.</p> <p>Uzasadnienie rekomendacji: Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości, uważa za niezasadne finansowanie produktu leczniczego Teysuno (tegafur +gimeracyl +oteracyl) we wskazaniu: leczenie w skojarzeniu z cisplatyną zaawansowanego raka żołądka u dorosłych.</p> <p>Jak wynika z dostępnych publikacji wyników badań, skuteczność Teysuno jest na podobnym poziomie, jak obecnie powszechnie stosowane: fluorouracyl w skojarzeniu z cisplatyną oraz kapecytabina w skojarzeniu z cisplatyną. Z ograniczonych badań klinicznych wynika, że lek może mieć mniejsze działania niepożądane, aczkolwiek wiele badań jest jeszcze w toku. Ogólny koszt stosowania tego produktu leczniczego jest nieznacznie niższy w porównaniu do jemu podobnych, ale sprawdzonych w wielu badaniach klinicznych leków stosowanych w nieoperacyjnym i zaawansowanym raku żołądka.</p> <p>Prezes Agencji, przychyliła się do stanowiska Rady Przejrzystości, że objęcie refundacją tego produktu leczniczego ze środków publicznych jest przedwczesne.</p>
Stanowisko Rady Przejrzystości nr 273/2013 z dnia 30 grudnia 2013 r. w sprawie usunięcia świadczenia obejmującego podawanie sorafenibu w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów ICD-10: C16.1; C48.8; C73 realizowanego w ramach „Programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”	<p>Rada Przejrzystości uznaje za niezasadne usunięcie świadczenia obejmującego podawanie sorafenibu w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów ICD-10: C16.1; C48.8 i C73, realizowanego w ramach „Programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”, pod warunkiem ograniczenia jego zastosowania jedynie do nowotworów typu GIST, po niepowodzeniu leczenia imatynibem i sunitynibem, a także zróżnicowanego raka tarczycy po niepowodzeniu leczenia jodem radioaktywnym.</p> <p><b>Uzasadnienie:</b> Dostępne dane naukowe umiarkowanej i niskiej jakości wskazują na użyteczność sorafenibu w leczeniu nowotworów GIST w przypadku niepowodzenia leczenia przy pomocy imatynibu oraz sunityn bu. Także rekomendacje towarzystw naukowych (NCCN 2013, PUO 2011) wskazują sorafenib jako opcję terapeutyczną w leczeniu trzeciego rzutu w nowotworach GIST.</p> <p>Zastosowanie sorafen bu w leczeniu raka tarczycy wspierają dowody kliniczne umiarkowanej jakości, w tym przede wszystkim nieopublikowane wyn ki badania DECISION, przedstawione w 2013 roku, które potwierdziły aktywność sorafen bu w leczeniu zróżnicowanego raka tarczycy po niepowodzeniu leczenia jodem radioaktywnym. Zachęcające wyniki tego badania spowodowały, że sorafenib uzyskał rejestrację FDA do leczenia zróżnicowanego raka tarczycy.</p>
Stanowisko Rady Przejrzystości nr 202/2013 z	Rada Przejrzystości uważa za zasadne usunięcie z wykazu świadczeń gwarantowanych świadczenia „podanie streptozocyny w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów: ICD10: C15.9; ICD10: C16.9;

Uchwała / Stanowisko Rady Przejrzystości	Treść
dnia 23 września 2013 r. w zakresie usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych świadczenia „podanie streptozocyny w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów: ICD10: C15.9; ICD10: C16.9; ICD10: C18.9; ICD10: C34.3”	<p>ICD10: C18.9; ICD10: C34.3”.</p> <p><b>Uzasadnienie:</b> Dane z piśmiennictwa dotyczące zastosowania streptozocyny w nowotworach neuroendokrynych przełyku, żołądka, okrężnicy lub płuca (nowotworom tym odpowiadają kody ICD10 C15.9; C16.9; C18.9; C34.3, obejmujące także inne niż neuroendokryne typu mikroskopowe guza) są bardzo skąpe, głównie z uwagi na rzadkość występowania tych schorzeń. Dostępne doniesienia wskazują jednak, że streptozocyna stosowana samodzielnie lub w skojarzeniu z innymi cytostatykami wykazuje w omawianych przypadkach niezadowalający odsetek odpowiedzi i nie ma istotnego wpływu na czas przeżycia chorych. Lek nie jest zarejestrowany w procedurze centralnej (European Medicine Agency) ani w Urzędzie Rejestracji Produktów Leczniczych w Polsce. Alternatywę dla stosowania streptozocyny stanowić mogą w omawianych wskazaniach schematy chemioterapii oparte o inne cytostatyki lub paliatywne metody leczenia miejscowego (wycięcie przerzutów, termoablacja, krioblacja, embolizacja, radioterapia, a w przypadku guzów wykazujących zróżnicowanie (G1, G2) również analogi somatostatyny, leczenie radioizotopowe lub interferon alfa).</p>
Stanowisko Rady Konsultacyjnej nr 100/2011 z dnia 21 listopada 2011 r. w sprawie zmiany sposobu lub poziomu finansowania świadczenia gwarantowanego „Trastuzumab we wskazaniu rak żołądka”	<p>Rada Konsultacyjna uważa za zasadną zmianę sposobu finansowania świadczenia gwarantowanego „Trastuzumab we wskazaniu rak żołądka” poprzez finansowanie go w ramach programu terapeutycznego, pod warunkiem obniżenia ceny leku o 50%.</p> <p><b>Uzasadnienie:</b> Chemioterapia w skojarzeniu z trastuzumabem jest postępowaniem paliatywnym w leczeniu pacjentów z HER2-dodatnim gruczolakorakiem żołądka z przerzutami lub gruczolakorakiem połączenia żołądkowo-przełykowego, których nie poddawano wcześniej terapii przeciwnowotworowej z powodu choroby rozsianej. Choć badania kliniczne potwierdzają znamienne wydłużenie mediany przeżycia całkowitego (o 4,6-5,7 mies.) u pacjentów poddawanych chemioterapii w skojarzeniu z trastuzumabem w porównaniu z pacjentami poddawanych wyłącznie chemioterapii, jednak koszt leczenia produktem Herceptin jest bardzo wysoki (wzrost kosztów całkowitych terapii jednego chorego o ok. [tekst utjaniony] zł). Rada rekomenduje zatem finansowanie trastuzumabu w ramach programu terapeutycznego, pod warunkiem obniżenia jego ceny o 50%.</p>

## 4. Rekomendacje kliniczne i refundacyjne

### 4.1. Rekomendacje kliniczne

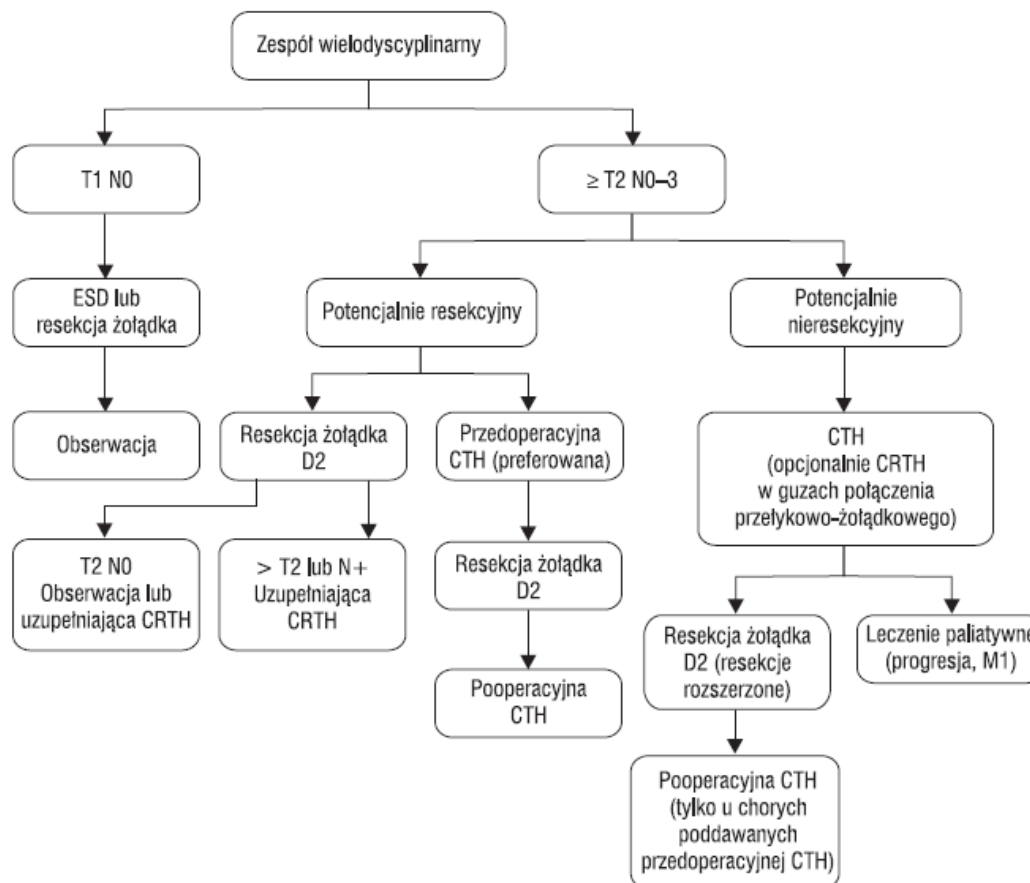
W dniu 23 stycznia 2015 roku przeprowadzono wyszukiwanie rekomendacji klinicznych na stronach internetowych następujących organizacji międzynarodowych zajmujących się ochroną zdrowia. Łącznie odnaleziono 3 rekomendacje kliniczne dotyczące postępowania w nowotworach żołądka (PUO 2013, ESMO 2013, NCCN 2013). Paklitaksel jest zalecany, jako II linia leczenia zaawansowanego raka żołądka w 2 rekomendacjach klinicznych (ESMO 2013 i NCCN 2013). Polskie rekomendacje nie wspominają o zastosowaniu paklitakselu.

#### PUO 2013

Wczesne postacie raka (T1aN0; < 2 cm; typ jelitowy/G1; bez owrzodzenia; w dalszej 1/3 części żołądka) można leczyć metodami endoskopowymi za pomocą endoskopowej podśluzówkowej dyssekcji (ESD, endoscopic submucosal dissection). Jeśli wynik badania histopatologicznego potwierdza resekcję R0, nie ma potrzeby dalszego leczenia. U chorych na wczesnego raka żołądka (≤ T1bN0–1M0) zakres operacji można ograniczyć do częściowej resekcji żołądka oraz limfadenektomii D1+ (stacje węzłowe 1–7, 8, 9).

We wszystkich innych stopniach zaawansowania zaleca się wycięcie całkowite lub przynajmniej 2/3 żołądka (w zależności od lokalizacji guza) z limfadenektomią D2. W przypadku stwierdzenia naciekania sąsiednich narządów usprawiedliwione są resekcje poszerzone o wycięcie zajętych narządów. Rozszerzanie zakresu limfadenektomii o węzły chłonne okołoaortalne nie jest uzasadnione (postępowanie u chorych w dobrym stanie ogólnym bez przerzutów odległych przedstawiono na rycinie poniżej). U chorych z cechą M1 w dobrym stanie ogólnym zaleca się CTH lub chirurgię paliatywną, natomiast u chorych w złym stanie ogólnym rekomenduje się wyłącznie postępowanie objawowe. Nie zaleca się paliatywnej resekcji żołądka, gdy u chorego nie występują objawy kliniczne.

Rysunek 13. Postępowanie u chorych na raka żołądka w dobrym stanie ogólnym bez przerzutów odległych M0 (PUO 2013)



D2 — limfadenektomia D2; ESD (*endoscopic submucosal dissection*) — endoskopowa dyssekcja podśluzówkowa; CRTH — chemioradioterapia; CTH — chemioterapia; resekcje rozszerzone — o narządy sąsiadujące

Wytyczne nie wspominają o zastosowaniu paklitakselu w terapii nowotworów żołądka.

ESMO 2013

U pacjentów z dobrym poziomem sprawności zastosowanie II linii leczenia chemioterapeutycznego w oparciu o irinotekan, docetaksel, lub **paklitaksel** związane jest z wydłużeniem OS oraz jakości życia w porównaniu z zastosowaniem BSC (I, A).

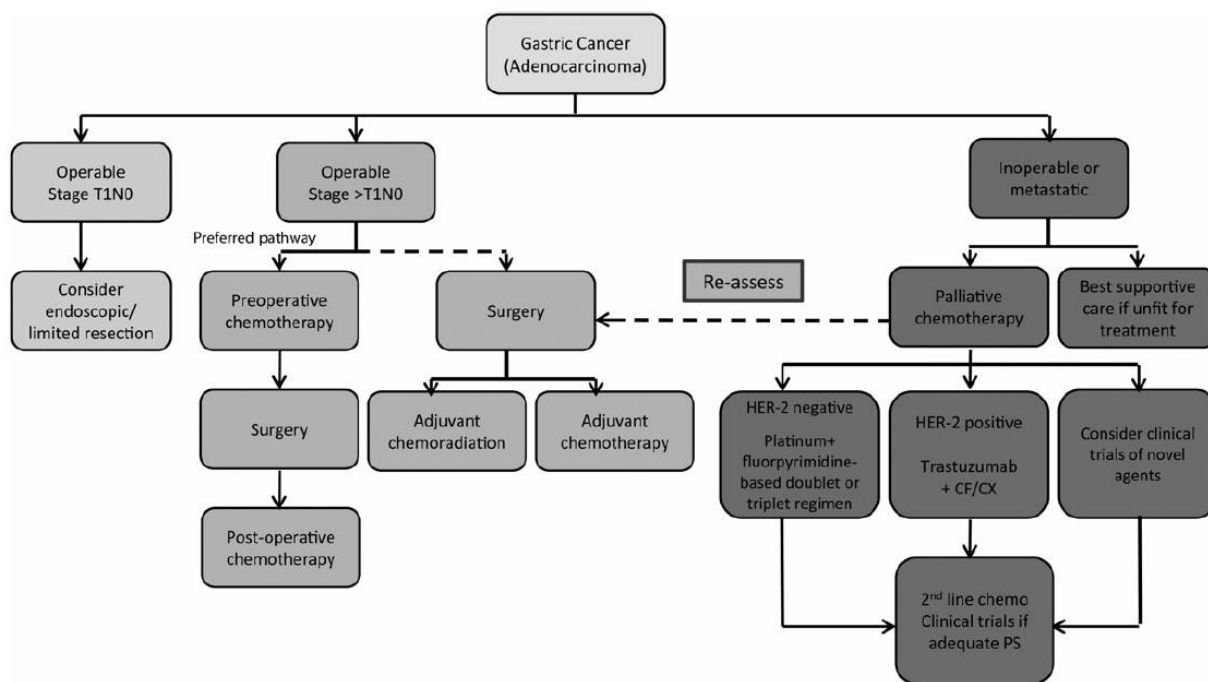
Randomizowane badanie II fazy porównujące zastosowanie paklitakselu z irinotekaniem w populacji japońskiej w II linii leczenia raka żołądka wykazało podobną skuteczność obu schematów terapii (OS = 8-9 miesięcy) (I, A).

Należy rozważyć udział pacjenta w badaniach klinicznych (V, B).

U pacjentów z progresją choroby, u których I linię leczenia stosowano dawniej niż 3 miesiące temu, rozważyć można powtórzenie schematu I linii leczenia (IV, C)



Rysunek 14. Algorytm leczenia raka żołądka wg rekomendacji ESMO 2013



NCCN 2013

W drugiej linii leczenia w zaawansowanym raku żołądka rekomendowane są następujące formy terapii:

- Monoterapia: docetaksel (kat. 2B), **paklitaksel** (kat. 2B), irinotekan (kat. 2B);
- Terapia złożona: irinotekan + cisplatyna, irinotekan + pochodne fluoropirymidyny (5-fluorouracyl lub kapecytabina) (kat. 2B); docetaksel + irinotekan (kat. 2B)
- Terapie alternatywne (mogą być stosowane również w połączeniu ze schematami standardowymi): mitomycyna + irinotekan; mitomycyna + 5-fluorouracyl; etopozyd.
- Poniżej przedstawiono zestawienie odnalezionych rekomendacji klinicznych.

Tabela 6. Rekomendacje kliniczne dotyczące omawianych substancji czynnych – podsumowanie

Kraj / region	Organizacja (skrót), rok	Rekomendacja			Uwagi
		Pozytywna	z ograniczeniami	Negatywna	
Polska	PUO 2013				Rekomendacja nie odnosi się do stosowania paklitakselu w raku żołądka
USA	NCCN 2013	+			Pozytywna rekomendacja
Europa	ESMO 2013	+			Pozytywna rekomendacja, szczególnie w odniesieniu do pacjentów z dobrym stanem sprawności

#### 4.2. Rekomendacje refundacyjne

Przeprowadzono wyszukiwanie na stronach agencji HTA oraz organizacji działających w ochronie zdrowia informacji dotyczących ewentualnych rekomendacji z zakresu finansowania ze środków publicznych produktów leczniczych zawierających substancję czynną paklitaksel.

Sprawdzono m.in. strony internetowe:

- HAS – Haute Autorité de Santé;
- SMC – Scottish Medicines Consortium
- Ontario – Ministry of Health and Long-Term Care;

- CADTH – Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health;
- PTAC – Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee;
- PBAC – Pharmaceutical Benefits Advisory Committee;
- NICE – National Institute for Health and Clinical Excellence.

Słowa kluczowe zastosowane podczas wyszukiwania: paclitaxel, gastric cancer.

Nie odnaleziono żadnych rekomendacji refundacyjnych dotyczących refundowania paklitakselu w II linii leczenia zaawansowanego raka żołądka.

## 5. Analiza kliniczna

### 5.1. Metodologia analizy klinicznej

Analizy AOTM przeprowadzili wyszukiwanie w bazach: PubMed, Embase i Cochrane Library (21.01.2015 r.). Dodatkowo przeszukano strony instytucji publikujących wytyczne kliniczne. Wyszukiwanie ukierunkowano na identyfikację już istniejących niezależnych raportów HTA oraz przeglądów systematycznych. Dodatkowo postanowiono włączyć badania pierwotne opublikowane po dacie wyszukiwania we włączonych przeglądach systematycznych. Założono, że jeśli w wyniku systematycznego wyszukiwania nie zostaną zidentyfikowane badania wtórne ani randomizowane badania pierwotne, do analizy włączone zostaną badania eksperymentalne jednoramienne, a w przypadku ich nieodnalezienia badania obserwacyjne i badania typu *case series* (niekomparatywne) oceniające analizowaną interwencję..

Strategię wyszukiwania w elektronicznych bazach danych dobrano z zachowaniem możliwie najwyższej czułości. Zapis strategii podano w załączniku do niniejszego opracowania.

Sprawdzone zostały również publikacje ze źródeł takich jak: odniesienia bibliograficzne zawarte w publikacjach dotyczących badań klinicznych; strony agencji HTA oraz innych organizacji publikujących informacje dotyczące rekomendacji finansowych dla technologii medycznych.

Tabela 7. Kryteria włączenia do przeglądu

Opis	Komentarz
<u>Populacja:</u> pacjenci z zaawansowanym rakiem żołądka	-
<u>Interwencja:</u> paklitaksel w II linii leczenia w monoterapii lub w terapii złożonej z dowolnym refundowanym w Polsce lekiem	Odrzucono badania, w których paklitaksel był
<u>Komparator:</u> dowolny refundowany w Polsce w danym wskazaniu lek	Gdyby w wyn ku wyszukiwania nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących paklitaksel z komparatorem, do analizy włączano by badania bez grupy kontrolnej.
<u>Rodzaj badania:</u> opracowania wtórne (przeglądy systematyczne), badania pierwotne o najwyższym poziomie wiarygodności, jeśli nie odnaleziono wiarygodnych i aktualnych przeglądów systematycznych, oraz badania pierwotne niewłączone do odnalezionych przeglądów systematycznych. Do analizy włączano wyłącznie publikacje pełnotekstowe.	Do przeglądu włączano dowody o najwyższym poziomie wiarygodności. Gdyby nie odnaleziono badań RCT z wnioskowaniem o skuteczności i bezpieczeństwie, włączono by prospektywne badania obserwacyjne bez grupy kontrolnej (II fazy). Gdyby nie odnaleziono badań obserwacyjnych II fazy, włączono by inne badania oraz opisy serii przypadków.
<u>Punkty końcowe:</u> Włączone zostaną badania, w których analizowane będą następujące istotne klinicznie punkty końcowe: przeżycie/śmiertelność; odpowiedź na leczenie, zdarzenia niepożądane.	-

Przeprowadzono analizę tytułów i abstraktów odnalezionych publikacji, włączając do przeglądu te spełniające kryteria włączenia, zgodnie z poniższym diagramem PRISMA.

Schemat 1. Diagram PRISMA przeprowadzonego przeglądu.

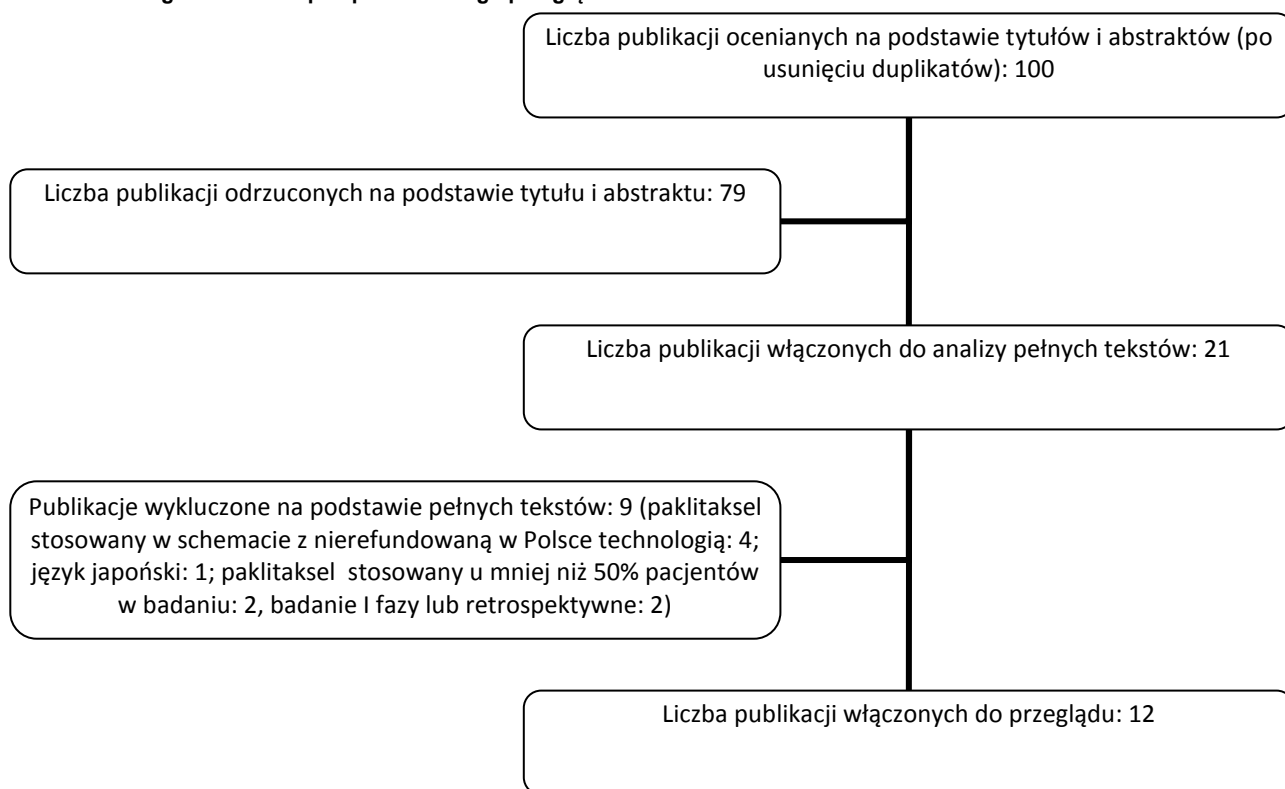


Tabela 8. Zakres schematów leczenia na podstawie przeglądu literatury.

	Irinotekan vs. paclitaksel	Porównanie dwóch różnych dawek paklitakselu	Paklitaksel (1 raz / tydzień)	Paklitaksel (1 raz / 2 tygodnie)	Paklitaksel (1 raz / 3 tygodnie)	Paklitaksel + kapecytabina	Paklitaksel + cisplatyna
<b>Badania z randomizacją</b>	Hironaka 2013	Shitara 2014					
<b>Badania bez randomizacji (II fazy)</b>			Im 2009, Emi 2008, Koder 2007, Hironaka 2006	Koizumi 2009	Yamaguchi 2002, Yamada 2001	Zhang 2013, Beize 2009	Yamaguchi 2006

## 5.2. Badania włączone do analizy

Do analizy skuteczności i bezpieczeństwa paklitakselu w II linii leczenia zaawansowanego raka włączono: 1 badanie RCT (publikacja Hironaka 2013), 1 dwuramienne randomizowane badanie II fazy (Shitara 2014), 10 niekomparatywnych badań II fazy, w których paklitaksel stosowany był w różnych schematach w monoterapii (Im 2009, Emi 2008, Koder 2007, Hironaka 2006, Koizumi 2009, Yamaguchi 2002, Yamada 2001) oraz dwa badania, w których paklitaksel stosowany był w schemacie dwulekowym z kapecytabiną (Zhang 2013, Beize 2009) oraz jedno badanie w którym paklitaksel stosowany był w schemacie dwulekowym z cisplatyną (Yamaguchi 2006). Poniżej przedstawiono skróconą charakterystykę oraz wyniki badań klinicznych w podziale na zastosowany schemat leczenia.

Nie odnaleziono przeglądów systematycznych dotyczących II leczenia zaawansowanego raka żołądka. Z analizy wykluczono 4 komparatywne badan randomizowanych III fazy (Wilke 2014, Satoh 2014, Koizumi 2014, Kang 2012), w których oceniano paklitaksel w leczeniu zaawansowanego raka żołądka w porównaniu z substancjami leczniczymi obecnie nierefundowanymi w Polsce w analizowanym wskazaniu (ramucirumab, lapatynib, nab-paklitaksel, S-1).

## 5.3. Skuteczność (efektywność) kliniczna i bezpieczeństwo

Tabela 9. Metodyka badania RCT - Hironaka 2013 włączonego do przeglądu.

Badanie	Metodyka	Interwencje	Populacja	Punkty końcowe												
<b>Hironaka 2013</b>	Badanie wieloośrodkowe, prospektywne, randomizowane, otwarte, III fazy przeprowadzone w grupach równoległych Jadad: 3/5  Hipoteza badawcza – niejasna  Okres obserwacji: 3 lata	- PTX (80 mg/m <sup>2</sup> ) podawany dożylnie (1, 8, 15 dnia, co 4 tygodnie) - IRN (150 mg/m <sup>2</sup> ) podawany dożylnie (1, 15 dnia, co 4 tygodnie)	Kryteria włączenia: pacjenci w wieku 25-75 lat); histologicznie potwierdzony zaawansowany lub przetrwały gruczolakorak żołądka; stan sprawności ogólnej wynoszący wg ECOG 0-2; pacjenci z progresją choroby potwierdzoną w badaniu tomografii komputerowej, endoskopii lub inną techniką obrazowania lub przynajmniej miesiąc po zastosowaniu I linii chemioterapii (pochodne fluoropirymidyny plus pochodne platyny); odpowiednie parametry układu krwiotwórczego, nerek i wątroby; brak poprzedniego leczenia chemioterapią opartą o taksany lub irynotekan; brak poważnych przerzutów otrzewnowych;  Kryteria wykluczenia: nie sprecyzowano Liczba pacjentów ostatecznie włączonych do badania (liczba pacjentów wstępnie zakwalifikowanych): 219 (223) Grupa PTX: 108 Grupa IRN: 111 Wiek (w latach) – mediana (zakres): PTX: 64,5 (37-75); IRN: 65 (38-75) Wcześniejsze leczenie:	Pierwszorzędowe: - przeżycie całkowite; Drugorzędowe: - czas wolny od progresji choroby; - odpowiedź na leczenie; - występowanie zdarzeń niepożądanych; - udział pacjentów, którzy otrzymali III linię leczenia												
			<table border="1"> <thead> <tr> <th>Terapia</th> <th>PTX liczba pacjentów (%)</th> <th>IRN liczba pacjentów (%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>S-1 plus cisplatyna</td> <td>92(85,2%)</td> <td>102 (91,9%)</td> </tr> <tr> <td>Kapcytabina plus cisplatyna</td> <td>13(12,4%)</td> <td>8 (7,2%)</td> </tr> <tr> <td>S-1 plus oksyplatyna</td> <td>3 (2,8%)</td> <td>1 (0,9%)</td> </tr> </tbody> </table>	Terapia	PTX liczba pacjentów (%)	IRN liczba pacjentów (%)	S-1 plus cisplatyna	92(85,2%)	102 (91,9%)	Kapcytabina plus cisplatyna	13(12,4%)	8 (7,2%)	S-1 plus oksyplatyna	3 (2,8%)	1 (0,9%)	
Terapia	PTX liczba pacjentów (%)	IRN liczba pacjentów (%)														
S-1 plus cisplatyna	92(85,2%)	102 (91,9%)														
Kapcytabina plus cisplatyna	13(12,4%)	8 (7,2%)														
S-1 plus oksyplatyna	3 (2,8%)	1 (0,9%)														
PTX – paklitaksel, IRN – irinotekan.																

## Ocena jakości badania Hironaka 2013

Badanie stanowi prospektywną randomizowaną otwartą próbę kliniczną (brak zaślepienia w grupie pacjentów i grupie badaczy). Przedstawiono krótki opis randomizacji, którą przeprowadzono metodą minimalizacji, na podstawie następujących czynników: ośrodka badawczego, wyniku w skali ECOG (0-1 lub 2) oraz obecności mierzalnych zmian chorobowych. Liczebność pacjentów włączonych do badania wynosiła 219. W opisie badania wskazano, iż badanie zostało przeprowadzone w 37 japońskich ośrodkach, niemniej nie przedstawiono szczegółowych danych etnicznych. Przedstawiono przyczyny wykluczania pacjentów z badania (głównie progresja choroby). W badaniu brak jest analizy jakości życia pacjentów w porównywanych grupach. Badanie uzyskało 3 na 5 możliwych punktów w skali Jadad.

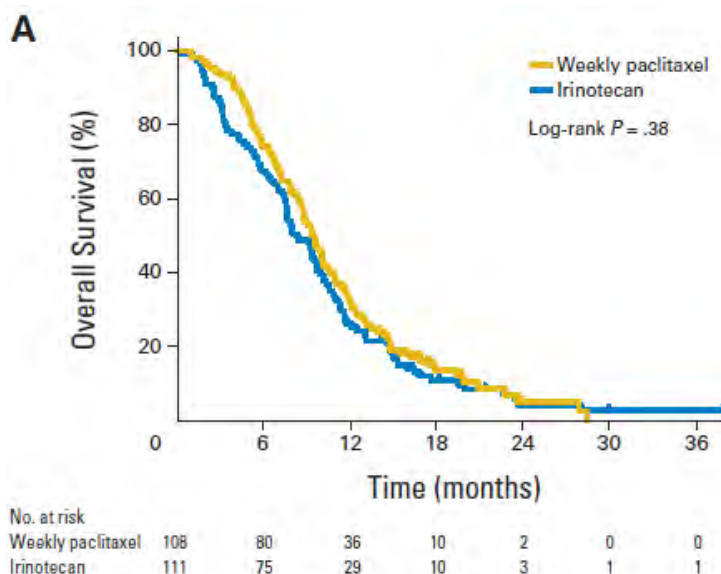
## Wyniki badania Hironaka 2013

Analizę OS (pierwszorzędowy punkt końcowy) przeprowadzono po medianie okresu obserwacji wynoszącej 17,6 miesiąca, po którym raportowano wystąpienie 203 zgonów (92,7%). Mediana liczby podań badanych interwencji wynosiła 11,5 (zakres od 1 do 46) w grupie paklitakselu (PTX) w porównaniu z 4,5 (zakres od 1 do 39) w grupie irynotekanu (IRN). Nie odnotowano różnic istotnych statystycznie między badanymi interwencjami w ocenie: mediany przeżycia całkowitego, mediany przeżycia wolnego od progresji choroby; uzyskania odpowiedzi na leczenie. Mediana przeżycia całkowitego wyniosła odpowiednio 9,5 i 8,4 miesiąca w grupach PTX oraz IRN. Medianę czasu wolnego od progresji choroby oszacowano na poziomie 3,6 miesięcy w grupie PTX oraz 2,3 w grupie IRN. Odpowiedź na leczenie uzyskało 20,9% i 13,6% pacjentów odpowiednio w grupie PTX i IRN. Szczegółowe wyniki przedstawia poniższa tabela oraz wykresy.

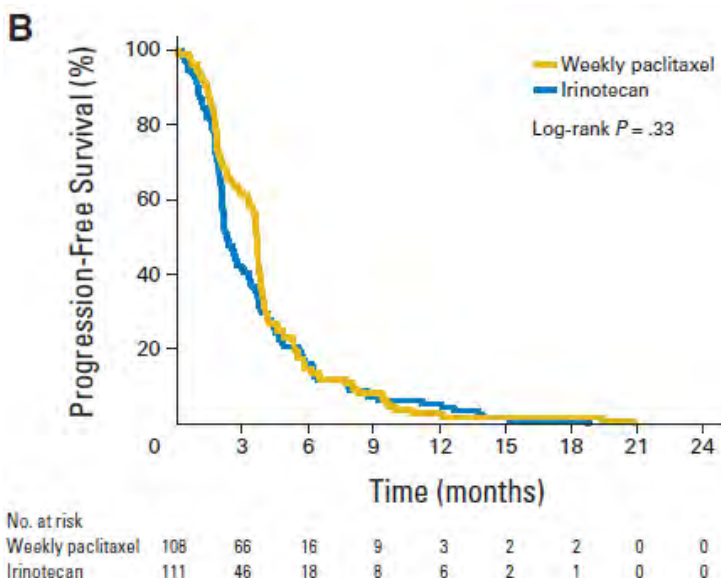
Tabela 10. Wyniki badania Hironaka 2013.

Punkt końcowy	PTX (n=108)	IRN (n=111)	HR (95% CI)
Mediana OS	9,5 miesiąca	8,4 miesiąca	HR=1,13; 95%CI, 0,86–1,49; p= 0,38
Mediana PFS	3,6 miesiąca	2,3 miesiąca	HR=1,14; 95%CI, 0,88–1,49; p= 0,33
Odpowiedź na leczenie	19/91 pacjentów (20,9%)	12/88 pacjentów (13,6%)	p=0,24

Rysunek 15. Krzywa Kaplana-Meiera dotycząca przeżycia całkowitego.



Rysunek 16. Krzywa Kaplana-Meiera dotycząca przeżycia wolnego od progresji.



Wyniki analizy bezpieczeństwa wykazały, iż do najczęściej raportowanych zdarzeń niepożądanych 3 lub 4 stopnia w grupie PTX należały: leukopenia (20,4%), neutropenia (28,7%) i anemia (21,3%), natomiast w grupie IRN: leukopenia (19,1%), neutropenia (39,1%) i anemia (30,0%), anoreksja (17,3%) i hiponatremia (15,5%). Neuropatia czuciowa (7,4%) wystąpiła jedynie w grupie PTX. W grupie IRN odnotowano wystąpienie 2 zgonów związanych z zastosowanym leczeniem (1,8%). Przyczyny śmierci obejmowały poważne zapalenie płuc u jednego pacjenta i perforacji żołądka u drugiego. Trzecią linię leczenia zastosowano u 97 pacjentów (89,8%) po leczeniu PTX oraz u 80 pacjentów (72,1%) po leczeniu irinotekaniem ( $p=0.001$ ). Trzy (2,7%) i cztery zgony (3,6%) wynikające z jakiegokolwiek przyczyny w ciągu 30 dni wystąpiły po ostatnim podaniu odpowiednio paklitakselu i irinotekanu.

#### Dwuramiennie randomizowane badanie II fazy, Shitara 2014

Publikacja stanowi opis wielośrodkowego, dwuramiennego, randomizowanego, otwartego badania II fazy porównującego paklitaxel w dawce  $80 \text{ mg/m}^2$  (dawka standardowa) vs. paklitaxel w dawce  $80\text{-}120 \text{ mg/m}^2$  (dawka zwiększona) w leczeniu zaawansowanego, uprzednio leczonego raka żołądka. 90 pacjentów losowo włączono do 2 grup otrzymujących PTX w 4-tygodniowym cyklu: 45 pacjentów do grupy PTX podawanego w dawce  $80 \text{ mg/m}^2$  (grupa sPTX) w 1., 8., 15. dniu cyklu oraz 45 do grupy PTX podawanego w dawce  $80 \text{ mg/m}^2$  w 1. dniu;  $100 \text{ mg/m}^2$  w 8. dniu oraz  $120 \text{ mg/m}^2$  w 15. dniu leczenia (grupa zPTX). Pierwszorzędowy i drugorzędowy punkty końcowe stanowiły odpowiednio: ocena przeżycia całkowitego (OS); czas wolny od

progresji choroby (PFS), obiektywna odpowiedź na leczenie (ORR); wskaźnik kontroli choroby (DCR) oraz występowanie zdarzeń niepożądanych.

Wyniki:

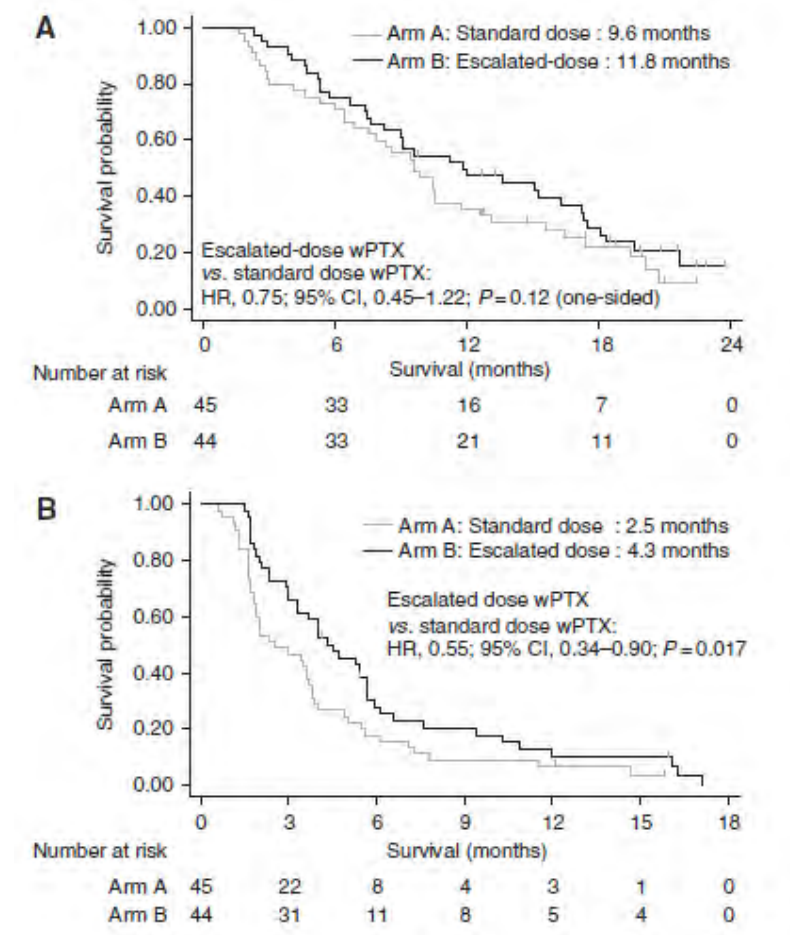
Analizę wyników przeprowadzono przy medianie okresu obserwacji wynoszącej 18 miesięcy, po którym raportowano wystąpienie 71 zgonów (79,8%). Mediana przeżycia całkowitego wyniosła odpowiednio 11,8 i 9,6 miesiąca w grupach zPTX oraz sPTX. Różnica nie osiągnęła istotności statystycznej. W ocenie median PFS oraz wskaźnika kontroli choroby odnotowano i.s. różnice między ocenianymi grupami na korzyść dawki zwiększonej: 4,3 vs. 2,5; 78,8% vs 48,6%. Współczynnik ORR wyniósł 30,3% i 17,1% odpowiednio w grupie zPTX oraz sPTX (brak i.s, p=0,2).

Szczegółowe wyniki przedstawia poniższa tabela oraz wykresy.

Tabela 11. Wyniki badania Shitara 2014.

Punkt końcowy	sPTX	zPTX	HR (95% CI)
Mediana OS	9,6 miesiąca	11,8 miesiąca	HR=0,75; 95%CI, 0,45–1,22; p= 0,12
Mediana PFS	2,5 miesiąca	4,3 miesiąca	HR=0,55; 95%CI, 0,34–0,90; p= 0,017
Odpowiedź na leczenie	17,1% pacjentów	30,3% pacjentów	p=0,2

Rysunek 17. Krzywe Kaplana-Meiera dotyczące przeżycia całkowitego (wykres A) oraz czasu wolnego od progresji choroby (wykres B).



Leczenie było dobrze tolerowane w obu badanych grupach. Do 30 dnia od randomizacji nie odnotowano żadnego zgonu. Częstość występowania neutropenii (niezależnie od stopnia) była znamienne wyższa w grupie zPTX (88,7% vs 60,0%, p=0,002). Nie odnotowano różnic istotnych statystycznie w ocenie częstości występowania neutropenii  $\geq 3$  stopnia. Do najczęściej raportowanych zdarzeń niepożądanych w obu grupach należały: leukopenia, neutropenia, anemia, zmęczenie oraz neuropatia czuciowa.

#### Jednoramienne badania II fazy

Monoterapia paklitaksellem

- Paklitaksel stosowany 1 raz / tydzień

#### Im 2009

Oceniano skuteczność paklitakselu u wcześniej leczonych pacjentów z zaawansowanym rakiem żołądka oraz niską wydolnością organizmu (PS=2–3 w skali ECOG). Do badania włączono 52 pacjentów, z których 49 poddano ocenie. Paklitaksel podawany był raz na tydzień w dawce 70 mg/m<sup>2</sup> w dniach 1, 8 i 15 w czterotygodniowym cyklu leczenia. Mediana przeżycia całkowitego (OS) wyniosła 5,5 miesiąca (95% CI: 3,3–7,8), przeżycie wolne od progresji (PFS) wyniosło 2,1 miesiąca (95% CI: 1,2–3,0). Odpowiedź na leczenie (ORR) wyniosła 3,8%, a odsetek kontroli choroby wyniósł 25,0%. Działania niepożądane związane z leczeniem zostały uznane przez autorów publikacji za akceptowalne. Przeżycie całkowite w podziale na poziom wydolności organizmu pacjentów wyniosło odpowiednio 7,1 miesiąca (95% CI: 5,4–9,5) w przypadku pacjentów z PS-ECOG=2 oraz 3,7 miesiąca (95% CI: 2,1–5,3) w przypadkach pacjentów z PS-ECOG=3 (p<0,001).

#### Emi 2008

Oceniano skuteczność paklitakselu u pacjentów z zaawansowanym rakiem żołądka oraz wydolnością organizmu w skali ECOG w zakresie 0–2. Do badania włączani byli pacjenci wcześniej leczeni (79,4%) oraz wcześniej nieleczeni (20,6%), łącznie 68 pacjentów. Paklitaksel podawany był raz na tydzień w dawce 80 mg/m<sup>2</sup> w dniach 1, 8 i 15 w czterotygodniowym cyklu leczenia. Odpowiedź na leczenie zaobserwowano u 12 pacjentów (17,6%, 95%CI: 9,5–28,8). Mediana czasu trwania leczenia wyniosła 96 dni, mediana przeżycia wyniosła 222 dni (7,4 miesiąca). W 85,5% podań paklitaksel stosowano pełną dawkę 80 mg/m<sup>2</sup> i była ona dobrze tolerowana przez pacjentów. U 14 (20,5%) pacjentów rozwinęła się neutropenia o 3 lub 4 stopniu ciężkości. Obwodowa neuropatia o 1 lub 2 stopniu ciężkości wystąpiła u 10 pacjentów.

#### Kodera 2007

Oceniano skuteczność paklitakselu u wcześniej leczonych pacjentów z zaawansowanym rakiem żołądka. Do badania włączono 45 pacjentów, z których 44 poddano ocenie. Paklitaksel podawany był raz na tydzień w dawce 80 mg/m<sup>2</sup> w dniach 1, 8 i 15 w czterotygodniowym cyklu leczenia. Częściową odpowiedź zaobserwowano u 7 pacjentów (16%). Stabilizację choroby zaobserwowano u 14 pacjentów (48%). Mediana PFS wyniosła 2,6 miesiąca a mediana OS 7,8 miesiąca. Działania niepożądane związane z leczeniem zostały uznane przez autorów publikacji, jako dopuszczalne. Najczęściej występującym zdarzeniem niepożądanym o 3 lub wyższym stopniu ciężkości była neutropenia (16% pacjentów).

#### Hironaka 2006

Oceniano skuteczność paklitakselu u wcześniej leczonych pacjentów z zaawansowanym lub nawrotowym rakiem żołądka. Do badania włączono 38 pacjentów, z których wszyscy przyjmowali wcześniej chemioterapię w oparciu o 5-fluorouracyl, pochodną fluoropirymidyny (S-1) lub cisplatynę. Paklitaksel podawany był raz na tydzień w dawce 80 mg/m<sup>2</sup> w dniach 1, 8 i 15 w czterotygodniowym cyklu leczenia. Mediana kursów podania leczenia wyniosła 6 (1–44+). Mediana przeżycia całkowitego wyniosła 151 dni (ok. 5 miesięcy) liczona od rozpoczęcia terapii, a mediana czasu obserwacji wyniosła 260 dni (8,7 miesiąca). Leukopenia oraz neutropenia o 3 lub wyższym stopniu ciężkości wystąpiła u 11(29%) oraz u 12 (32%) pacjentów. 7 pacjentów zmarło w ciągu 30 dni od podania ostatniej dawki paklitakselu.

Paklitaksel stosowany 1 raz / 2 tygodnie.

#### Koizumi 2009

Oceniano skuteczność i bezpieczeństwo paklitakselu podawanego, co 2 tygodnie u pacjentów, po niepowodzeniu wcześniejszej chemioterapii opartej o pochodne fluoropirymidyny oraz wydolnością organizmu w skali ECOG w zakresie 0–2. Paklitaksel podawany był raz na dwa tygodnie w dawce 140 mg/m<sup>2</sup> w dniach 1 i 15 w czterotygodniowym cyklu leczenia. Do badania włączono 41 pacjentów, z których 40 poddano ocenie. Mediana wieku pacjentów wyniosła 63 lata, wydolność pacjentów oceniona w skali ECOG miała następujący rozkład: 0 – 22 pacjentów; 1 – 13 pacjentów; 2 – 5 pacjentów. Mediana kursów podanego paklitakselu wyniosła 3,5 (1–14). Odpowiedź na leczenie uzyskano u 17,5% pacjentów (95%CI: 7,3–32,8%) a kontrolę choroby u 70,0% pacjentów. Mediana PFS wyniosła 111 dni (3,7 miesiąca) a mediana OS wyniosła 254 dni (8,5 miesiąca). Jako główne zdarzenia niepożądane o 3 lub 4 stopniu ciężkości zidentyfikowano: neutropenię (27,5%), anemię (12,5%), biegunkę (2,5%) oraz neuropatię sensoryczną (2,5%).

- Paklitaksel stosowany 1 raz / 3 tygodnie.

#### Yamaguchi 2002

Oceniano skuteczność paklitakselu u pacjentów z zaawansowanym rakiem żołądka. Do badania włączono 32 pacjentów. Do badania włączani byli pacjenci wcześniej leczeni oraz wcześniej nieleczeni. U większości pacjentów (66%) paklitaksel stosowany był w II linii leczenia. Paklitaksel podawany był raz na tydzień w dawce 210 mg/m<sup>2</sup> raz na trzy tygodnie. U 9 (28,1%) pacjentów uzyskano częściową odpowiedź na leczenie

(95% CI: 14%–47%) u 23 (71,9%) pacjentów zaobserwowano stabilizację choroby. U pozostałych 11 (34,4%) pacjentów odnotowano progresję choroby. Mediana czasu do uzyskania odpowiedzi na leczenie wyniosła 20 dni (14–38 dni). Mediana czasu trwania odpowiedzi na leczenie wyniosła 87 dni (50–103 dni). Mediana przeżycia całkowitego wyniosła 234 dni (7,8 miesiąca). Do głównych zdarzeń niepożądanych zaliczono mielosupresję, łysienie i neuropatię obwodową.

#### Yamada 2001

Oceniano skuteczność paklitakselu u pacjentów z zaawansowanym rakiem żołądka. Do badania włączono 60 pacjentów. Do badania włączani byli pacjenci wcześniej leczeni oraz wcześniej nieleczeni. U większości pacjentów paklitaksel stosowany był w II linii leczenia. Paklitaksel podawany był raz na tydzień w dawce 210 mg/m<sup>2</sup> raz na trzy tygodnie. Odpowiedź na leczenie zaobserwowano u 14 pacjentów (23%, 95%CI: 13–36%). U żadnego z pacjentów nie zaobserwowano całkowitej odpowiedzi na leczenie. Mediana czasu trwania odpowiedzi na leczenie wyniosła 152 dni. Paklitaksel był dobrze tolerowany. U 22 pacjentów wystąpiła neutropenia o 3 lub 4 stopniu ciężkości, neuropatia obwodowa o 3 stopniu ciężkości wystąpiła u 1 pacjenta. Reakcje nadwrażliwości na lek obserwowano u 9 pacjentów, wszystkie odznaczały się 1 stopnie ciężkości.

Terapia złożona w oparciu o paklitaksel

- Paklitaksel + kapecytabina

#### Zhang 2013

Oceniano skuteczność paklitakselu w połączeniu z kapecytabiną u pacjentów opornych na terapię pochodnymi fluoropirymidyny oraz platyny z przerzutowym rakiem żołądka. Do badania włączono 36 pacjentów. Paklitaksel podawany był w dawce 80 mg/m<sup>2</sup> w dniach 1 i 8 w trzytygodniowym cyklu leczenia. Kapecytabina podawana była w dawce 1 000 mg/m<sup>2</sup> dwa razy dziennie w dniach 1–14 cyklu leczenia. U 10 pacjentów uzyskano częściową odpowiedź na leczenie (28,5%). Mediana PFS wyniosła 5,0 miesiąca, mediana OS wyniosła 11,1 miesiąca. Najczęściej obserwowanym zdarzeniem niepożądanym o 3 lub 4 stopniu ciężkości była neutropenia (11,1% pacjentów).

#### Baize 2009

W badaniu oceniano skuteczność paklitakselu w połączeniu z kapecytabiną u pacjentów z zaawansowanym rakiem żołądka, po niepowodzeniu wcześniejszej chemioterapii w oparciu o cisplatynę. Do badania włączono 26 pacjentów. Paklitaksel podawany był w dawce 175 mg/m<sup>2</sup> w dniach 1, 8 i 15 w czterotygodniowym cyklu leczenia. Kapecytabina podawana była w dawce 825 mg/m<sup>2</sup> dwa razy dziennie w dniach 1–14 cyklu leczenia. Odpowiedź na leczenie uzyskano u 34,6% pacjentów (95%CI: 17,2-55,7%), w tym całkowitą odpowiedź uzyskał 1 pacjent (3,8%) a stabilizację choroby 42,3% pacjentów. Mediana PFS wyniosła 4,5 miesiąca a mediana OS wyniosła 7,5 miesiąca. Działania niepożądane o 3 lub 4 stopniu ciężkości obejmowały: łysienie (30,8%), neutropenię (11,5%), zespół dłoniowo-podeszwowy (11,5%), neuropatię (11,5%), ból stawów (7,5%) oraz anemię (3,8%).

- Paklitaksel + cisplatyna

#### Yamaguchi 2006

Publikacja Yamaguchi 2006 stanowi opis dwóch badań klinicznych: badania I fazy oraz badania II fazy. W związku z przyjętymi kryteriami włączenia do przeglądu zdecydowano o przedstawieniu wyłącznie wyników badania II fazy. W badaniu oceniano skuteczność paklitakselu w połączeniu z cisplatyną u pacjentów z zaawansowanym rakiem żołądka. Do badania włączani byli pacjenci wcześniej leczeni (80,0%) oraz wcześniej nieleczeni (20,0%), łącznie 21 pacjentów. Paklitaksel podawany był w dawce 100 mg/m<sup>2</sup> a cisplatyna podawana była w dawce 30 mg/m<sup>2</sup> w dniach 1 i 15 w czterotygodniowym cyklu leczenia. Odpowiedź na leczenie uzyskano u 25,0% pacjentów (5 pacjentów uzyskało częściową odpowiedź na leczenie, 7 pacjentów uzyskało stabilizację choroby, u 6 pacjentów nastąpiła progresja choroby, stanu 2 pacjentów nie oceniono). Najczęstszym zdarzeniem niepożądanym była neutropenia o 3 lub 4 stopniu ciężkości (65% pacjentów). 25% pacjentów podawano podczas leczenia czynnik stymulujący tworzenie kolonii granulocytów, u żadnego z pacjentów nie zaobserwowano wystąpienia gorączki neutropenicznej. Do pozostałych niehematologicznych zdarzeń niepożądanych zaliczono nudności, wymioty, anoreksję (u jednego pacjenta wystąpiła anoreksja o 3 lub wyższym stopniu ciężkości, 5%), zmęczenie, łysienie, oraz neuropatię sensoryczną (u jednego pacjenta wystąpiła neuropatia sensoryczna o 3 lub wyższym stopniu ciężkości, 5%).



## 5.4. Bezpieczeństwo wg Charakterystyki Produktu Leczniczego

Poniżej przedstawiono zestawienie działań niepożądanych związanych ze stosowaniem paklitakselu przygotowane na podstawie ChPL Kabi Paklitaksel

Tabela 12. Działania niepożądane paklitakselu na podstawie CHPL

	bardzo często	często	niezbyt często	rzadko	częstość nieznaną
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Zakażenia (głównie zakażenia układu moczowego oraz górnych dróg oddechowych) włącznie z przypadkami prowadzącymi do śmierci		Wstrząs septyczny	Zapalenie płuc, zapalenie otrzewnej, posocznica	
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Zahamowanie czynności krwiotwórczej szpiku, neutropenia, niedokrwistość, trombocytopenia, leukopenia, krwawienie			Gorączka neutropeniczna	Ostra białaczka szpikowa, zespół mielodysplastyczny
Zaburzenia układu immunologicznego	Łagodne reakcje nadwrażliwości (głównie zaczerwienienie skóry i wysypka)		Ciężkie reakcje nadwrażliwości wymagające leczenia (np. niedociśnienie tętnicze, obrzęk naczynioruchowy, zaburzenia oddychania, uogólniona pokrzywka, dreszcze i bóle pleców, ból w klatce piersiowej, tachykardia, ból brzucha, bóle kończyn, obfite pocenie się oraz nadciśnienie)	reakcje anafilaktyczne	wstrząs anafilaktyczny
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania					jadłowstręt
Zaburzenia psychiczne:					Splątanie
Zaburzenia układu nerwowego:	neurotoksyczność (głównie: neuropatia obwodowa)			neuropatia ruchowa (osłabienie w części dystalnej kończyn)	napady drgawek typu <i>grand mal</i> , neuropatia autonomiczna (prowadząca do niedrożności porażonej jelit i hipotonii ortostatycznej), encefalopatia, napady drgawkowe, zawroty głowy, ataksja, ból głowy
Zaburzenia oka:					zaburzenia nerwu wzrokowego i (lub) widzenia (mroczki iskrzące), zwłaszcza u pacjentów leczonych dawkami leku większymi niż zalecane
Zaburzenia ucha i błędnika					utrata słuchu, ototoksyczność, szumy uszne, zawroty głowy pochodzenia błędnikowego
Zaburzenia serca:		bradykardia	zawał mięśnia sercowego, blok przedsionkowo-komorowy z omdleniem, kardiomiopatia, bezobjawowa tachykardia komorowa, tachykardia z rytmem bliźniaczym serca		migotanie przedsionków, tachykardia nadkomorowa

	bardzo często	często	niezbyt często	rzadko	częstość nieznaną
Zaburzenia naczyniowe	niedociśnienie tętnicze		zakrzepica, nadciśnienie tętnicze, zakrzepowe zapalenie żył		Wstrząs
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia				niewydolność oddechowa, zator płucny, zwłóknienie płuc, śródmiąższowe zapalenie płuc, duszność, naciek opłucnej	Kaszel
Zaburzenia żołądka i jelit	biegunka, wymioty, nudności, zapalenie błon śluzowych			niedrożność jelit, perforacja jelit, niedokrwienne zapalenie okrężnicy, zapalenie trzustki	zakrzepica krezki, rzekomobłoniaste zapalenie okrężnicy, zapalenie okrężnicy w przebiegu neutropenii (ang. neutropenic colitis), wodobrzusze, zapalenie przelyku, zaparcie
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych					martwica wątroby, encefalopatia wątrobowa (w obu przypadkach zgłoszono przypadki zgonu)
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej:	łysienie	przemijające i łagodne zmiany paznokci i skóry		świąd, wysypka, rumień	zespół Stevensa i Johnsona, martwica naskórka, rumień wielopostaciowy, złuszczone zapalenie skóry, pokrzywka, oddzielanie się paznokci od łożyska (pacjenci w trakcie leczenia powinni stosować przeciwsłoneczny krem ochronny do rąk oraz stóp)
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej:	ból stawów i mięśni				
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania:	reakcje w miejscu podania (w tym miejscowy obrzęk, ból, rumień, stwardnienie, w sporadycznych przypadkach wynaczynienie może prowadzić do zapalenia tkanki łącznej, zwłóknienia skóry i martwicy skóry)			gorączka, odwodnienie, osłabienie, obrzęki i złe samopoczucie	
Badania diagnostyczne:		znaczne zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej (AST) i fosfatazy zasadowej	znaczne zwiększenie stężenia bilirubiny		zwiększenie stężenia kreatyniny

## 5.5. Podsumowanie analizy klinicznej

Podsumowanie oceny efektywności klinicznej

Hironaka 2013

Prospektywne, randomizowane otwarte badanie kliniczne III fazy, którego celem było porównanie skuteczności i bezpieczeństwa leczenia irynotekanu (1, 15 dnia, w 4 tyg. cyklu) z paklitakselu (80 mg/m<sup>2</sup>, 1, 8, 15 dnia w 4 tyg. cyklu) u pacjentów z zaawansowanym rakiem żołądka bez powstania

wcześniejszej chemioterapii. 219 pacjentów losowo włączono do 2 grup otrzymujących paklitaksel (PTX) (n=108) oraz irynotekan (n=111).

Analizę OS (pierwszorzędowy punkt końcowy) przeprowadzono po medianie okresu obserwacji wynoszącej 17,6 miesiąca, po którym raportowano wystąpienie 203 zgonów (92,7%). Mediana liczby podań badanych interwencji wynosiła 11,5 (zakres od 1 do 46) w grupie paklitakselu (PTX) w porównaniu z 4,5 (zakres od 1 do 39) w grupie irynotekanu (IRN). Nie odnotowano różnic istotnych statystycznie między badanymi interwencjami w ocenie: mediany przeżycia całkowitego, mediany przeżycia wolnego od progresji choroby; uzyskania odpowiedzi na leczenie. Mediana przeżycia całkowitego wyniosła odpowiednio 9,5 i 8,4 miesiąca w grupach PTX oraz IRN. Medianę czasu wolnego od progresji choroby oszacowano na poziomie 3,6 miesiący w grupie PTX oraz 2,3 w grupie IRN. Odpowiedź na leczenie uzyskało 20,9% i 13,6% pacjentów odpowiednio w grupie PTX i IRN.

Wyniki analizy bezpieczeństwa wykazały, iż do najczęściej raportowanych zdarzeń niepożądanych 3 lub 4 stopnia w grupie PTX należały: leukopenia (20,4%), neutropenia (28,7%) i anemia (21,3%), natomiast w grupie IRN: leukopenia (19,1%), neutropenia (39,1%) i anemia (30,0%), anoreksja (17,3%) i hiponatremia (15,5%). Neuropatia czuciowa (7,4%) wystąpiła jedynie w grupie PTX. W grupie IRN odnotowano wystąpienie 2 zgonów związanych z zastosowanym leczeniem (1,8%).

Dwuramiennie randomizowane badanie II fazy, Shitara 2014

Publikacja stanowi opis wieloośrodkowego, dwuramiennego, randomizowanego, otwartego badania II fazy porównującego paklitaksel w dawce 80 mg/m<sup>2</sup> (dawka standardowa) vs. paklitaksel w dawce 80-120 mg/m<sup>2</sup> (dawka zwiększona) w leczeniu zaawansowanego, uprzednio leczonego raka żołądka. 90 pacjentów losowo włączono do 2 grup otrzymujących PTX w 4-tygodniowym cyklu: 45 pacjentów do grupy PTX podawanego w dawce standardowej (sPTX), 45 do grupy PTX podawanego w dawce zwiększonej (grupa zPTX).

Analizę wyników przeprowadzono przy medianie okresu obserwacji wynoszącej 18 miesięcy, po którym raportowano wystąpienie 71 zgonów (79,8%). Mediana przeżycia całkowitego wyniosła odpowiednio 11,8 i 9,6 miesiąca w grupach zPTX oraz sPTX. Różnica nie osiągnęła istotności statystycznej. W ocenie median PFS oraz wskaźnika kontroli choroby odnotowano i.s. różnice między ocenianymi grupami na korzyść dawki zwiększonej: 4,3 vs. 2,5; 78,8% vs 48,6%. Współczynnik odpowiedzi na leczenie wyniósł 30,3% i 17,1% odpowiednio w grupie zPTX oraz sPTX (brak i.s, p=0,2). Częstość występowania neutropenii (niezalenie od stopnia) była znamienne wyższa w grupie zPTX (88,7% vs 60,0%, p=0,002). Nie odnotowano różnic istotnych statystycznie w ocenie częstości występowania neutropenii  $\geq 3$  stopnia. Do najczęściej raportowanych zdarzeń niepożądanych w obu grupach należały: leukopenia, neutropenia, anemia, zmęczenie oraz neuropatia czuciowa.

Jednoramiennie badania II fazy

Monoterapia paklitakselem

- Paklitaksel stosowany 1 raz / tydzień

Im 2009

Do badania włączono 52 pacjentów, z których 49 poddano ocenie. Mediana przeżycia całkowitego (OS) wyniosła 5,5 miesiąca (95% CI: 3,3–7,8), przeżycie wolne od progresji (PFS) wyniosło 2,1 miesiąca (95% CI: 1,2–3,0). Odpowiedź na leczenie (ORR) wyniosła 3,8%, a odsetek kontroli choroby wyniósł 25,0%. Działania niepożądane związane z leczeniem zostały uznane przez autorów publikacji za akceptowalne.

Emi 2008

Do badania włączani byli pacjenci wcześniej leczeni (79,4%) oraz wcześniej nieleczeni (20,6%), łącznie 68 pacjentów. Odpowiedź na leczenie zaobserwowano u 12 pacjentów (17,6%, 95%CI: 9,5–28,8). Mediana czasu trwania leczenia wyniosła 96 dni, mediana przeżycia wyniosła 222 dni (7,4 miesiąca). U 14 (20,5%) pacjentów rozwinęła się neutropenia o 3 lub 4 stopniu ciężkości. Obwodowa neuropatia o 1 lub 2 stopniu ciężkości wystąpiła u 10 pacjentów.

Kodera 2007

Do badania włączono 45 pacjentów, z których 44 poddano ocenie. Częściową odpowiedź zaobserwowano u 7 pacjentów (16%). Stabilizację choroby zaobserwowano u 14 pacjentów (48%). Mediana PFS wyniosła 2,6 miesiąca a mediana OS 7,8 miesiąca. Działania niepożądane związane z leczeniem zostały uznane przez autorów publikacji, jako dopuszczalne. Najczęściej występującym zdarzeniem niepożądany o 3 lub wyższym stopniu ciężkości była neutropenia (16% pacjentów).

---

**Hironaka 2006**

Do badania włączono 38 pacjentów, z których wszyscy przyjmowali wcześniej chemioterapię w oparciu o 5-fluorouracyl, pochodną fluoropirymidyny (S-1) lub cisplatynę. Mediana przeżycia całkowitego wyniosła 151 dni (ok. 5 miesięcy) liczona od rozpoczęcia terapii, a mediana czasu obserwacji wyniosła 260 dni (8,7 miesiąca). Leukopenia oraz neutropenia o 3 lub wyższym stopniu ciężkości wystąpiła u 11(29%) oraz u 12 (32%) pacjentów. 7 pacjentów zmarło w ciągu 30 dni od podania ostatniej dawki paklitakselu.

Paklitaksel stosowany 1 raz / 2 tygodnie.

**Koizumi 2009**

Do badania włączono 41 pacjentów, z których 40 poddano ocenie. Odpowiedź na leczenie uzyskano u 17,5% pacjentów (95%CI: 7,3–32,8%) a kontrolę choroby u 70,0% pacjentów. Mediana PFS wyniosła 111 dni (3,7 miesiąca) a mediana OS wyniosła 254 dni (8,5 miesiąca). Jako główne zdarzenia niepożądane o 3 lub 4 stopniu ciężkości zidentyfikowano: neutropenię (27,5%), anemię (12,5%), biegunkę (2,5%) oraz neuropatię sensoryczną (2,5%).

- Paklitaksel stosowany 1 raz / 3 tygodnie.

**Yamaguchi 2002**

Do badania włączono 32 pacjentów. U 9 (28,1%) pacjentów uzyskano częściową odpowiedź na leczenie (95% CI: 14%–47%) u 23 (71,9%) pacjentów zaobserwowano stabilizację choroby. U pozostałych 11 (34,4%) pacjentów odnotowano progresję choroby. Mediana czasu do uzyskania odpowiedzi na leczenie wyniosła 20 dni (14–38 dni). Mediana czasu trwania odpowiedzi na leczenie wyniosła 87 dni (50–103 dni). Mediana przeżycia całkowitego wyniosła 234 dni (7,8 miesiąca). Do głównych zdarzeń niepożądanych zaliczono mielosupresję, łysienie i neuropatię obwodową.

**Yamada 2001**

Do badania włączono 60 pacjentów. Odpowiedź na leczenie zaobserwowano u 14 pacjentów (23%, 95%CI: 13–36%). U żadnego z pacjentów nie zaobserwowano całkowitej odpowiedzi na leczenie. Mediana czasu trwania odpowiedzi na leczenie wyniosła 152 dni. Paklitaksel był dobrze tolerowany. U 22 pacjentów wystąpiła neutropenia o 3 lub 4 stopniu ciężkości, neuropatia obwodowa o 3 stopniu ciężkości wystąpiła u 1 pacjenta.

Terapia złożona w oparciu o paklitaksel

- Paklitaksel + kapecytabina

**Zhang 2013**

Do badania włączono 36 pacjentów. U 10 pacjentów uzyskano częściową odpowiedź na leczenie (28,5%). Mediana PFS wyniosła 5,0 miesiąca, mediana OS wyniosła 11,1 miesiąca. Najczęściej obserwowanym zdarzeniem niepożądanym o 3 lub 4 stopniu ciężkości była neutropenia (11,1% pacjentów).

**Baize 2009**

Do badania włączono 26 pacjentów. Odpowiedź na leczenie uzyskano u 34,6% pacjentów (95%CI: 17,2-55,7%), w tym całkowitą odpowiedź uzyskał 1 pacjent (3,8%) a stabilizację choroby 42,3% pacjentów. Mediana PFS wyniosła 4,5 miesiąca a mediana OS wyniosła 7,5 miesiąca. Działania niepożądane o 3 lub 4 stopniu ciężkości obejmowały: łysienie (30,8%), neutropenię (11,5%), zespół dłoniowo-podeszwy (11,5%), neuropatię (11,5%), ból stawów (7,5%) oraz anemię (3,8%).

- Paklitaksel + cisplatyna

**Yamaguchi 2006**

Do badania włączani byli pacjenci wcześniej leczeni (80,0%) oraz wcześniej nieleczeni (20,0%), łącznie 21 pacjentów. Publikacja Yamaguchi 2006 stanowi opis dwóch badań klinicznych: badania I fazy oraz badania II fazy. W związku z przyjętymi kryteriami włączenia do przeglądu zdecydowano o przedstawieniu wyłącznie wyników badania II fazy. Odpowiedź na leczenie uzyskano u 25,0% pacjentów (5 pacjentów uzyskało częściową odpowiedź na leczenie, 7 pacjentów uzyskało stabilizację choroby, u 6 pacjentów nastąpiła progresja choroby, stanu 2 pacjentów nie oceniono). Najczęstszym zdarzeniem niepożądanym była neutropenia o 3 lub 4 stopniu ciężkości (65% pacjentów). 25% pacjentów podawano podczas leczenia czynnik stymulujący tworzenie kolonii granulocytów, u żadnego z pacjentów nie zaobserwowano wystąpienia gorączki neutropenicznej.

**Podstawowe ograniczenia AKL:**

- stopień niepewności uzyskanych wyników i wyciągniętych wniosków: odnaleziono tylko jedno otwarte randomizowane badanie kliniczne, w którym porównywano paklitaksel z aktywnym komparatorem refundowanym w Polsce w ocenianym wskazaniu (irinotekan). W związku z tym, możliwość porównania skuteczności paklitakselu z innymi terapiami refundowanymi w Polsce w II linii leczenia raka żołądka jest ograniczona. Do analizy włączono ponadto 8 badań II fazy (w tym jedno porównujące różne dawki paklitakselu), które stanowią dowody niższej jakości;

- mała liczebność ocenianych populacji we włączonych badaniach II fazy.
- większość badań przeprowadzono w populacji pacjentów pochodzenia azjatyckiego, ze względu na podwyższoną zachorowalność tej populacji na raka żołądka.

**6. Analiza ekonomiczna**

Do analizy skuteczności włączono 1 badanie RCT (Hirunaka 2014) porównujące skuteczność paklitakselu i irynotekanu w II linii leczenia zaawansowanego raka żołądka. Na podstawie uzyskanych wyników nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic między paklitaksem i irinotekaniem dla głównego punktu końcowego (OS) lub innych parametrów ocenianych w tym badaniu, w tym PFS i RR. Irinotekan jest obecnie refundowany w Polsce w katalogu chemioterapii w raku żołądka.

W związku z powyższym, zdecydowano o przedstawieniu analizy minimalizacji kosztów dla populacji pacjentów z zaawansowanym rakiem żołądka, której celem jest wskazanie różnicy kosztów między terapią irinotekaniem i paklitaksem.

**Cel analizy**

Celem analizy jest wskazanie różnicy kosztów terapii irinotekaniem i paklitaksem.

**Technika analityczna**

Wykonano analizę minimalizacji kosztów.

**Porównywane interwencje**

- paklitaksel (80 mg/m<sup>2</sup>) podawany dożylnie (1, 8, 15 dnia, w 4 tyg. cyklu)
- irinotekan (150 mg/m<sup>2</sup>) podawany dożylnie (1, 15 dnia, w 4 tyg. cyklu)

**Perspektywa**

Analiza została przeprowadzona w wariacie z perspektywy płatnika publicznego, który z uwagi na formę refundacji ocenianych substancji jest tożsamy z perspektywą wspólną płatników.

**Horyzont czasowy**

Horyzont czasowy ustalono na 4 tygodnie (1 cykl stosowania leku).

**Dyskontowanie**

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

**Koszty**

Terapia pacjentów z zaawansowanym rakiem żołądka może obejmować różne interwencje stosowane w monoterapii lub jako terapia wielolekowa. Na jednostkowy koszt terapii składa się: koszt leku, koszt diagnostyki i monitorowania leczenia, koszt leczenia działań niepożądanych oraz koszt podania leku. W związku z brakiem różnic w charakterystyce bezpieczeństwa obu leków ocenionej na podstawie badania RCT przypadku niniejszej analizy jedynym kosztem różniącym obie terapie jest koszt leków.

**Model**

Obliczenia przeprowadzono w arkuszu Excel. Tak przygotowane wyniki obliczeń pokazują zależność w kosztach poszczególnych terapii, jednakże otrzymane wartości inkrementalne należy interpretować z ostrożnością.

**Tabela 13. Kluczowe parametry modelu**

Parametr	Wartość	Źródło
Średnia cena hurtowa paklitakselu (PLN)/mg	0,53-3,41 (średnia: 1,06 zł)	Obwieszczenie MZ

Parametr	Wartość	Źródło
Średnia cena hurtowa irynotekanu (PLN)/mg	0,50-6,88 (średnia:1,94 zł)	Obwieszczenie MZ
Dawkowanie paklitakselu	80 mg/m <sup>2</sup> (1, 8, 15 dnia, w 4 tyg. cyklu)	Hironaka 2013
Dawkowanie irynotekanu	150 mg/m <sup>2</sup> (1, 15 dnia, w 4 tyg. cyklu)	Hironaka 2013
Średnia powierzchnia ciała pacjenta dorosłego	1,84 m <sup>2</sup>	Założenie na podstawie danych o średnim wzroście mężczyzn w Polsce wynoszącym w 2001 roku 1,774 m.

## 6.1. Wyniki analizy ekonomicznej

Wyniki analizy podstawowej przedstawiono z perspektywy płatnika publicznego. Ze względu na charakter finansowania omawianych technologii (bezpłatnie) wyniki analizy z perspektywy płatnika publicznego są tożsame z wynikami z perspektywy wspólnej płatników. Zgodnie z przedstawionymi oszacowaniami zastosowanie paklitakselu zamiast irynotekanu może wiązać się oszczędnościami rzędu ok 450 zł na cykl chemioterapii.

Tabela 14. Szacowane koszty inkrementalne stosowania paklitakselu i irynotekanu w 4 tygodniowym horyzoncie czasowym.

Interwencja	Koszty (PLN)	Koszty (PLN) wariant minimalny	Koszty (PLN) wariant maksymalny
paklitaxel	624,13	312,06	2007,80
irynotekan	1070,88	276,00	3797,76
Koszty inkrementalne	-446,75	+36,06	-1789,95

Głównym ograniczeniem niniejszej analizy jest nieuwzględnienie kosztów podania leków, które mogą mieć charakter różniący.

## 6.2. Podsumowanie analizy ekonomicznej

W związku z niższymi średnimi kosztami paklitakselu w wariantcie podstawowym wykazano iż zastosowanie paklitakselu zamiast irynotekanu wiąże się z wykazaniem oszczędności rzędu 450 zł za cykl terapii. Z uwagi na duży rozrzut cen produktów zawierających irinotekan oraz paklitaxel zależnie od użytego produktu stosowanie paklitakselu na cykl chemioterapii może przewyższać koszty zastosowania irynotekanu o ok 36 zł lub generować oszczędności rzędu 1800 zł (scenariusz minimalny i maksymalny).

## 7. Ocena wpływu na budżet płatnika publicznego

### 7.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce

Tabela 15. Wyciąg z wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 stycznia 2015 r.

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku, zawartość opakowania, kod EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Limit finansowania	Załącznik zaw. zakres wskazań objętych refundacją	Poziom odpłatności
Paclitaxelum	Paclitaxel Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml, 1 fiol.a 5 ml, 5909990874347	1032.0; Paclitaxelum	31,32	32,89	32,89	C.47.a.; C.47.b.	bezpłatne
	Paclitaxel Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml, 1 fiol.a 16,7 ml, 5909990874361		52,92	55,57	55,57		
	Paclitaxel Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml, 1 fiol.a 25 ml, 5909990874385		75,60	79,38	79,38		
	Paclitaxel Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml, 1 fiol.a 50 ml, 5909990874408		151,20	158,76	158,76		
	Paclitaxel Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml, 1 fiol.a 100 ml, 5909990874446		313,20	328,86	328,86		
	Paclitaxel-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 30 mg, 1 fiol.a 5 ml, 5909990018383		43,20	45,36	45,36		

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku, zawartość opakowania, kod EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Limit finansowania	Załącznik zaw. zakres wskazań objętych refundacją	Poziom odpłatności
	Paclitaxel-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg, 1 fiol.a 16,7 ml, 5909990018390		143,64	150,82	150,82		
	Paclitaxel-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 150 mg, 1 fiol.a 25 ml, 5909990018406		216,00	226,80	226,80		
	Paclitaxel-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 300 mg, 1 fiol.a 50 ml, 5909990018420		432,00	453,60	453,60		
	Paclitaxelum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml, 1 fiol. a 5 ml, 5909990840267		31,49	33,06	33,06		
	Paclitaxelum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml, 1 fiol. a 16,7 ml, 5909990840274		55,08	57,83	57,83		
	Paclitaxelum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml, 1 fiol. a 50 ml, 5909990840281		153,68	161,36	161,36		
	Paclitaxelum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml, 1 fiol. a 25 ml, 5909991037086		88,56	92,99	92,99		
	Paclitaxelum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml, 1 fiol. a 100 ml, 5909991037093		303,48	318,65	318,65		
	Paclitaxelum TEVA, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml, 1 szt. - 1 fiol.a 300 mg, 5909990422463		453,60	476,28	476,28		
	Paclitaxelum Teva, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml, 1 fiol. a 30 mg, 5909991060619		54,00	56,70	56,70		
	Paclitaxelum Teva, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml, 1 fiol. a 100 mg, 5909991060633		162,00	170,10	170,10		
	Sindaxel, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml, 1 fiol. a 50 ml, 5909990668878		294,84	309,58	309,58		
	Sindaxel, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml, 1 fiol. a 5 ml, 5909990976010		40,74	42,78	42,78		
	Sindaxel, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml, 1 fiol. a 16,67 ml, 5909990976027		99,79	104,78	104,78		
	Sindaxel, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml, 1 fiol. a 43,33 ml, 5909990976034		843,48	885,65	885,65		

## 7.2. Oszacowanie kosztów stosowania ocenianych technologii

W celu oszacowania potencjalnego wpływu pozytywnej decyzji dotyczącej refundacji paklitakselu w II linii leczenia zaawansowanego raka żołądka na budżet płatnika publicznego, zebrano dane dotyczące: kosztów paklitakselu (na podstawie Obwieszczenia MZ), dawkowania leku (na podstawie badań klinicznych) oraz epidemiologii wskazania (na podstawie danych KRN, podręczników medycznych oraz badań klinicznych).

Tabela 16. Parametry analizy wpływu na budżet

Parametr	Wartość	Źródło
Paklitaksel – dawkowanie na cykl chemioterapii	210-280 mg/m <sup>2</sup> (dawka podstawowa 240 mg/m <sup>2</sup> )	Badania kliniczne
Paklitaksel – cena za mg	0,53-3,41 (średnia 1,06)	Obwieszczenie MZ
Odsetek pacjentów, u których stosowany będzie paklitaksel	1/3	Zgodnie z wytycznymi ESMO 2013 i NCCN 2013 w II linii leczenia zaawansowanego raka żołądka zaleca się stosowanie paklitakselu irynotekanu lub docetakselu. Przyjęto że udział terapii w leczeniu pacjentów będzie równy.
Liczba cykli chemioterapii	1-5 (wartość podstawowa: 5)	Średnia wartość mediany przeżycia pacjentów w badanych
Średnia powierzchnia ciała pacjenta	1,84 m <sup>2</sup>	Założenie na podstawie danych o średnim wzroście mężczyzn w Polsce wynoszącym w 2001 roku 1,774 m.
Rak żołądka – populacja	5 402	Średnia liczba chorych z ostatnich 10 lat na podstawie KRN
Odsetek pacjentów z zaawansowanym rakiem żołądka w populacji pacjentów z rakiem żołądka	95-90%	Szczeklik 2012

Parametr	Wartość	Źródło
Odsetek pacjentów, którzy odpowiedzieli na I linię leczenia	18-53%	Yamaguchi 2002

Tabela 17. Liczba pacjentów obliczona na podstawie powyższych zależności.

Wariant	Liczebność populacji
Maksymalny	1403
Podstawowy	1082
Minimalny	762

Tabela 18. Zestawienie kosztów stosowania paklitakselu w rocznym horyzoncie czasowym

Wskazanie	Koszty / zł
Wariant podstawowy	2 532 936
Wariant minimalny	12 322 037
Wariant maksymalny	155 990

Zgodnie z przedstawionymi powyżej oszacowaniami finansowanie paklitakselu może wiązać się z kosztami rzędu ponad 2 mln złotych (0,2–12,3 mln zł).

## 8. Podsumowanie – kluczowe informacje i wnioski z raportu

### Przedmiot wniosku

W dniu 21.01.2015 r. wpłynęło do Agencji zlecenie Ministra Zdrowia pismem z dnia 20.01.2015 r., znak PLA.4600.4.2015.1.JOS dotyczące przygotowania opinii Rady Przejrzystości w sprawie wydania z urzędu decyzji o objęciu refundacją leku przy danych klinicznych w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż ujęte w charakterystyce produktu leczniczego na podstawie art. 40 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. Nr 122, poz. 696, z późn. zm.) w związku z art. 31n pkt 5 oraz art. 31s ust 6 pkt 5 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 roku, Nr 164, poz. 1027, z późn. zm.).

Niniejsze opracowanie dotyczy zasadności dalszego finansowania ze środków publicznych produktów leczniczych zawierających substancję czynną paklitaksel w następującym wskazaniu pozarejestryjnym: nowotwór złośliwy żołądka (C16, C16.0, C16.1, C16.2, C16.3, C16.4, C16.5, C16.6, C16.8, C16.9) w przypadku zaawansowanego raka żołądka w II linii leczenia, w katalogu leków stosowanych w ramach chemioterapii, dla których wydano decyzję o objęciu refundacją, o której mowa w ustawie z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych.

### Problem zdrowotny

Rak żołądka należy do najczęstszych nowotworów złośliwych – na świecie notuje się blisko milion zachorowań rocznie i ok. 800 000 zgonów z jego powodu (druga, po raku płuca, przyczyna zgonu z powodu nowotworów na świecie). Na rozwój raka żołądka wpływają czynniki środowiskowe, w tym bakteryjne (*Helicobacter pylori*), oraz specyficzne zmiany genetyczne (m.in. polimorfizmy cytokin prozapalnych), które są istotne dla rozwoju tego nowotworu u młodszych osób ( $\leq 45$  r.) – przede wszystkim wrodzonego raka żołądka (mutacja genu E-kadheryny – CDH1). Infekcja *Helicobacter pylori* jest czynnikiem ryzyka raka żołądka typu jelitowego, którego długi proces rozwoju prowadzi od zapalenia błony śluzowej żołądka, przez fazę zapalenia zanikowego, do metaplastji jelitowej, a następnie dysplazji. Wśród czynników środowiskowych wymienia się dietę zawierającą dużo soli, związków azotowych, palenie tytoniu i spożywanie alkoholu.

Obecnie w Polsce rak żołądka zajmuje pod względem częstości występowania 6. miejsce wśród nowotworów złośliwych u mężczyzn i 11. u kobiet. Występuje prawie 3-krotnie częściej u mężczyzn niż u kobiet (zapadalność odpowiednio 12,3 i 4,4 / 100 000; dane z 2009 r.). Większość zachorowań występuje po 50. r.

### Alternatywne technologie medyczne

Poniżej zestawiono interwencje mogących stanowić potencjalne komparatory dla paklitakselu w leczeniu raka żołądka na podstawie informacji zawartych w Obwieszczeniu MZ.



Forma refundacji	Lek
Program lekowy	<ul style="list-style-type: none"> <li>– LECZENIE ZAAWANSOWANEGO RAKA ŻOŁĄDKA (ICD-10 C16): trastuzumab w skojarzeniu z cisplatyną i fluorouracylem lub cisplatyną i kapecytabiną</li> <li>– LECZENIE NOWOTWORÓW PODŚCIELISKA PRZEWODU POKARMOWEGO (GIST) (ICD-10 C 15, C 16, C 17, C 18, C 20, C 48): imatynib, sunitynib, sorafenibu</li> </ul>
chemioterapia	kapecytabina, karboplatyna, cisplatyna, cyklofosfamid, dakarbazyna, docetaksel, doksorubicyna, epirubicyna, etopozyd, fluorouracyl, ifosfamid, irinotekan, lanreotyd, mitomycyna, oktreotyd, oksaliplatyna, winblastyna, vinkrystyna, vinorelbina, temozolomid

### Skuteczność kliniczna

Hironaka 2013

Prospektywne, randomizowane otwarte badanie kliniczne III fazy, którego celem było porównanie skuteczności i bezpieczeństwa leczenia irynotekanu (1, 15 dnia, w 4 tyg. cyklu) z paklitakselu (80 mg/m<sup>2</sup>, 1, 8, 15 dnia w 4 tyg. cyklu) u pacjentów z zaawansowanym rakiem żołądka bez po niepowodzeniu wcześniejszej chemioterapii. 219 pacjentów losowo włączono do 2 grup otrzymujących paklitaksel (PTX) (n=108) oraz irynotekan (n=111).

Analizę OS (pierwszorzędowy punkt końcowy) przeprowadzono po medianie okresu obserwacji wynoszącej 17,6 miesiąca, po którym raportowano wystąpienie 203 zgonów (92,7%). Mediana liczby podań badanych interwencji wynosiła 11,5 (zakres od 1 do 46) w grupie paklitakselu (PTX) w porównaniu z 4,5 (zakres od 1 do 39) w grupie irynotekanu (IRN). Nie odnotowano różnic istotnych statystycznie między badanymi interwencjami w ocenie: mediany przeżycia całkowitego, mediany przeżycia wolnego od progresji choroby; uzyskania odpowiedzi na leczenie. Mediana przeżycia całkowitego wyniosła odpowiednio 9,5 i 8,4 miesiąca w grupach PTX oraz IRN. Medianę czasu wolnego od progresji choroby oszacowano na poziomie 3,6 miesiący w grupie PTX oraz 2,3 w grupie IRN. Odpowiedź na leczenie uzyskało 20,9% i 13,6% pacjentów odpowiednio w grupie PTX i IRN.

Wyniki analizy bezpieczeństwa wykazały, iż do najczęściej raportowanych zdarzeń niepożądanych 3 lub 4 stopnia w grupie PTX należały: leukopenia (20,4%), neutropenia (28,7%) i anemia (21,3%), natomiast w grupie IRN: leukopenia (19,1%), neutropenia (39,1%) i anemia (30,0%), anoreksja (17,3%) i hiponatremia (15,5%). Neuropatia czuciowa (7,4%) wystąpiła jedynie w grupie PTX. W grupie IRN odnotowano wystąpienie 2 zgonów związanych z zastosowanym leczeniem (1,8%).

Dwuramiennie randomizowane badanie II fazy, Shitara 2014

Publikacja stanowi opis wielośrodkowego, dwuramiennego, randomizowanego, otwartego badania II fazy porównującego paklitaksel w dawce 80 mg/m<sup>2</sup> (dawka standardowa) vs. paklitaksel w dawce 80-120 mg/m<sup>2</sup> (dawka zwiększona) w leczeniu zaawansowanego, uprzednio leczonego raka żołądka. 90 pacjentów losowo włączono do 2 grup otrzymujących PTX w 4-tygodniowym cyklu: 45 pacjentów do grupy PTX podawanego w dawce standardowej (sPTX), 45 do grupy PTX podawanego w dawce zwiększonej (grupa zPTX).

Analizę wyników przeprowadzono przy medianie okresu obserwacji wynoszącej 18 miesięcy, po którym raportowano wystąpienie 71 zgonów (79,8%). Mediana przeżycia całkowitego wyniosła odpowiednio 11,8 i 9,6 miesiąca w grupach zPTX oraz sPTX. Różnica nie osiągnęła istotności statystycznej. W ocenie median PFS oraz wskaźnika kontroli choroby odnotowano i.s. różnice między ocenianymi grupami na korzyść dawki zwiększonej: 4,3 vs. 2,5; 78,8% vs 48,6%. Współczynnik odpowiedzi na leczenie wyniósł 30,3% i 17,1% odpowiednio w grupie zPTX oraz sPTX (brak i.s, p=0,2). Częstość występowania neutropenii (niezalenie od stopnia) była znamienne wyższa w grupie zPTX (88,7% vs 60,0%, p=0,002). Nie odnotowano różnic istotnych statystycznie w ocenie częstości występowania neutropenii ≥ 3 stopnia. Do najczęściej raportowanych zdarzeń niepożądanych w obu grupach należały: leukopenia, neutropenia, anemia, zmęczenie oraz neuropatia czuciowa.

Jednoramiennie badania II fazy

Monoterapia paklitakselu

- Paklitaksel stosowany 1 raz / tydzień

Im 2009

Do badania włączono 52 pacjentów, z których 49 poddano ocenie. Mediana przeżycia całkowitego (OS) wyniosła 5,5 miesiąca (95% CI: 3,3–7,8), przeżycie wolne od progresji (PFS) wyniosło 2,1 miesiąca (95% CI: 1,2–3,0). Odpowiedź na leczenie (ORR) wyniosła 3,8%, a odsetek kontroli choroby wyniósł 25,0%. Działania niepożądane związane z leczeniem zostały uznane przez autorów publikacji za akceptowalne.

---

**Emi 2008**

Do badania włączani byli pacjenci wcześniej leczeni (79,4%) oraz wcześniej nieleczeni (20,6%), łącznie 68 pacjentów. Odpowiedź na leczenie zaobserwowano u 12 pacjentów (17,6%, 95%CI: 9,5–28,8). Mediana czasu trwania leczenia wyniosła 96 dni, mediana przeżycia wyniosła 222 dni (7,4 miesiąca). U 14 (20,5%) pacjentów rozwinęła się neutropenia o 3 lub 4 stopniu ciężkości. Obwodowa neuropatia o 1 lub 2 stopniu ciężkości wystąpiła u 10 pacjentów.

**Kodera 2007**

Do badania włączono 45 pacjentów, z których 44 poddano ocenie. Częściową odpowiedź zaobserwowano u 7 pacjentów (16%). Stabilizację choroby zaobserwowano u 14 pacjentów (48%). Mediana PFS wyniosła 2,6 miesiąca a mediana OS 7,8 miesiąca. Działania niepożądane związane z leczeniem zostały uznane przez autorów publikacji, jako dopuszczalne. Najczęściej występującym zdarzeniem niepożądanym o 3 lub wyższym stopniu ciężkości była neutropenia (16% pacjentów).

**Hironaka 2006**

Do badania włączono 38 pacjentów, z których wszyscy przyjmowali wcześniej chemioterapię w oparciu o 5-fluorouracyl, pochodną fluoropirymidyny (S-1) lub cisplatynę. Mediana przeżycia całkowitego wyniosła 151 dni (ok. 5 miesięcy) liczona od rozpoczęcia terapii, a mediana czasu obserwacji wyniosła 260 dni (8,7 miesiąca). Leukopenia oraz neutropenia o 3 lub wyższym stopniu ciężkości wystąpiła u 11(29%) oraz u 12 (32%) pacjentów. 7 pacjentów zmarło w ciągu 30 dni od podania ostatniej dawki paklitakselu.

Paklitaksel stosowany 1 raz / 2 tygodnie.

**Koizumi 2009**

Do badania włączono 41 pacjentów, z których 40 poddano ocenie. Odpowiedź na leczenie uzyskano u 17,5% pacjentów (95%CI: 7,3–32,8%) a kontrolę choroby u 70,0% pacjentów. Mediana PFS wyniosła 111 dni (3,7 miesiąca) a mediana OS wyniosła 254 dni (8,5 miesiąca). Jako główne zdarzenia niepożądane o 3 lub 4 stopniu ciężkości zidentyfikowano: neutropenię (27,5%), anemię (12,5%), biegunkę (2,5%) oraz neuropatię sensoryczną (2,5%).

- Paklitaksel stosowany 1 raz / 3 tygodnie.

**Yamaguchi 2002**

Do badania włączono 32 pacjentów. U 9 (28,1%) pacjentów uzyskano częściową odpowiedź na leczenie (95% CI: 14%–47%) u 23 (71,9%) pacjentów zaobserwowano stabilizację choroby. U pozostałych 11 (34,4%) pacjentów odnotowano progresję choroby. Mediana czasu do uzyskania odpowiedzi na leczenie wyniosła 20 dni (14–38 dni). Mediana czasu trwania odpowiedzi na leczenie wyniosła 87 dni (50–103 dni). Mediana przeżycia całkowitego wyniosła 234 dni (7,8 miesiąca). Do głównych zdarzeń niepożądanych zaliczono mielosupresję, łysienie i neuropatię obwodową.

**Yamada 2001**

Do badania włączono 60 pacjentów. Odpowiedź na leczenie zaobserwowano u 14 pacjentów (23%, 95%CI: 13–36%). U żadnego z pacjentów nie zaobserwowano całkowitej odpowiedzi na leczenie. Mediana czasu trwania odpowiedzi na leczenie wyniosła 152 dni. Paklitaksel był dobrze tolerowany. U 22 pacjentów wystąpiła neutropenia o 3 lub 4 stopniu ciężkości, neuropatia obwodowa o 3 stopniu ciężkości wystąpiła u 1 pacjenta.

Terapia złożona w oparciu o paklitaksel

- Paklitaksel + kapecytabina

**Zhang 2013**

Do badania włączono 36 pacjentów. U 10 pacjentów uzyskano częściową odpowiedź na leczenie (28,5%). Mediana PFS wyniosła 5,0 miesiąca, mediana OS wyniosła 11,1 miesiąca. Najczęściej obserwowanym zdarzeniem niepożądanym o 3 lub 4 stopniu ciężkości była neutropenia (11,1% pacjentów).

**Baize 2009**

Do badania włączono 26 pacjentów. Odpowiedź na leczenie uzyskano u 34,6% pacjentów (95%CI:17,2-55,7%), w tym całkowitą odpowiedź uzyskał 1 pacjent (3,8%) a stabilizację choroby 42,3% pacjentów. Mediana PFS wyniosła 4,5 miesiąca a mediana OS wyniosła 7,5 miesiąca. Działania niepożądane o 3 lub 4 stopniu ciężkości obejmowały: łysienie (30,8%), neutropenię (11,5%), zespół dłoniowo-podeszwy (11,5%), neuropatię (11,5%), ból stawów (7,5%) oraz anemię (3,8%).

- Paklitaksel + cisplatyna

**Yamaguchi 2006**

Do badania włączani byli pacjenci wcześniej leczeni (80,0%) oraz wcześniej nieleczeni (20,0%), łącznie 21 pacjentów. Publikacja Yamaguchi 2006 stanowi opis dwóch badań klinicznych: badania I fazy oraz badania II fazy. W związku z przyjętymi kryteriami włączenia do przeglądu zdecydowano o przedstawieniu wyłącznie wyników badania II fazy. Odpowiedź na leczenie uzyskano u 25,0% pacjentów (5 pacjentów uzyskało częściową odpowiedź na leczenie, 7 pacjentów uzyskało stabilizację choroby, u 6 pacjentów nastąpiła progresja choroby, stanu 2 pacjentów nie oceniono). Najczęstszym zdarzeniem niepożądanym była neutropenia o 3 lub 4 stopniu ciężkości (65% pacjentów). 25% pacjentów podawano podczas leczenia czynnik stymulujący tworzenie kolonii granulocytów, u żadnego z pacjentów nie zaobserwowano wystąpienia gorączki neutropenicznej.

**Rekomendacje kliniczne**

W dniu 23 stycznia 2015 roku przeprowadzono wyszukiwanie rekomendacji klinicznych na stronach internetowych następujących organizacji międzynarodowych zajmujących się ochroną zdrowia. Łącznie odnaleziono 3 rekomendacje kliniczne dotyczące postępowania w nowotworach żołądka (PUO 2013, ESMO 2013, NCCN 2013). Paklitaksel jest zalecany, jako II linia leczenia zaawansowanego raka żołądka w 2 rekomendacjach klinicznych (ESMO 2013 i NCCN 2013). Polskie rekomendacje nie wspominają o zastosowaniu paklitakselu.

**Analiza ekonomiczna**

W związku z niższymi średnimi kosztami paklitakselu w wariantcie podstawowym wykazano iż zastosowanie paklitakselu zamiast irynotekanu wiąże się z wykazaniem oszczędności rzędu 450 zł za cykl terapii. Z uwagi na duży rozrzut cen produktów zawierających irynotekan oraz paklitaksel zależnie od użytego produktu stosowanie paklitakselu na cykl chemioterapii może przewyższać koszty zastosowania irynotekanu o ok 36 zł lub generować oszczędności rzędu 1800 zł (scenariusz minimalny i maksymalny).

**Wpływ na budżet płatnika publicznego**

W celu oszacowania potencjalnego wpływu pozytywnej decyzji dotyczącej refundacji paklitakselu w II linii leczenia zaawansowanego raka żołądka na budżet płatnika publicznego, zebrano dane dotyczące: kosztów paklitakselu (na podstawie Obwieszczenia MZ), dawkowania leku (na podstawie badań klinicznych) oraz epidemiologii wskazania (na podstawie danych KRN, podręczników medycznych oraz badań klinicznych).

**Zestawienie kosztów stosowania paklitakselu w rocznym horyzoncie czasowym**

Wskazanie	Koszty / zł
Wariant podstawowy	2 532 936
Wariant minimalny	12 322 037
Wariant maksymalny	155 990

Zgodnie z przedstawionymi powyżej oszacowaniami finansowanie paklitakselu może wiązać się z kosztami rzędu ponad 2 mln złotych (0,2–12,3 mln zł).

**Uwagi dodatkowe:**

Brak uwag.

## 9. Piśmiennictwo

- Beize 2009** N. Baize, A. Abakar-Mahamat, N. Mounier, F. Berthier, F. X. Caroli-Bosc, Phase II study of paclitaxel combined with capecitabine as second-line treatment for advanced gastric carcinoma after failure of cisplatin-based regimens, *Cancer Chemother Pharmacol* (2009) 64:549–555
- Emi 2008** Emi, Y.Y. 2008. Phase II study of weekly paclitaxel by one-hour infusion for advanced gastric cancer. *Surgery Today*, 38(11): 1013-1020.
- ESMO 2013** T. Waddell<sup>1</sup>, M. Verheij<sup>2</sup>, W. Allum<sup>3</sup>, D. Cunningham<sup>4</sup>, A. Cervantes<sup>5</sup> & D. Arnold<sup>6</sup>, Gastric cancer†: ESMO–ESSO–ESTRO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up, *Annals of Oncology* 24 (Supplement 6): vi57–vi63, 2013
- Hironaka 2006** S. Hironaka, S. Zenda, N. Boku, A. Fukutomi, T. Yoshino, Y. Onozawa, Weekly paclitaxel as second-line chemotherapy for advanced or recurrent gastric cancer. *Gastric Cancer* (2006) 9: 14–18
- Hironaka 2013** Hironaka, S., Ueda, S., Yasui, H., Nishina, T., Tsuda, M., Tsumura, T., Sugimoto, N., Shimodaira, H., Tokunaga, S., Moriwaki, T., Esaki, T., Nagase, M., Fujitani, K., Yamaguchi, K., Ura, T., Hamamoto, Y., Morita, S., Okamoto, I., Boku, N., and Hyodo, I. 2013. Randomized, open-label, phase III study comparing irinotecan with paclitaxel in patients with advanced gastric cancer without severe peritoneal metastasis after failure of prior combination chemotherapy using fluoropyrimidine plus platinum: WJOG 4007 trial. *J. Clin. Oncol.*, 31(35): 4438-4444.
- Im 2009** Im, C.K., Rha, S.Y., Jeung, H.C., Jeong, J., Lee, S.H., Noh, S.H., Roh, J.K., and Chung, H.C. 2009. A phase II feasibility study of weekly paclitaxel in heavily pretreated advanced gastric cancer patients with poor performance status. *Oncology*, 77(6): 349-357
- Kang 2012** Kang JH, Lee SI, Lim do H, Park KW, Oh SY, Kwon HC, Hwang IG, Lee SC, Nam E, Shin DB, Lee J, Park JO, Park YS, Lim HY, Kang WK, Park SH, Salvage chemotherapy for pretreated gastric cancer: a randomized phase III trial comparing chemotherapy plus best supportive care with best supportive care alone. *J Clin Oncol*. 2012 May 1;30(13):1513-8.
- Kodera 2007** Kodera, Y., I. 2007. A phase II study of weekly paclitaxel as second-line chemotherapy for advanced gastric cancer (CCOG0302 study). *Anticancer research*, 27(4 C): 2667-2671.
- Koizumi 2009** Koizumi, W., Akiya, T., Sato, A., Yamaguchi, K., Sakuyama, T., Nakayama, N., Tanabe, S., Higuchi, K., Sasaki, T., and Sekikawa, T. 2009. Second-line chemotherapy with biweekly paclitaxel after failure of fluoropyrimidine-based treatment in patients with advanced or recurrent gastric cancer: a report from the gastrointestinal oncology group of the Tokyo cooperative oncology group, TCOG GC-0501 trial. *Jpn. J. Clin. Oncol.*, 39(11): 713-719.
- Koizumi 2014** Koizumi W, Morita S, Sakata Y, A randomized Phase III trial of weekly or 3-weekly doses of nab-paclitaxel versus weekly doses of Cremophor-based paclitaxel in patients with previously treated advanced gastric cancer (ABSOLUTE Trial). *Jpn J Clin Oncol*. 2014
- NCCN 2013** Gastric Cancer NCCN 2.2013
- Satoh 2014** Satoh, T., Xu, R.H., Chung, H.C., Sun, G.P., Doi, T., Xu, J.M., Tsuji, A., Omuro, Y., Li, J., Wang, J.W., Miwa, H., Qin, S.K., Chung, I.J., Yeh, K.H., Feng, J.F., Mukaiyama, A., Kobayashi, M., Ohtsu, A., and Bang, Y.J. 2014. Lapatinib plus paclitaxel versus paclitaxel alone in the second-line treatment of HER2-amplified advanced gastric cancer in Asian populations: TyTAN—a randomized, phase III study. *J. Clin. Oncol.*, 32(19): 2039-2049.
- Shitara 2014** Shitara, K., Yuki, S., Tahahari, D., Nakamura, M., Kondo, C., Tsuda, T., Kii, T., Tsuji, Y., Utsunomiya, S., Ichikawa, D., Hosokawa, A., Ishiguro, A., Sakai, D., Hironaka, S., Oze, I., Matsuo, K., and Muro, K. 2014. Randomised phase II study comparing dose-escalated weekly paclitaxel vs standard-dose weekly paclitaxel for patients with previously treated advanced gastric cancer. *Br. J. Cancer*, 110(2): 271-277.
- Wilke 2014** Wi ke, H., Muro, K., Van, C.E., Oh, S.C., Bodoky, G., Shimada, Y., Hironaka, S., Sugimoto, N., Lipatov, O., Kim, T.Y., Cunningham, D., Rougier, P., Komatsu, Y., Ajani, J., Emig, M., Carlesi, R., Ferry, D., Chandrawansa, K., Schwartz, J.D., and Ohtsu, A. 2014. Ramucirumab plus paclitaxel versus placebo plus paclitaxel in patients with previously treated advanced gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (RAINBOW): a double-blind, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol.*, 15(11): 1224-1235.
- Yamada 2001** Yamada, Y.S. 2001. Phase II trial of paclitaxel by three-hour infusion for advanced gastric cancer with short premedication for prophylaxis against paclitaxel-associated hypersensitivity reactions. *Annals of Oncology*, 12(8): 1133-1137.
- Yamaguchi 2002** Kensei Yamaguchi, Masahiro Tada, Noboru Horikoshi, Toru Otani, Hiroya Takiuchi, Soh Saitoh, Ryunosuke Kanamaru, Yasushi Kasai, Wasaburo Koizumi, Yuh Sakata, and Tetsuo Taguchi, and the Paclitaxel Gastric Cancer Study Group in Japan, Phase II study of paclitaxel with 3-h infusion in patients with advanced gastric cancer, *Gastric Cancer* (2002) 5: 90–95
- Yamaguchi 2006** Kensei Yamaguchi, Tomotaka Shimamura, Yoshito Komatsu, Akinori Takagane, Takashi Yoshioka, Soh Saitoh, Masaki Munakata, Yu Sakata, Tsukasa Sato, Tatsuhiro Arai, and Hiroshi Saitoh, East Japan Gastric Cancer Study Group, Phase I-II study of biweekly paclitaxel administration with fixed-dose-rate cisplatin in advanced gastric cancer, *Gastric Cancer* (2006) 9: 36–43
- Zhang 2013** Zhang, X.T., Li, J., Bai, Y., Chu, Y.P., Li, J., Li, Y., Gong, J.F., and Shen, L. 2013. A phase II study of triweekly paclitaxel and capecitabine combination therapy in patients with fluoropyrimidine-platinum-resistant metastatic gastric adenocarcinoma. *J. Cancer Res. Ther.*, 9 Suppl: S153-S157.
- Zheng 2014** Zheng, Y., Fang, W., Mao, C., Qian, J., Zhao, P., Zhang, X., Jiang, H., Zheng, Y., and Xu, N. 2014. Biweekly S-1 plus paclitaxel (SPA) as second-line chemotherapy after failure from fluoropyrimidine and platinum in advanced gastric cancer: a phase II study. *Cancer Chemother. Pharmacol.*, 74(3): 503-509.

## Załącznik 1. Strategia PubMed\_21.01.2015

	Searches	Results
#44	Search (((((((((((second line[Title/Abstract]) OR second-line[Title/Abstract])) OR previously treated[Title/Abstract])) AND (((((((("Neoplasms"[Mesh]) OR ((cancer*[Title/Abstract]) OR tumor*[Title/Abstract]) OR neoplasm*[Title/Abstract])) AND (((Stomach*[Title/Abstract]) OR Gastric*[Title/Abstract])) OR "Stomach"[Mesh])) OR "Stomach Neoplasms"[Mesh])) AND (((((((((((medixel[Title/Abstract]) OR mitotax[Title/Abstract]) OR oncogel[Title/Abstract]) OR paxcel[Title/Abstract]) OR padexol[Title/Abstract]) OR parexel[Title/Abstract]) OR paxceed[Title/Abstract]) OR paxus[Title/Abstract]) OR taxocris[Title/Abstract]) OR taxol[Title/Abstract]) OR taycovit[Title/Abstract])) OR (((((((((((Paclitaxel[Title/Abstract]) OR Anzatax[Title/Abstract]) OR Taxol[Title/Abstract]) OR Paxene[Title/Abstract]) OR Praxel[Title/Abstract]) OR Onxol[Title/Abstract]) OR abraxane[Title/Abstract]) OR asotax[Title/Abstract]) OR biotax[Title/Abstract]) OR britaxol[Title/Abstract]) OR coroxane[Title/Abstract]) OR formoxol[Title/Abstract]) OR genexol[Title/Abstract]) OR hunxol[Title/Abstract]) OR ifaxol[Title/Abstract]) OR infinnium[Title/Abstract]) OR intaxel[Title/Abstract])) OR "Paclitaxel"[Mesh]))	133
#43	Search (((((((((((((((guideline*[Title/Abstract]) OR (Guidance*[Title/Abstract]) OR (recommendation*[Title/Abstract]) OR (standard*[Title/Abstract]) OR (consensus*[Title/Abstract])) OR (((("Health Planning Guidelines"[Mesh]) OR ("Guidelines as Topic"[Mesh]) OR "Guideline"[Publication Type] OR "standards"[Subheading])) OR "Consensus Development Conferences as Topic"[Mesh]) OR "Consensus Development Conference"[Publication Type])) OR (((("Evidence-Based Medicine"[Mesh]) OR (Evidence-Based[Title/Abstract]) OR (Evidence Based[Title/Abstract]) OR (EvidenceBased[Title/Abstract])) OR (((((((study*[Title/Abstract]) OR (trial*[Title/Abstract]) OR (trail*[Title/Abstract]) OR (experiment*[Title/Abstract])) AND (((control[Title/Abstract]) OR (random*[Title/Abstract]) OR (blind*[Title/Abstract]) OR (mask*[Title/Abstract])) OR ("Randomized Controlled Trial"[Publication Type] OR "Randomized Controlled Trials as Topic"[Mesh]) OR "Controlled Clinical Trial"[Publication Type])) OR (((("Meta-Analysis"[Publication Type] OR "Meta-Analysis as Topic"[Mesh]) OR (Meta-Analysis[Title/Abstract]) OR (Meta Analysis[Title/Abstract]) OR (MetaAnalysis[Title/Abstract])) OR (((systematic*[Title/Abstract]) AND (review*[Title/Abstract])) OR ("Review"[Publication Type])) AND (((((((("Neoplasms"[Mesh]) OR ((cancer*[Title/Abstract]) OR tumor*[Title/Abstract]) OR neoplasm*[Title/Abstract])) AND (((Stomach*[Title/Abstract]) OR Gastric*[Title/Abstract])) OR "Stomach"[Mesh])) OR "Stomach Neoplasms"[Mesh])) AND (((((((((((medixel[Title/Abstract]) OR mitotax[Title/Abstract]) OR oncogel[Title/Abstract]) OR paxcel[Title/Abstract]) OR padexol[Title/Abstract]) OR parexel[Title/Abstract]) OR paxceed[Title/Abstract]) OR paxus[Title/Abstract]) OR taxocris[Title/Abstract]) OR taxol[Title/Abstract]) OR taycovit[Title/Abstract])) OR (((((((((((Paclitaxel[Title/Abstract]) OR Anzatax[Title/Abstract]) OR Taxol[Title/Abstract]) OR Paxene[Title/Abstract]) OR Praxel[Title/Abstract]) OR Onxol[Title/Abstract]) OR abraxane[Title/Abstract]) OR asotax[Title/Abstract]) OR biotax[Title/Abstract]) OR britaxol[Title/Abstract]) OR coroxane[Title/Abstract]) OR formoxol[Title/Abstract]) OR genexol[Title/Abstract]) OR hunxol[Title/Abstract]) OR ifaxol[Title/Abstract]) OR infinnium[Title/Abstract]) OR intaxel[Title/Abstract])) OR "Paclitaxel"[Mesh])) AND (((second line[Title/Abstract]) OR second-line[Title/Abstract])) OR previously treated[Title/Abstract]	28
#42	Search (((second line[Title/Abstract]) OR second-line[Title/Abstract])) OR previously treated[Title/Abstract]	24517
#41	Search (second line[Title/Abstract]) OR second-line[Title/Abstract]	13301
#40	Search previously treated[Title/Abstract]	11737
#37	Search (((((((((((((((guideline*[Title/Abstract]) OR (Guidance*[Title/Abstract]) OR (recommendation*[Title/Abstract]) OR (standard*[Title/Abstract]) OR (consensus*[Title/Abstract])) OR (((("Health Planning Guidelines"[Mesh]) OR ("Guidelines as Topic"[Mesh]) OR "Guideline"[Publication Type] OR "standards"[Subheading])) OR "Consensus Development Conferences as Topic"[Mesh]) OR "Consensus Development Conference"[Publication Type])) OR (((("Evidence-Based Medicine"[Mesh]) OR (Evidence-Based[Title/Abstract]) OR (Evidence Based[Title/Abstract]) OR (EvidenceBased[Title/Abstract])) OR (((((((study*[Title/Abstract]) OR (trial*[Title/Abstract]) OR (trail*[Title/Abstract]) OR (experiment*[Title/Abstract])) AND (((control[Title/Abstract]) OR (random*[Title/Abstract]) OR (blind*[Title/Abstract]) OR (mask*[Title/Abstract])) OR ("Randomized Controlled Trial"[Publication Type] OR "Randomized Controlled Trials as Topic"[Mesh]) OR "Controlled Clinical Trial"[Publication Type])) OR (((("Meta-Analysis"[Publication Type] OR "Meta-Analysis as Topic"[Mesh]) OR (Meta-Analysis[Title/Abstract]) OR (Meta Analysis[Title/Abstract]) OR (MetaAnalysis[Title/Abstract])) OR (((systematic*[Title/Abstract]) AND (review*[Title/Abstract])) OR ("Review"[Publication Type])) AND (((((((("Neoplasms"[Mesh]) OR ((cancer*[Title/Abstract]) OR tumor*[Title/Abstract]) OR neoplasm*[Title/Abstract])) AND (((Stomach*[Title/Abstract]) OR Gastric*[Title/Abstract])) OR "Stomach"[Mesh])) OR "Stomach Neoplasms"[Mesh])) AND (((((((((((medixel[Title/Abstract]) OR mitotax[Title/Abstract]) OR oncogel[Title/Abstract]) OR paxcel[Title/Abstract]) OR padexol[Title/Abstract]) OR parexel[Title/Abstract]) OR paxceed[Title/Abstract]) OR paxus[Title/Abstract]) OR taxocris[Title/Abstract]) OR taxol[Title/Abstract]) OR taycovit[Title/Abstract])) OR (((((((((((Paclitaxel[Title/Abstract]) OR Anzatax[Title/Abstract]) OR Taxol[Title/Abstract]) OR Paxene[Title/Abstract]) OR Praxel[Title/Abstract]) OR Onxol[Title/Abstract]) OR abraxane[Title/Abstract]) OR asotax[Title/Abstract]) OR biotax[Title/Abstract]) OR britaxol[Title/Abstract]) OR coroxane[Title/Abstract]) OR formoxol[Title/Abstract]) OR genexol[Title/Abstract]) OR hunxol[Title/Abstract]) OR ifaxol[Title/Abstract]) OR infinnium[Title/Abstract]) OR intaxel[Title/Abstract])) OR "Paclitaxel"[Mesh]))	244
#36	Search (((((((((((((((guideline*[Title/Abstract]) OR (Guidance*[Title/Abstract]) OR (recommendation*[Title/Abstract]) OR (standard*[Title/Abstract]) OR (consensus*[Title/Abstract])) OR (((("Health Planning Guidelines"[Mesh]) OR ("Guidelines as Topic"[Mesh]) OR "Guideline"[Publication Type] OR "standards"[Subheading])) OR "Consensus Development Conferences as Topic"[Mesh]) OR "Consensus Development Conference"[Publication Type])) OR (((("Evidence-Based Medicine"[Mesh]) OR (Evidence-Based[Title/Abstract]) OR (Evidence Based[Title/Abstract]) OR (EvidenceBased[Title/Abstract])) OR (((((((study*[Title/Abstract]) OR (trial*[Title/Abstract]) OR (trail*[Title/Abstract]) OR (experiment*[Title/Abstract])) AND (((control[Title/Abstract]) OR (random*[Title/Abstract]) OR (blind*[Title/Abstract]) OR (mask*[Title/Abstract])) OR ("Randomized Controlled Trial"[Publication Type] OR "Randomized Controlled Trials as Topic"[Mesh]) OR "Controlled Clinical Trial"[Publication Type])) OR (((("Meta-Analysis"[Publication Type] OR "Meta-Analysis as Topic"[Mesh]) OR (Meta-Analysis[Title/Abstract]) OR (Meta Analysis[Title/Abstract]) OR (MetaAnalysis[Title/Abstract])) OR (((systematic*[Title/Abstract]) AND (review*[Title/Abstract])) OR ("Review"[Publication Type]))	4880568

	Searches	Results
#35	Search (((((((("Neoplasms"[Mesh]) OR (((cancer*[Title/Abstract] OR tumor*[Title/Abstract]) OR neoplasm*[Title/Abstract]))) AND (((Stomach*[Title/Abstract] OR Gastric*[Title/Abstract])) OR "Stomach"[Mesh])))) OR "Stomach Neoplasms"[Mesh])) AND (((((((((((medixel[Title/Abstract] OR mitotax[Title/Abstract] OR oncogel[Title/Abstract] OR pacxel[Title/Abstract] OR padexol[Title/Abstract] OR parexel[Title/Abstract] OR paxceed[Title/Abstract] OR paxus[Title/Abstract] OR taxocris[Title/Abstract] OR taxol[Title/Abstract] OR taycovit[Title/Abstract])) OR (((((((((((Paclitaxel[Title/Abstract] OR Anzatax[Title/Abstract]) OR Taxol[Title/Abstract] OR Paxene[Title/Abstract] OR Praxel[Title/Abstract] OR Onxol[Title/Abstract] OR abraxane[Title/Abstract] OR asotax[Title/Abstract] OR biotax[Title/Abstract] OR britaxol[Title/Abstract] OR coroxane[Title/Abstract] OR formoxol[Title/Abstract] OR genexol[Title/Abstract] OR hunxol[Title/Abstract] OR ifaxol[Title/Abstract] OR infinnium[Title/Abstract] OR intaxel[Title/Abstract])) OR "Paclitaxel"[Mesh]))))	975
#34	Search (((("Neoplasms"[Mesh]) OR (((cancer*[Title/Abstract] OR tumor*[Title/Abstract] OR neoplasm*[Title/Abstract]))) AND (((Stomach*[Title/Abstract] OR Gastric*[Title/Abstract])) OR "Stomach"[Mesh])))) OR "Stomach Neoplasms"[Mesh]	114196
#33	Search (((("Neoplasms"[Mesh]) OR (((cancer*[Title/Abstract] OR tumor*[Title/Abstract] OR neoplasm*[Title/Abstract]))) AND (((Stomach*[Title/Abstract] OR Gastric*[Title/Abstract])) OR "Stomach"[Mesh]))	103077
#32	Search ("Neoplasms"[Mesh]) OR (((cancer*[Title/Abstract] OR tumor*[Title/Abstract] OR neoplasm*[Title/Abstract])	3103815
#31	Search ((cancer*[Title/Abstract] OR tumor*[Title/Abstract] OR neoplasm*[Title/Abstract]	1878545
#30	Search "Neoplasms"[Mesh]	2627386
#27	Search (((Stomach*[Title/Abstract] OR Gastric*[Title/Abstract])) OR "Stomach"[Mesh]	289957
#26	Search (Stomach*[Title/Abstract] OR Gastric*[Title/Abstract]	253828
#25	Search "Stomach"[Mesh]	109161
#22	Search "Stomach Neoplasms"[Mesh]	75273
#19	Search (((((((((((medixel[Title/Abstract] OR mitotax[Title/Abstract] OR oncogel[Title/Abstract] OR pacxel[Title/Abstract] OR padexol[Title/Abstract] OR parexel[Title/Abstract] OR paxceed[Title/Abstract] OR paxus[Title/Abstract] OR taxocris[Title/Abstract] OR taxol[Title/Abstract] OR taycovit[Title/Abstract])) OR (((((((((((Paclitaxel[Title/Abstract] OR Anzatax[Title/Abstract] OR Taxol[Title/Abstract] OR Paxene[Title/Abstract] OR Praxel[Title/Abstract] OR Onxol[Title/Abstract] OR abraxane[Title/Abstract] OR asotax[Title/Abstract] OR biotax[Title/Abstract] OR britaxol[Title/Abstract] OR coroxane[Title/Abstract] OR formoxol[Title/Abstract] OR genexol[Title/Abstract] OR hunxol[Title/Abstract] OR ifaxol[Title/Abstract] OR infinnium[Title/Abstract] OR intaxel[Title/Abstract])) OR "Paclitaxel"[Mesh]))))	27840
#18	Search (((((((medixel[Title/Abstract] OR mitotax[Title/Abstract] OR oncogel[Title/Abstract] OR pacxel[Title/Abstract] OR padexol[Title/Abstract] OR parexel[Title/Abstract] OR paxceed[Title/Abstract] OR paxus[Title/Abstract] OR taxocris[Title/Abstract] OR taxol[Title/Abstract] OR taycovit[Title/Abstract]	6426
#17	Search (((((((((((Paclitaxel[Title/Abstract] OR Anzatax[Title/Abstract] OR Taxol[Title/Abstract] OR Paxene[Title/Abstract] OR Praxel[Title/Abstract] OR Onxol[Title/Abstract] OR abraxane[Title/Abstract] OR asotax[Title/Abstract] OR biotax[Title/Abstract] OR britaxol[Title/Abstract] OR coroxane[Title/Abstract] OR formoxol[Title/Abstract] OR genexol[Title/Abstract] OR hunxol[Title/Abstract] OR ifaxol[Title/Abstract] OR infinnium[Title/Abstract] OR intaxel[Title/Abstract]	23612
#16	Search "Paclitaxel"[Mesh]	19665

## Załącznik 1. Strategia EmBase\_21.01.2015

	Searches	Results
1	exp paclitaxel/	69777
2	paclitaxel.ti,ab,kw.	28433
3	Anzatax.ti,ab,kw.	7
4	Taxol.ti,ab,kw.	7644
5	Paxene.ti,ab,kw.	5
6	Praxel.ti,ab,kw.	0
7	Onxol.ti,ab,kw.	1
8	abraxane.ti,ab,kw.	235
9	asotax.ti,ab,kw.	0
10	biotax.ti,ab,kw.	0
11	britaxol.ti,ab,kw.	0
12	coroxane.ti,ab,kw.	0
13	formoxol.ti,ab,kw.	0
14	genexol.ti,ab,kw.	39
15	hunxol.ti,ab,kw.	0
16	ifaxol.ti,ab,kw.	0
17	infinium.ti,ab,kw.	9
18	intaxel.ti,ab,kw.	4

	Searches	Results
19	medixel.ti,ab,kw.	0
20	mitotax.ti,ab,kw.	2
21	oncogel.ti,ab,kw.	22
22	pacxel.ti,ab,kw.	0
23	padexol.ti,ab,kw.	0
24	parexel.ti,ab,kw.	21
25	paxceed.ti,ab,kw.	1
26	paxus.ti,ab,kw.	4
27	taxocris.ti,ab,kw.	0
28	taxol.ti,ab,kw.	7644
29	taycovit.ti,ab,kw.	0
30	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8 or 9 or 10 or 11 or 12 or 13 or 14 or 15 or 16 or 17 or 18 or 19 or 20 or 21 or 22 or 23 or 24 or 25 or 26 or 27 or 28 or 29	72842
31	exp stomach tumor/	83299
32	exp stomach/	73493
33	"Stomach*".ti,ab,kw.	80462
34	"Gastric*".ti,ab,kw.	186134
35	32 or 33 or 34	245368
36	exp neoplasm/	2652192
37	"cancer*".ti,ab,kw.	1380753
38	"tumor*".ti,ab,kw.	1096595
39	"neoplasm*".ti,ab,kw.	162028
40	37 or 38 or 39	2063916
41	35 and 40	85863
42	31 or 41	110203
43	30 and 42	2901
44	previously treated.ti,ab,kw.	15297
45	second line.ti,ab,kw.	20099
46	44 or 45	34590
47	43 and 46	253
48	exp "systematic review"/	83452
49	(systematic* and review*).ti,ab,kw.	104487
50	48 or 49	138063
51	exp meta analysis/	86022
52	(metaanalysis or meta-analysis or meta analysis).ti,ab,kw.	78925
53	51 or 52	114933
54	exp randomized controlled trial/ or exp controlled clinical trial/	476648
55	(random* or mask* or blind* or control*).ti,ab,kw.	3525560
56	(trial or study or experiment).ti,ab,kw.	5984714
57	55 and 56	1855674
58	54 or 57	2047404
59	exp evidence based medicine/ or exp consensus development/ or exp diagnostic test accuracy study/ or exp outcomes research/	686658
60	(consensus and development).ti,ab,kw.	16268
61	(outcomes and research).ti,ab,kw.	87694
62	(evidence and based and medicine).ti,ab,kw.	26802
63	59 or 60 or 61 or 62	779438
64	exp practice guideline/ or exp consensus development/ or exp good clinical practice/	325190
65	"consensus*".ti,ab,kw.	127432
66	"standard*".ti,ab,kw.	1016926
67	"recommendation*".ti,ab,kw.	190731
68	"Guidance*".ti,ab,kw.	84697

	Searches	Results
69	"guideline*".ti,ab,kw.	284019
70	65 or 66 or 67 or 68 or 69	1541749
71	63 or 64 or 70	2306452
72	50 or 53 or 58 or 71	3771802
73	47 and 72	94

**Załącznik 1. Strategia Cochrane\_21.01.2015**

ID	Search	Hits
#1	MeSH descriptor: [Paclitaxel] explode all trees	1519
#2	paclitaxel:ti,ab,kw or Taxol:ti,ab,kw or abraxane:ti,ab,kw or genexol:ti,ab,kw or oncogel:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	3572
#3	parexel:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	1
#4	#1 or #2 or #3	3573
#5	MeSH descriptor: [Stomach Neoplasms] explode all trees	1706
#6	MeSH descriptor: [Stomach] explode all trees	2856
#7	Stomach*:ti,ab,kw or Gastric*:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	17503
#8	#6 or #7	17804
#9	MeSH descriptor: [Neoplasms] explode all trees	52842
#10	cancer*:ti,ab,kw or tumor*:ti,ab,kw or neoplasm*:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	87260
#11	#9 or #10	93619
#12	#8 and #11	3791
#13	#12 or #5	3791
#14	#13 and #4	66