

**Nab-paklitaxel (Abraxane®)  
w leczeniu  
zaawansowanego raka trzustki**

**Analiza kliniczna**

Dorota Marszałek, Witold Wrona, Maciej Niewada



Warszawa  
czerwiec 2015



**Autorzy raportu:**

[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]

**Wkład pracy:**

- [REDACTED]: wyszukiwanie i krytyczna ocena badań, ekstrakcja danych, weryfikacja poprawności danych, synteza jakościowa i ilościowa, formułowanie wniosków;
- [REDACTED]: opracowanie założeń analitycznych, wyszukiwanie i krytyczna ocena badań, ekstrakcja danych, weryfikacja poprawności danych, kontrola syntezy jakościowej i ilościowej, formułowanie wniosków;
- [REDACTED]: opracowanie założeń analitycznych, formułowanie wniosków.

**Adres do korespondencji:**

[REDACTED]  
[REDACTED]

HealthQuest Spółka z ograniczoną odpowiedzialnością Sp. k.  
ul. Mickiewicza 63, 01-625 Warszawa  
tel./fax +48 22 468 05 34, kontakt@healthquest.pl

**Konflikt interesów:**

Opracowanie wykonane na zlecenie i finansowane przez Celgene Sp. z o.o.

**Zleceniodawca analizy:**

[REDACTED]  
[REDACTED]

Celgene Sp. z o.o.  
ul. Królowej Marysieńki 74  
02-954 Warszawa  
tel.: (22) 550 37 00

**Cytowanie:**

[REDACTED]. Nab-paklitaxel (Abraxane®) w leczeniu zaawansowanego raka trzustki. Analiza kliniczna. Warszawa, czerwiec 2015.



## Spis treści

<b>Streszczenie</b> .....	<b>8</b>
<b>Słowa kluczowe</b> .....	<b>13</b>
<b>Skróty i akronimy</b> .....	<b>14</b>
<b>1 Cel analizy klinicznej</b> .....	<b>16</b>
<b>2 Analiza problemu decyzyjnego</b> .....	<b>17</b>
2.1 Uzasadnienie zakresu analizy .....	17
2.2 Kontekst kliniczny wg schematu PICO .....	17
2.3 Opis problemu zdrowotnego – dane epidemiologiczne .....	18
2.4 Nab-paklitaksel i technologie opcjonalne – aktualny status finansowania .....	18
<b>3 Metody wykonania analizy klinicznej</b> .....	<b>22</b>
3.1 Kryteria włączenia .....	22
3.2 Kryteria wykluczenia .....	23
3.3 Źródła danych .....	23
3.4 Strategia wyszukiwania badań .....	24
3.5 Selekcja informacji .....	26
3.6 Ocena wiarygodności badań klinicznych .....	27
3.7 Strategia ekstrakcji danych .....	27
3.8 Analiza statystyczna .....	28
<b>4 Wyniki przeglądu systematycznego</b> .....	<b>29</b>
4.1 Wyniki wyszukiwania badań wtórnych .....	29
4.2 Wyniki wyszukiwania badań pierwotnych .....	33
4.2.1 Metodyka badań randomizowanych .....	35
4.2.2 Ocena jakości badań pierwotnych .....	37
4.2.3 Zestawienie kryteriów włączenia i wykluczenia w badaniach pierwotnych .....	37
4.2.4 Zestawienie punktów końcowych .....	38
4.2.5 Charakterystyka populacji .....	39
4.2.6 Pacjenci, którzy nie ukończyli badania .....	43
<b>5 Randomizowane badanie kliniczne</b> .....	<b>49</b>
5.1 Ocena skuteczności .....	49

---

5.1.1	Przeżycie całkowite.....	54
5.1.1.1	Przedłużona obserwacja.....	54
5.1.2	Odsetki chorych przeżywających dany okres czasu.....	55
5.1.2.1	Przedłużona obserwacja.....	57
5.1.3	Przeżycie wolne od progresji choroby.....	60
5.1.4	Odsetki chorych bez progresji choroby.....	62
5.1.5	Obiektywna odpowiedź na leczenie.....	63
5.1.6	Odpowiedź na leczenie.....	64
5.1.7	Choroba kontrolowana.....	67
5.1.8	Czas do utraty kontroli choroby.....	68
5.1.9	Redukcja poziomu CA19-9.....	68
5.1.10	Ocena skuteczności w subpopulacjach chorych.....	70
5.1.10.1	Przeżycie całkowite.....	70
5.1.10.2	Przeżycie wolne od progresji choroby.....	74
5.2	Ocena bezpieczeństwa.....	77
5.2.1	Zdarzenia niepożądane łącznie.....	81
5.2.2	Poszczególne zdarzenia niepożądane i stosowanie czynników wzrostu.....	82
5.2.2.1	Przedłużona obserwacja.....	84
5.2.3	Zdarzenia niepożądane stopnia $\geq 3$ .....	87
5.2.3.1	Przedłużona obserwacja.....	92
5.3	Doniesienia konferencyjne.....	94
5.4	Dodatkowe dowody naukowe.....	99
<b>6</b>	<b>Pozostałe dowody naukowe.....</b>	<b>102</b>
6.1	Hoff 2011.....	106
6.2	Zhang 2013.....	108
<b>7</b>	<b>Ograniczenia.....</b>	<b>111</b>
<b>8</b>	<b>Dyskusja.....</b>	<b>112</b>
<b>9</b>	<b>Wyniki końcowe.....</b>	<b>116</b>
<b>10</b>	<b>Wnioski.....</b>	<b>122</b>
<b>11</b>	<b>Aneks.....</b>	<b>123</b>
11.1	Arkusz oceny badania wg Jadad.....	123

---

11.2	Spis badań włączonych do przeglądu.....	124
11.3	Spis badań wykluczonych z przeglądu.....	128
11.4	Kryteria RECIST .....	128
11.5	Skala sprawności wg Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG).....	129
11.6	Skala Karnofsky’ego .....	130
11.7	Krytyczna ocena badań .....	130
11.8	Zgodność z minimalnymi wymaganiami MZ2.....	135
	<b>Spis tabel.....</b>	<b>137</b>
	<b>Spis ilustracji.....</b>	<b>139</b>
	<b>Piśmiennictwo .....</b>	<b>141</b>

---

## Streszczenie

### Cel analizy

Celem analizy jest ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania nab-paklitakselu (Abraxane®, Celgene) w skojarzeniu z gemcytabiną w leczeniu pierwszego rzutu przerzutowego gruczolakoraka trzustki u dorosłych w porównaniu z gemcytabiną w monoterapii.

Ze względu na częściowy brak refundacji chemioterapii skojarzonej zawierającej gemcytabinę (brak refundacji kapecytabiny i erlotynibu w analizowanym wskazaniu) i ograniczone stosowanie takich schematów terapeutycznych ( [REDACTED] wg eksperta klinicznego [REDACTED] ), można przyjąć że potencjalne inne komparatory nie będą stanowić alternatywy dla nab-paklitakselu. Oceniana interwencja nie będzie zastępować leczenia skojarzonego zawierającego gemcytabinę, a więc nie stanowi ono komparatora dla nab-paklitakselu. Biorąc pod uwagę wytyczne i rekomendacje oraz ze względu na znacznie większą częstość stosowania gemcytabiny w monoterapii niż pozostałych schematów leczenia w warunkach polskich, jako podstawowy komparator dla nab-paklitakselu przyjęto monoterapię gemcytabiną.

Szczegółowe uzasadnienie wyboru komparatorów przedstawiono w analizie problemu decyzyjnego ( [REDACTED] *Nab-paklitaxel (Abraxane®) w leczeniu zaawansowanego raka trzustki. Analiza problemu decyzyjnego. Warszawa, czerwiec 2015*).

### Metody

Analizę przygotowano na podstawie wytycznych dotyczących przeprowadzania klinicznej oceny technologii medycznych według Agencji Oceny Technologii Medycznych oraz z uwzględnieniem minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach refundacyjnych.

Przeprowadzono przegląd systematyczny piśmiennictwa w systemach baz danych: MEDLINE, EMBASE, *the Cochrane Library*, *Centre for Reviews and Dissemination* oraz na stronach agencji odpowiedzialnych za rejestrację leków. Pod kątem doniesień konferencyjnych dotyczących badań randomizowanych przeszukano abstrakty z następujących konferencji: *Beaujon Conference*, *European Cancer Congress*, *World Congress on Gastrointestinal Cancer*, *American Society of Clinical Oncology Gastrointestinal Cancer Symposium* oraz *American Society of Clinical Oncology Annual Meeting*. Korzystano z referencji odnalezionych doniesień. Poszukiwano badań spełniających zdefiniowane kryteria. Jakość badań pierwotnych oceniano za pomocą skali Jadad. Przegląd systematyczny piśmiennictwa wykonano z datą odcięcia 10.06.2015 r.

W niniejszej analizie skuteczność i bezpieczeństwo nab-paklitakselu oceniano na podstawie randomizowanych badań klinicznych. Dodatkowo, w celu uwzględnienia pełnego efektu terapeutycznego, dla nab-paklitakselu włączono także badania obserwacyjne z grupą kontrolną (badania kohortowe oraz kliniczno-kontrolne), badania opisowe (serie przypadków, badania grupy pacjentów; poziom IVA-C klasyfikacji doniesień naukowych wg Agencji Oceny Technologii Medycznych) oraz abstrakty konferencyjne dotyczące badań randomizowanych. Badania opisowe kwalifikowano do przeglądu jakościowego, ale nie włączano do metaanalizy ze względu na brak grupy kontrolnej.



## Wyniki przeglądu badań pierwotnych

Do dnia 10 czerwca 2015 r. zidentyfikowano 1 randomizowane badanie kliniczne oceniające skuteczność i bezpieczeństwo stosowania nab-paklitakselu (Abraxane®, Celgene) w skojarzeniu z gemcytabiną w leczeniu pierwszego rzutu przerzutowego gruczolaka trzustki u dorosłych w porównaniu z gemcytabiną w monoterapii (4 publikacje pełnotekstowe oraz 18 abstraktów konferencyjnych). Dodatkowo, w celu uwzględnienia pełnego efektu terapeutycznego, do analizy włączono także 2 badania z niższego poziomu wiarygodności (2 badania opisowe).

Ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania nab-paklitakselu w skojarzeniu z gemcytabiną w leczeniu pierwszego rzutu przerzutowego gruczolaka trzustki u dorosłych w porównaniu z gemcytabiną w monoterapii na podstawie badania MPACT wykazała:

- **dla analizy skuteczności:**

- mediana przeżycia całkowitego wynosiła 8,5 miesiąca [95%CI: 7,89; 9,53] w grupie nab-paklitakselu w skojarzeniu z gemcytabiną i 6,7 miesiąca [95%CI: 6,01; 7,23] w grupie gemcytabiny:
  - w grupie nab-paklitakselu w skojarzeniu z gemcytabiną u chorych obserwowano istotnie statycznie mniejsze ryzyko zgonu niż w grupie gemcytabiny w monoterapii (HR=0,72 [95%CI: 0,62; 0,83], p<0,001);
- przedłużona obserwacja badania (do 09.05.2013 r.) wykazała, że mediana przeżycia całkowitego wynosiła 8,7 miesiąca [95%CI: 7,89; 9,69] w grupie nab-paklitakselu w skojarzeniu z gemcytabiną i 6,6 miesiąca [95%CI: 6,01; 7,20] w grupie gemcytabiny.
  - w grupie nab-paklitakselu w skojarzeniu z gemcytabiną u chorych obserwowano istotnie statycznie mniejsze ryzyko zgonu niż w grupie gemcytabiny w monoterapii (HR=0,72 [95%CI: 0,62; 0,83], p<0,001);
- odsetki chorych przeżywających odpowiednio 12 i 24 miesiące były istotnie statycznie większe w grupie chorych leczonych nab-paklitakselem w skojarzeniu z gemcytabiną niż w grupie chorych leczonych gemcytabiną w monoterapii (odpowiednio: RR=1,59 [95%CI: 1,27; 1,97], p<0,0001; RD=0,13 [95%CI: 0,07; 0,19], p<0,0001; NNT<sub>12 mies.</sub>=8 [95%CI: 6; 15]; oraz RR=2,29 [95%CI: 1,32; 3,98], p=0,003; RD=0,05 [95%CI: 0,02; 0,08], p=0,002; NNT<sub>24 mies.</sub>=20 [95%CI: 12; 55]);
- przedłużona obserwacja badania (do 09.05.2013 r.) wykazała, że odsetki chorych przeżywających 36, 40 i 42 miesiące były istotnie statycznie większe w grupie chorych leczonych nab-paklitakselem w skojarzeniu z gemcytabiną niż w grupie chorych leczonych gemcytabiną w monoterapii (odpowiednio: RR=34,92 [95%CI: 2,11; 578,82], p=0,01; RD=0,04 [95%CI: 0,02; 0,06], p<0,0001; NNT<sub>36 mies.</sub>=26 [95%CI: 18; 49]; RR=26,94 [95%CI: 1,61; 451,71], p=0,02; RD=0,03 [95%CI: 0,01; 0,05], p=0,0004; NNT<sub>40 mies.</sub>=34 [95%CI: 22; 75] oraz RR=26,94 [95%CI: 1,61; 451,71], p=0,02; RD=0,03 [95%CI: 0,01; 0,05], p=0,0004; NNT<sub>42 mies.</sub>=34 [95%CI: 22; 75]);
- mediana przeżycia wolnego od progresji choroby według oceny niezależnej wynosiła 5,5 miesiąca [95%CI: 4,5; 5,9] w grupie nab-paklitakselu w skojarzeniu z gemcytabiną i 3,7 miesiąca [95%CI: 3,6; 4,0] w grupie gemcytabiny;

- w grupie nab-paklitakselu w skojarzeniu z gemcytabiną ryzyko progresji lub zgonu było o 31% niższe niż w grupie gemcytabiny w monoterapii (ocena niezależna: HR=0,69 [95%CI: 0,58; 0,82, p<0,001];
- mediana przeżycia wolnego od progresji choroby według oceny badacza wynosiła 5,3 miesiąca [95%CI: 4,4; 5,5] w grupie nab-paklitakselu w skojarzeniu z gemcytabiną i 3,5 miesiąca [95%CI: 3,2; 3,6] w grupie gemcytabiny:
  - w grupie nab-paklitakselu w skojarzeniu z gemcytabiną ryzyko progresji lub zgonu było o 39% niższe niż w grupie gemcytabiny w monoterapii (ocena badacza: HR=0,61 [95%CI: 0,52; 0,71, p<0,001];
- odsetki chorych bez progresji choroby (chorzy, u których nie wystąpił zgon ani progresja choroby) po 6 i 12 miesiącach były istotnie statystycznie większe w grupie chorych leczonych nab-paklitakselem w skojarzeniu z gemcytabiną niż w grupie chorych leczonych gemcytabiną w monoterapii (odpowiednio: RR=1,76 [95%CI: 1,44; 2,13], p<0,00001; RD=0,19 [95%CI: 0,13; 0,25], p<0,00001; NNT<sub>6 mies.</sub>=6 [95%CI: 4; 8] oraz RR=1,77 [95%CI: 1,22; 2,55], p=0,003; RD=0,07 [95%CI: 0,03; 0,11], p=0,002; NNT<sub>12 mies.</sub>=15 [95%CI: 9; 40]);
- obiektywna odpowiedź na leczenie (odpowiedź całkowita lub częściowa) występowała istotnie statystycznie częściej w grupie chorych leczonych nab-paklitakselem w skojarzeniu z gemcytabiną niż w grupie chorych leczonych gemcytabiną w monoterapii (ocena niezależna: RR=3,19 [95%CI: 2,18; 4,66], p<0,00001; RD=0,16 [95%CI: 0,11; 0,20], p<0,00001; NNT<sub>36 mies.</sub>=7 [95%CI: 5; 10]; ocena badacza RR=3,81 [95%CI: 2,66; 5,46], p<0,00001; RD=0,22 [95%CI: 0,17; 0,27], p<0,00001; NNT<sub>36 mies.</sub>=5 [95%CI: 4; 7]);
- w grupie chorych leczonych nab-paklitakselem w skojarzeniu z gemcytabiną istotnie statystycznie częściej niż w grupie chorych leczonych gemcytabiną w monoterapii występowała częściowa odpowiedź na leczenie (ocena niezależna, RR=3,15 [95%CI: 2,15; 4,62], p<0,00001; RD=0,16 [95%CI: 0,11; 0,20], p<0,00001; NNT<sub>36 mies.</sub>=7 [95%CI: 5; 10]);
- częstości występowania całkowitej odpowiedzi na leczenie oraz choroby stabilnej były zbliżone w grupach nab-paklitakselu i gemcytabiny (ocena niezależna, odpowiednio: RR=2,99 [95%CI: 0,12; 73,27], p=ns; RD=0,002 [95%CI: -0,004; 0,01], p=ns; NNT<sub>36 mies.</sub>=na oraz RR=0,96 [95%CI: 0,78; 1,20], p=ns; RD=-0,01 [95%CI: -0,07; 0,05], p=ns; NNT<sub>36 mies.</sub>=na).
- **dla analizy bezpieczeństwa:**
  - ciężkie zdarzenia niepożądane występowały istotnie statystycznie częściej w grupie chorych leczonych nab-paklitakselem w skojarzeniu z gemcytabiną niż w grupie gemcytabiny w monoterapii (RR=1,16 [95%CI: 1,005; 1,35], p=0,04; RD=0,07 [95%CI: 0,003; 0,14], p=0,04; NNH<sub>36 mies.</sub>=14 [95%CI: 7; 352]);
  - częstości występowania zdarzeń niepożądanych prowadzących do zgonu były porównywalne w grupach nab-paklitakselu w skojarzeniu z gemcytabiną i gemcytabiny w monoterapii (RR=0,95 [95%CI: 0,50; 1,81], p=ns; RD=-0,002 [95%CI: -0,03; 0,03], p=ns; NNH<sub>36 mies.</sub>=na);
  - w grupie gemcytabiny w monoterapii chorzy istotnie statystycznie częściej przerywali leczenie z powodu progresji choroby niż w grupie nab-paklitakselu

- w skojarzeniu z gemcytabiną [RR=0,77 [95%CI: 0,67; 0,87],  $p < 0,0001$ ; RD=-0,14 [95%CI: -0,21; -0,07],  $p < 0,0001$ ; NNH<sub>36 mies.</sub>=na);
- o w grupie nab-paklitakselu toksyczność powodująca przerwanie leczenia (brak szczegółowej definicji) występowała istotnie statystycznie częściej niż w grupie gemcytabiny [RR=2,85 [95%CI: 1,91; 4,24],  $p < 0,00001$ ; RD=0,13 [95%CI: 0,09; 0,18],  $p < 0,00001$ ; NNH<sub>36 mies.</sub>=7 [95%CI: 5; 11]].
  - o przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych występowało ze zbliżoną częstością w grupach nab-paklitakselu i gemcytabiny [RR=0,92 [95%CI: 0,61; 1,37],  $p = ns$ ; RD=-0,01 [95%CI: -0,05; 0,03],  $p = ns$ ; NNH<sub>36 mies.</sub>=na);
  - o zapalenie płuc i posocznica występowały istotnie statystycznie częściej w grupie chorych leczonych nab-paklitaksem w skojarzeniu z gemcytabiną niż w grupie gemcytabiny w monoterapii (odpowiednio: RR=4,06 [95%CI: 1,38; 11,96],  $p = 0,01$ ; RD=0,03 [95%CI: 0,01; 0,05],  $p = 0,005$ ; NNH<sub>36 mies.</sub>=32 [95%CI: 19; 107] i RR=2,51 [95%CI: 1,12; 5,59],  $p = 0,02$ ; RD=0,03 [95%CI: 0,01; 0,05],  $p = 0,02$ ; NNH<sub>36 mies.</sub>=33 [95%CI: 18; 195]);
  - o częstości występowania gorączki neutropenicznej były zbliżone w porównywanych grupach [RR=2,23 [95%CI: 0,86; 5,74],  $p = 0,10$ ; RD=0,02 [95%CI: -0,003; 0,04],  $p = 0,08$ ; NNH<sub>36 mies.</sub>=na);
  - o spośród zdarzeń niepożądanych stopnia  $\geq 3$  w grupie chorych leczonych nab-paklitaksem w skojarzeniu z gemcytabiną istotnie statystycznie częściej niż w grupie gemcytabiny w monoterapii obserwowano występowanie neutropenii (RR=1,42 [95%CI: 1,16; 1,75],  $p = 0,0009$ ; RD=0,11 [95%CI: 0,05; 0,18],  $p = 0,0006$ ; NNH<sub>36 mies.</sub>=8 [95%CI: 5; 20]), leukopenii (RR=1,89 [95%CI: 1,44; 2,47],  $p < 0,00001$ ; RD=0,14 [95%CI: 0,09; 0,20],  $p < 0,00001$ ; NNH<sub>36 mies.</sub>=6 [95%CI: 4; 11]), zmęczenia (RR=2,48 [95%CI: 1,62; 3,78],  $p < 0,0001$ ; RD=0,10 [95%CI: 0,06; 0,14],  $p < 0,00001$ ; NNH<sub>36 mies.</sub>=10 [95%CI: 7; 17]), neuropatii obwodowej (RR=22,28 [95%CI: 7,07; 70,19],  $p < 0,00001$ ; RD=0,16 [95%CI: 0,12; 0,20],  $p < 0,00001$ ; NNH<sub>36 mies.</sub>=6 [95%CI: 5; 8]) oraz biegunki (RR=7,64 [95%CI: 2,32; 25,17],  $p = 0,0008$ ; RD=0,05 [95%CI: 0,03; 0,07],  $p < 0,0001$ ; NNH<sub>36 mies.</sub>=20 [95%CI: 13; 38]);
  - o częstości występowania trombocytopenii stopnia  $\geq 3$  i anemii stopnia  $\geq 3$  były porównywalne w grupach nab-paklitakselu w skojarzeniu z gemcytabiną i gemcytabiny w monoterapii (odpowiednio: RR=1,38 [95%CI: 0,93; 2,07],  $p = ns$ ; RD=0,04 [95%CI: -0,01; 0,08],  $p = ns$ ; NNH<sub>36 mies.</sub>=na oraz RR=1,06 [95%CI: 0,73; 1,52],  $p = ns$ ; RD=0,01 [95%CI: -0,04; 0,05],  $p = ns$ ; NNH<sub>36 mies.</sub>=na);
  - o przedłużona obserwacja badania (do 09.05.2013 r., publikacja Goldstein 2015) potwierdziła wyniki bezpieczeństwa opisane w publikacji pierwotnej (Hoff 2013).

Ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania nab-paklitakselu w skojarzeniu z gemcytabiną w porównaniu z gemcytabiną w monoterapii w predefiniowanych subpopulacjach chorych w badaniu MPACT wykazała, że większa redukcja ryzyka zgonu oraz ryzyka progresji choroby lub zgonu związana ze stosowaniem nab-paklitakselu występuje u chorych z bardziej zaawansowaną chorobą, tj.: chorych z gorszym stanem sprawności (stan sprawności w skali Karnofsky'ego 70-80 vs 90-100), przerzutami nowotworowymi do wątroby (przerzuty obecne vs przerzuty nieobecne), większą liczbą miejsc przerzutów nowotworowych (>3 miejsca przerzutów vs 2-3

miesiąca przerzutów) oraz wyższym poziomem CA19-9 (poziom CA19-9 59 razy powyżej górnej granicy normy vs prawidłowy poziom CA19-9).

W 2 badaniach opisowych wykazano, że leczenie nab-paklitakselem w dawce 125 mg/m<sup>2</sup> w populacji chorych ze Stanów Zjednoczonych oraz w dawce 120 mg/m<sup>2</sup> w populacji chorych z Chin, w skojarzeniu z gemcytabiną charakteryzuje się tolerowanym profilem bezpieczeństwa i znaczną skutecznością przeciwnowotworową.

### **Wnioski**

Skuteczność i bezpieczeństwo nab-paklitakselu w skojarzeniu z gemcytabiną w leczeniu pierwszego rzutu przerzutowego gruczolakoraka trzustki u dorosłych chorych, w porównaniu z gemcytabiną w monoterapii oceniano na podstawie 1 opublikowanego randomizowanego badania klinicznego (4 publikacje pełnotekstowe oraz 18 abstraktów konferencyjnych) oraz 2 badań obserwacyjnych o niższej wiarygodności.

Jakość badania randomizowanego MPACT została uznana za umiarkowaną. Ocena badania wynikała z braku szczegółowego opisu metod randomizacji oraz braku zaślepienia. Opis chorych, którzy nie ukończyli badania uznano za wystarczający. Za podwyższeniem jakości dowodów przemawia liczna populacja chorych (N=861) oraz zaślepiena centralna ocena wyników badań dotyczących odpowiedzi na leczenie i progresji choroby w badaniu.

Leczenie skojarzone nab-paklitakselem i gemcytabiną charakteryzuje się większą skutecznością niż monoterapia gemcytabiną zarówno w kontekście przeżycia całkowitego i przeżycia wolnego od progresji choroby, jak i odpowiedzi na leczenie.

Stosowanie nab-paklitakselu związane jest z istotnie statystycznie częstszym występowaniem ciężkich zdarzeń niepożądanych oraz zdarzeń niepożądanych stopnia  $\geq 3$  takich jak: neutropenia, leukopenia, zmęczenie, neuropatia obwodowa i biegunka. Zdarzenia te zostały uwzględnione w Charakterystyce Produktu Leczniczego.

Dostęp do leczenia nab-paklitakselem umożliwi dostęp do terapii o udowodnionej skuteczności chorym z zaawansowanym rakiem trzustki, który charakteryzuje się złym rokowaniem i niewielkim odsetkiem przeżycia długoterminowego.

Wykazane istotne korzyści dla klinicznie istotnych punktów końcowych, w tym przedłużenie życia, przewyższają ryzyko związane ze stosowaniem terapii, wskazując na nab-paklitaksel stosowany w skojarzeniu z gemcytabiną jako na technologię bardziej skuteczną niż gemcytabina w monoterapii.

## **Słowa kluczowe**

nab-paklitaxel, rak trzustki, analiza kliniczna

---

## Skróty i akronimy

95% CI	95% przedział ufności (ang. <i>95% confidence interval</i> )
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
ASCO	<i>American Society of Clinical Oncology</i>
CA19-9	antygen 19-9 (ang. <i>carbohydrate antigen 19-9</i> )
CI	przedział ufności (ang. <i>confidence interval</i> )
CT	tomografia komputerowa (ang. <i>Computed Tomography</i> )
ECOG	<i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>
FDA	Agencja ds. Leków i Żywności (ang. <i>Food and Drug Administration</i> )
G	gemcytabina
GGN	górna granica normy
HR	hazard względny (ang. <i>hazard ratio</i> )
INAHTA	<i>International Network of Agencies for Health Technology Assessment</i>
ITT	zgodnie z zaplanowanym leczeniem (ang. <i>intention to treat</i> )
n	liczba zdarzeń
N	liczba chorych, u których oceniano dany punkt końcowy
$N_1$	liczba chorych w grupie przyjmujących badaną interwencję
$N_k$	liczba chorych w grupie przyjmujących komparator
na	nie dotyczy (ang. <i>not applicable</i> )
nab-P	nab-paklitaksel (Abraxane <sup>®</sup> , Celgene)
NNH	liczba pacjentów, których należy leczyć w celu uzyskania dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego (ang. <i>number needed to harm</i> )
NNT	liczba pacjentów, których należy leczyć w celu uzyskania dodatkowego korzystnego punktu końcowego (ang. <i>number needed to treat</i> )
ns	brak istotności statystycznej (ang. <i>non-significant</i> )
OS	przeżycie całkowite (ang. <i>overall survival</i> )
PET	pozytonowa tomografia emisyjna (ang. <i>positron emission tomography</i> )
PFS	przeżycie wolne od progresji (ang. <i>progression free survival</i> )
p	poziom istotności statystycznej
Q-TWIST	<i>Quality-adjusted Time Without Symptoms of disease progression or Toxicity of treatment</i>
RD	różnica ryzyka (ang. <i>risk difference</i> )
REL	<i>time in relapse after disease progression</i>
RR	ryzyko względne (ang. <i>relative risk</i> )
TOX	<i>time with grade <math>\geq 3</math> toxicity</i>

TWIST	<i>time before disease progression without grade <math>\geq 3</math> toxicity</i>
ZN	zdarzenia niepożądane

## 1 Cel analizy klinicznej

Celem analizy jest ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania nab-paklitakselu (Abraxane<sup>®</sup>, Celgene) w skojarzeniu z gemcytabiną w leczeniu pierwszego rzutu przerzutowego gruczolakoraka trzustki u dorosłych chorych w porównaniu z gemcytabiną w monoterapii.

Ze względu na częściowy brak refundacji chemioterapii skojarzonej zawierającej gemcytabinę (brak refundacji kapecytabiny i erlotynibu w analizowanym wskazaniu) i ograniczone jej stosowanie ( [REDACTED] wg eksperta klinicznego [REDACTED] [REDACTED] ), można przyjąć, że potencjalne inne komparatory nie będą stanowić alternatywy dla nab-paklitakselu. Oceniana interwencja nie będzie zastępować leczenia skojarzonego zawierającego gemcytabinę, a więc nie stanowi ono komparatora dla nab-paklitakselu. Biorąc pod uwagę wytyczne i rekomendacje oraz ze względu na znacznie większą częstość stosowania gemcytabiny w monoterapii niż pozostałych schematów leczenia w warunkach Polskich, jako podstawowy komparator dla nab-paklitakselu przyjęto monoterapię gemcytabiną.

Szczegółowe uzasadnienie wyboru komparatorów przedstawiono w analizie problemu decyzyjnego ( [REDACTED] *Nab-paklitaxel (Abraxane<sup>®</sup>) w leczeniu zaawansowanego raka trzustki. Analiza problemu decyzyjnego. Warszawa, czerwiec 2015*).



## 2 Analiza problemu decyzyjnego

### 2.1 Uzasadnienie zakresu analizy

Szczegółową analizę problemu decyzyjnego, w tym opis obszarów zdefiniowanych w ramach schematu PICO, przedstawiono w osobnym dokumencie: ██████████

██████████. *Nab-paklitaksel (Abraxane®) w leczeniu zaawansowanego raka trzustki. Analiza problemu decyzyjnego. Warszawa, czerwiec 2015.*

Wybór komparatorów powinien być zgodny z wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) oraz Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań.<sup>1,2</sup> Szczegółowy wybór komparatorów, zgodnie z istniejącą praktyką kliniczną w Polsce przedstawiono w rozdz. 4 *Analizy problemu decyzyjnego*. Wybrany komparator dla nab-paklitakselu stosowanego w skojarzeniu z gemcytabiną stanowi gemcytabina w monoterapii.

### 2.2 Kontekst kliniczny wg schematu PICO

Przyjęty kontekst kliniczny analizy dotyczącej oceny skuteczności i bezpieczeństwa nab-paklitakselu wg schematu PICO (ang. *population, intervention, comparison, outcome*) został przedstawiony w poniższej tabeli.

Tab. 1. Kontekst kliniczny wg schematu PICO.

Kryterium	Charakterystyka
Populacja (P)	dorośli chorzy z przerzutowym gruczolakorakiem trzustki
Interwencja (I)	<ul style="list-style-type: none"><li>nab-paklitaksel (Abraxane®, Celgene) w połączeniu z gemcytabiną</li></ul>
Komparator (C)	<ul style="list-style-type: none"><li>gemcytabina</li></ul>
Efekty zdrowotne (O)	ocena skuteczności: <ul style="list-style-type: none"><li>przeżycie całkowite (ang. <i>overall survival, OS</i>);</li><li>przeżycie wolne od progresji (ang. <i>progression free survival, PFS</i>);</li><li>odsetek chorych z odpowiedzią na leczenie wg RECIST 1.0. (ocena niezależna i ocena badacza);</li><li>odsetek chorych z kontrolowaną chorobą;</li><li>czas od utraty kontroli choroby;</li><li>odsetek chorych z redukcją poziomu CA19-9 o co najmniej 20% i 90%;</li></ul> ocena bezpieczeństwa: <ul style="list-style-type: none"><li>zdarzenia niepożądane łącznie,</li><li>zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia,</li><li>zdarzenia niepożądane prowadzące do zgonu,</li><li>poszczególne zdarzenia niepożądane,</li><li>zdarzenia niepożądane stopnia <math>\geq 3</math>.</li></ul>

## 2.3 Opis problemu zdrowotnego – dane epidemiologiczne

Według wytycznych Polskiej Unii Onkologii z 2013 roku w Polsce nowotwory trzustki stanowią około 3% wszystkich nowotworów. Zajmują 10. i 12. miejsce wśród zachorowań, a 6. i 7. w strukturze umieralności z powodu chorób nowotworowych, odpowiednio u mężczyzn i kobiet. Ryzyko zachorowania jest większe u mężczyzn i rośnie z wiekiem.<sup>3</sup>

Na podstawie Krajowej Bazy Danych Nowotworowych prowadzonej przez Zakład Epidemiologii i Prewencji Nowotworów Centrum Onkologii – Instytut w Warszawie zapadalność na raka trzustki (rozpoznanie C25 wg ICD-10, tj. niezależnie od typu histopatologicznego) w Polsce w 2012 roku wyniosła 3 577 nowych zachorowań, w tym 1 761 nowych zachorowań u kobiet i 1 816 nowych zachorowań u mężczyzn, co stanowi odpowiednio 2,30% i 2,38% spośród wszystkich zachorowań na nowotwory. Surowy współczynnik zachorowalności dla kobiet i mężczyzn wyniósł odpowiednio 8,9 i 9,7, natomiast standaryzowany współczynnik zachorowalności – 4,2 i 6,2.<sup>4</sup>

Zgodnie z danymi Krajowej Bazy Danych Nowotworowych rejestrowana śmiertelność z powodu raka trzustki w Polsce to 4 772 zgony w roku 2012, w tym 2 397 zgonów kobiet i 2 375 zgonów mężczyzn, co stanowi odpowiednio 5,70% i 4,51% spośród wszystkich zgonów z powodu nowotworów. Surowy współczynnik umieralności dla kobiet i mężczyzn wyniósł odpowiednio 12,1 i 12,7, natomiast standaryzowany współczynnik umieralności – 5,2 i 7,9.<sup>4</sup>

Zakładając względnie stabilnie wzrastającą liczbę chorych można założyć, że w 2016 i 2017 zostanie rozpoznanych odpowiednio 3 334 i 3 339 chorych z nowotworem trzustki, przy 4 656 i 4 681 zgonach.

Szczegółowy opis danych epidemiologicznych przedstawiono w osobnym dokumencie: [REDACTED]. *Nab-paklitaksel (Abraxane®) w leczeniu zaawansowanego raka trzustki. Analiza problemu decyzyjnego. Warszawa, czerwiec 2015.*

## 2.4 Nab-paklitaksel i technologie opcjonalne – aktualny status finansowania

Abraxane® nie jest aktualnie refundowany w Polsce.

Ze względu na częściowy brak refundacji chemioterapii skojarzonej zawierającej gemcytabinę (brak refundacji dla kapecytabiny i erlotynibu w analizowanym wskazaniu) i ograniczone jej stosowanie ([REDACTED] wg eksperta klinicznego [REDACTED]), można przyjąć, że potencjalne inne komparatory nie będą stanowić alternatywy dla nab-paklitakselu. Oceniana interwencja nie będzie zastępować leczenia skojarzonego zawierającego gemcytabinę, a więc nie stano-

wi ono komparatora dla nab-paklitakselu. Biorąc pod uwagę wytyczne i rekomendacje oraz ze względu na znacznie większą częstość stosowania gemcytabiny w monoterapii niż pozostałych schematów leczenia w warunkach Polskich, jako podstawowy komparator dla nab-paklitakselu przyjęto monoterapię gemcytabiną.

Gemcytabina jest refundowana w ramach katalogu C – Leki, stosowane w ramach chemioterapii w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń oraz we wskazanym określonym stanem klinicznym, w ramach grupy limitowej 1020.0 Gemcitabinum (poziom refundacji: 100%; kategoria odpłatności dla pacjenta: bezpłatny).<sup>5</sup>

W poniższej tabeli przedstawiono aktualnie finansowane ze środków publicznych preparaty gemcytabiny.

**Tabela 1. Preparaty gemcytabiny w ramach grupy limitowej 1020.0.<sup>5</sup>**

Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Urzędowa cena zbytu, PLN	Cena hurtowa brutto, PLN	Wysokość limitu finansowania, PLN	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy, PLN
Gembin, 0,04 g/ml	1 fiol.a 25 ml	5909990832941	99,36	104,33	104,33	bezpłatne	0
Gembin, 0,04 g/ml	1 fiol.a 5 ml	5909990832958	19,87	20,86	20,86	bezpłatne	0
Gembin, 0,04 g/ml	1 fiol.a 50 ml	5909990832965	198,72	208,66	208,66	bezpłatne	0
Gemcit, 38 mg/ml	1 fiol.a 10 ml	5909990775200	19,44	20,41	20,41	bezpłatne	0
Gemcit, 38 mg/ml	1 fiol.a 50 ml	5909990775224	69,12	72,58	72,58	bezpłatne	0
Gemcit, 38 mg/ml	1 fiol.a 2 g	5909990818143	135	141,75	141,75	bezpłatne	0
Gemcitabine Accord, 200 mg	1 fiol.	5909990765577	18,36	19,28	19,28	bezpłatne	0
Gemcitabine Accord, 1000 mg	1 fiol.	5909990765584	70,2	73,71	73,71	bezpłatne	0
Gemcitabine Accord, 2000 mg	1 fiol.	5909990924868	124,2	130,41	130,41	bezpłatne	0
Gemcitabine Actavis, 40 mg/ml	1 fiol.a 5 ml	5909990932580	19,44	20,41	20,41	bezpłatne	0
Gemcitabine Actavis, 40 mg/ml	1 fiol.a 25 ml	5909990932597	97,2	102,06	102,06	bezpłatne	0
Gemcitabine Actavis, 40 mg/ml	1 fiol.a 50 ml	5909990932603	194,4	204,12	204,12	bezpłatne	0
Gemcitabine Polfa Łódź, 200 mg*	1 fiol.	5909990850297	20,74	21,78	20,87	bezpłatne	0
Gemcitabine Polfa Łódź, 1 g*	1 fiol.	5909990850365	64,1	67,31	67,31	bezpłatne	0
Gemcitabinum Accord, 100 mg/ml	1 fiol.a 2 ml	5909990976072	19,87	20,86	20,86	bezpłatne	0
Gemcitabinum Accord, 100 mg/ml	1 fiol.a 10 ml	5909990976089	99,36	104,33	104,33	bezpłatne	0

Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Urzędowa cena zbytu, PLN	Cena hurtowa brutto, PLN	Wysokość limitu finansowania, PLN	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy, PLN
Gemcitabinum Accord, 100 mg/ml	1 fiol.a 15 ml	5909990976096	140,4	147,42	147,42	bezpłatne	0
Gemcitabinum Accord, 100 mg/ml	1 fiol.a 20 ml	5909990976102	198,72	208,66	208,66	bezpłatne	0
Gemliquid, 200 mg	1 fiol.a 20 ml	5909990770052	37,8	39,69	20,87	bezpłatne	0
Gemliquid, 1000 mg	1 fiol.a 100 ml	5909990770076	189	198,45	104,33	bezpłatne	0
Gemsol, 200 mg	1 fiol.a 5 ml	5909990870998	37,8	39,69	20,87	bezpłatne	0
Gemsol, 1000 mg	1 fiol.a 25 ml	5909990871032	189	198,45	104,33	bezpłatne	0
Gemsol, 2000 mg	1 fiol.a 50 ml	5909990871049	378	396,9	208,66	bezpłatne	0

\* brak refundacji w leczeniu raka trzustki.

### 3 Metody wykonania analizy klinicznej

Poniżej przedstawiono metodykę przeglądu systematycznego dotyczącego badań włączonych do analizy.

#### 3.1 Kryteria włączenia

Populacja (P):

- chorzy z przerzutowym gruczolakorakiem trzustki wcześniej nieleczeni chemioterapią

Interwencja (I):

- nab-paklitaksel (Abraxane®, Celgene) w skojarzeniu z gemcytabiną

Komparatory (C):

- gemcytabina w monoterapii

Punkty końcowe (O):

- zgodnie z tab. 1 w rozdz. 2.2.

Rodzaj badań (S):

- pierwotne kontrolowane badania kliniczne z randomizacją;
- opracowania wtórne: do przeglądu badań wtórnych włączono opracowania z cechami przeglądu systematycznego, tj. sprecyzowanym pytaniem klinicznym, przeszukiwaniem prowadzonym niezależnie przez co najmniej dwóch analityków, w co najmniej dwóch bazach informacji medycznej (MEDLINE, EMBASE lub *the Cochrane Library*), w których oceniano skuteczność i/lub bezpieczeństwo nab-paklitakselu w porównaniu ze zdefiniowanymi komparatorami.

Dodatkowo, w celu uwzględnienia pełnego efektu terapeutycznego, dla nab-paklitakselu włączono także badania obserwacyjne z grupą kontrolną (badania kohortowe oraz kliniczno-kontrolne), badania opisowe (serie przypadków, badania grupy pacjentów; poziom IVA-C klasyfikacji doniesień naukowych wg Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, AOTMiT) oraz abstrakty konferencyjne dotyczące badań randomizowanych włączonych do analizy. Badania opisowe kwalifikowano do przeglądu jakościowego, ale nie włączano do metaanalizy ze względu na brak grupy kontrolnej.

Włączono publikacje w językach: angielskim, polskim, niemieckim i francuskim (na etapie strategii wyszukiwania publikacji w bazach danych nie wprowadzono filtrów ograniczających język publikacji).

## 3.2 Kryteria wykluczenia

Wykluczono doniesienia ze względu na następujące kryteria:

- pogładowy i przeglądowy charakter publikacji,
- badania odnoszące się do mechanizmów choroby lub mechanizmów leczenia,
- opisy przypadków oraz opinie ekspertów,
- brak publikacji pełnotekstowej (do analizy głównej dodatkowo włączono abstrakty konferencyjne przedstawiające wyniki badań randomizowanych).

W strategii wyszukiwania nie wprowadzono ograniczeń dotyczących języka publikacji. Na etapie selekcji abstraktów wykluczono badania w języku innym niż angielski, polski, niemiecki lub francuski.

## 3.3 Źródła danych

Przeszukano następujące systemy baz danych pod kątem pierwotnych badań klinicznych, przeglądów systematycznych i metaanaliz:

- MEDLINE (PubMed) z datą odcięcia 10 czerwca 2015 r.,
- EMBASE (*Biomedical Answers*) z datą odcięcia 10 czerwca 2015 r.,
- *the Cochrane Library* z datą odcięcia 10 czerwca 2015 r.,
- *Centre for Reviews and Dissemination* (CRD) z datą odcięcia 10 czerwca 2015 r.

Dodatkowo przeszukano systemy baz danych pod kątem istniejących, niezależnych raportów oceny technologii medycznej (raportów HTA, ang. *Health Technology Assessment*). Przeszukano bazy badań wtórnych na stronach wybranych agencji oceny technologii medycznych zrzeszonych w INAHTA (*International Network of Agencies for Health Technology Assessment*), w tym:

- NICE (*National Institute for Clinical Excellence*),
- NCCHTA (*National Coordinating Centre for Health Technology Assessment*),
- SBU (*Statens beredning för medicinsk utvärdering*),
- CADTH (*Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health*),
- SMC (*Scottish Medicines Consortium*).

Pod kątem doniesień konferencyjnych dotyczących badań randomizowanych przeszukano abstrakty z następujących konferencji:

- *Beaujon Conference 2014*;
- *European Cancer Congress 2013*;
- *World Congress on Gastrointestinal Cancer 2013*;
- *World Congress on Gastrointestinal Cancer 2012*;
- *ASCO Gastrointestinal Cancer Symposium 2015*;
- *ASCO Gastrointestinal Cancer Symposium 2014*;
- *ASCO Gastrointestinal Cancer Symposium 2013*;

- *ASCO Gastrointestinal Cancer Symposium 2012;*
- *ASCO Gastrointestinal Cancer Symposium 2011;*
- *ASCO Gastrointestinal Cancer Symposium 2010;*
- *ASCO Annual Meeting 2015;*
- *ASCO Annual Meeting 2014;*
- *ASCO Annual Meeting 2013;*
- *ASCO Annual Meeting 2012;*
- *ASCO Annual Meeting 2011;*
- *ASCO Annual Meeting 2010;*

W procesie wyszukiwania korzystano również z:

- referencji odnalezionych doniesień pierwotnych,
- wyszukiwarek internetowych.

Konsultowano się z producentem leku w celu uzyskania opinii i identyfikacji istniejących dodatkowych dowodów naukowych.

Wyniki z odszukanych opracowań wtórnych przedstawiono w rozdziale 4.1.

### 3.4 Strategia wyszukiwania badań

Elektroniczne systemy baz danych (MEDLINE, EMBASE, *the Cochrane Library*, *the Centre for Reviews and Dissemination*) przeszukiwano z datą odcięcia 10 czerwca 2015 r. Wyszukiwanie prowadzone było niezależnie przez dwie osoby (D.M., W.W.). W procesie wyszukiwania badań klinicznych zastosowano uprzednio zaprojektowane strategie: tabele 2-4, odpowiednio dla systemu baz danych MEDLINE (PubMed), EMBASE (*Biomedical Answers*), *the Cochrane Library* oraz *Centre for Reviews and Dissemination*. Strategie zostały zaprojektowane iteracyjnie w postaci ciągu prób wyszukiwania i korekt strategii.

W strategii wyszukiwania nie wprowadzono ograniczeń dotyczących rodzaju badań ani języka publikacji.

**Tab. 2. Strategia wyszukiwania badań dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa nab-paklitakselu w systemie bazy MEDLINE (PubMed); dane na dzień 10.06.2015 r.**

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#1#	"Pancreatic Neoplasms"[Mesh]	57 361
#2	pancrea*[tw]	266 317
#3	#1 or #2	267 679
#4	albumin-bound paclitaxel [Supplementary Concept]	114
#5	ABI007[TW] or „ABI-007”[TW]	41
#6	Nab-Paclitaxel[TW] OR „nab paclitaxel”[TW]	327



Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#7	"paclitaxel"[MeSH] OR paclitaxel[TW]	26 842
#8	"albumins"[MeSH] OR albumin*[TW] or nab[TW]	222 462
#9	#7 and #8	714
#10	„paclitaxel-albuminated”[TW]	0
#11	Abraxane[TW]	131
#12	#4 or #5 or #6 or #9 or #10 or #11	760
#13	#3 and #12	143

**Tab. 3. Strategia wyszukiwania badań dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa nab-paklitaxelu w systemie bazy EMBASE (*Biomedical Answers*); dane na dzień 10.06.2015 r.**

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#1#	'pancreas'/exp OR pancreas AND ('cancer'/exp OR cancer)	118 789
#2	pancrea*	389 793
#3	#1 OR #2	390 311
#4	'albumin-bound paclitaxel'	360
#5	abi007 OR 'abi 007'	215
#6	'nab paclitaxel' OR 'nab-paclitaxel'	818
#7	'paclitaxel albuminated'	0
#8	'paclitaxel'/exp OR paclitaxel	74 956
#9	'albumin'/exp OR albumin*	211 707
#10	#8 AND #9	1 236
#11	abraxane	1 023
#12	#4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #10 OR #11	2 444
#13	#3 AND #12	467
#13	#13 AND [embase]/lim	462

**Tab. 4. Strategia wyszukiwania badań dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa nab-paklitaxelu w systemie bazy *the Cochrane Library* do dnia 10.06.2015 r.**

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#1	MeSH descriptor: [Pancreatic Neoplasms] explode all trees	963
#2	pancrea*	7 939
#3	#1 or #2	7 943
#4	MeSH descriptor: [Paclitaxel] explode all trees	1 538
#5	paclitaxel	4 046



### 3.6 Ocena wiarygodności badań klinicznych

Ocena wiarygodności badań klinicznych była prowadzona niezależnie przez dwóch analityków (██████).

Metodykę zakwalifikowanych do opracowania badań oceniono przy użyciu skali Jadad<sup>6</sup> – patrz aneks 11.1.

Dodatkowo prace oceniano pod kątem:

- opisu metodyki badania ze wskazaniem, czy dane badanie zostało zaprojektowane w metodyce umożliwiającej wykazanie:
  - wyższości wnioskowanej technologii nad technologią opcjonalną,
  - równoważności technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnej,
  - wykazanie, że technologia wnioskowana jest nie mniej skuteczna od technologii opcjonalnej,
- kryteriów selekcji osób podlegających rekrutacji do badania,
- opisu procedury przypisania osób badanych do technologii,
- charakterystyki grupy osób badanych,
- charakterystyki procedur, którym zostały poddane osoby badane,
- wykazu wszystkich parametrów podlegających ocenie w badaniu,
- informacji na temat odsetka osób, które przestały uczestniczyć w badaniu przed jego zakończeniem,
- wskazania źródeł finansowania badania,
- liczby ośrodków biorących udział w badaniu,
- okresu obserwacji.

Podsumowanie jakości randomizowanych badań klinicznych zakwalifikowanych do przeglądu systematycznego przedstawiono w rozdziale 4.2.2 (dowody kliniczne dla ocenianych interwencji w docelowej populacji chorych w ramach randomizowanych badań klinicznych).

W aneksie 11.7 przedstawiono krytyczną ocenę włączonych randomizowanych badań pierwotnych.

### 3.7 Strategia ekstrakcji danych

Dane były ekstrahowane z doniesień klinicznych (██████) przy użyciu przygotowanego uprzednio przez jednego z autorów opracowania elektronicznego formularza, a następnie sprawdzane niezależnie przez innego badacza (██████) pod kątem dokładności.

Formularz zakładał ekstrakcję następujących danych:

- metodologia badania,
- charakterystyka badanej populacji,
- wyniki zdrowotne (skuteczność),

- zdarzenia niepożądane.

### 3.8 Analiza statystyczna

Analizowane dane dotyczące miar efektywności były zmiennymi ciągłymi i dychotomicznymi. Jako miarę przewagi jednej terapii nad drugą wykorzystano miary względne w postaci ryzyka względnego (ang. *relative risk*, RR) oraz miary bezwzględne, takie jak różnica ryzyka (ang. *risk difference*, RD). Dodatkowo siłę interwencji przedstawiono w postaci liczby pacjentów, których należy leczyć, aby zapobiec jednemu niekorzystnemu punktowi końcowemu albo uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy/efekt terapeutyczny w określonym czasie (ang. *number needed to treat*, NNT) lub uzyskać jeden dodatkowy niekorzystny punkt końcowy/efekt terapeutyczny (ang. *number needed to harm*, NNH). Dla parametrów NNT i NNH podano w indeksie dolnym horyzont czasowy obserwacji. Zmienne RR, RD oraz NNT/NNH przedstawiono wraz z 95% przedziałem ufności (ang. *95% confidence interval*, 95% CI).

Wyniki przedstawione w postaci hazardu względnego (ang. *hazard ratio*, HR), opisują prawdopodobieństwo zajścia danego zdarzenia w badanych grupach w określonym czasie, zakładając, że zdarzenie to do tej pory nie wystąpiło.

Dodatkowe obliczenia statystyczne wykonywano za pomocą Microsoft Excel 2010. Wykresy *forest plot* wygenerowano w programie RevMan wersja 5.2.7.<sup>7</sup>

## 4 Wyniki przeglądu systematycznego

### 4.1 Wyniki wyszukiwania badań wtórnych

W celu odnalezienia opracowań wtórnych przeszukiwano bazy MEDLINE, EMBASE, *the Cochrane Library* oraz *Centre for Reviews and Dissemination (CRD)* z datą 10 czerwca 2015 r.

Do dnia 10 czerwca 2015 r. zidentyfikowano 7 publikacji, których pełne teksty oceniano pod kątem zgodności z kryteriami włączenia i wykluczenia z przeglądu. Zidentyfikowano 5 opracowań wtórnych oceniających stosowania nab-paklitakselu w skojarzeniu z gemcytabiną w I linii leczenia chorych z przerzutowym rakiem trzustki, spełniających kryteria włączenia.

Strategię wyszukiwania badań (bez podziału na badania pierwotne i wtórne) przedstawiono w rozdz. 3.4.

Listę włączonych i wykluczonych opracowań wtórnych przedstawiono w rozdz. 11.2 i 11.3.

Celem opracowania wtórnego **Chan 2014**<sup>8</sup> było porównanie schematów chemioterapii stosowanych w pierwszej linii leczenia zaawansowanego raka trzustki na podstawie metaanalizy sieciowej. Przegląd systematyczny badań przeprowadzono w bazach MEDLINE, EMBASE, *Cochrane Central Register of Controlled Trials* oraz *ASCO meeting abstracts* z datą odcięcia do maja 2013 roku. Poszukiwano badań randomizowanych przeprowadzonych w populacji chorych z zaawansowanym rakiem trzustki, w których oceniano stosowanie: gemcytabiny, gemcytabiny w skojarzeniu z 5-fluorouracylem, kapecytabiną, S1, cisplatyną, oksaliplatyną, erlotynibem lub nab-paklitaksem, oraz schematu FOLFIRINOX. Do analizy włączono łącznie 16 badań, w tym 1 badanie dla nab-paklitakselu w skojarzeniu z gemcytabiną (MPACT, patrz rozdz. 4.2.1). Na podstawie metaanalizy sieciowej wykazano, że stosowanie nab-paklitakselu w skojarzeniu z gemcytabiną związane jest z istotnie statystycznie mniejszym ryzykiem zgonu niż stosowanie gemcytabiny w monoterapii (HR=0,72 [95%CI: 0,53; 0,97]). W przypadku porównania z leczeniem skojarzonym gemcytabiną oraz ze schematem FOLFIRINOX nie wykazano różnicy istotnej statystycznie. Wykazano również, że w przypadku stosowania nab-paklitakselu w skojarzeniu z gemcytabiną ryzyko progresji choroby lub zgonu jest o 31% niższe niż w przypadku stosowania gemcytabiny w monoterapii (HR=0,69 [95%CI: 0,45; 1,06]), o 11% niższe niż w przypadku stosowania gemcytabiny w skojarzeniu z fluorouracylem (HR=0,89 [95%CI: 0,48; 1,65]), o 10% niższe niż w przypadku stosowania gemcytabiny w skojarzeniu z kapecytabiną lub erlotynibem (odpowiednio: HR=0,90 [95%CI: 0,53; 1,57] oraz HR=0,90 [95%CI: 0,49; 1,65]), o 18% niższe niż w przypadku stosowania gemcytabiny w skojarzeniu z oksaliplatyną (HR=0,82 [95%CI: 0,50; 1,38]), o 19% niższe niż w przypadku stosowania gemcytabiny w skojarzeniu z cisplatyną (HR=0,81 [95%CI: 0,50; 1,39]), o 14% wyższe niż w przypadku stosowania gemcytabiny

w skojarzeniu z S1 (HR=1,14 [95%CI: 0,71; 2,01]) oraz o 47% wyższe niż w przypadku stosowania schematu FOLFIRINOX (HR=1,47 [95%CI: 0,79; 2,72]). Nie wykazano istotnej statystycznie różnicy w częstościach występowania gorączki neutropenicznej podczas stosowania nab-paklitakselu w skojarzeniu z gemcytabiną w porównaniu do stosowania gemcytabiny w monoterapii oraz schematu FOLFIRINOX (odpowiednio: OR=3,37 [95%CI: 1,15; 12,45] oraz OR=0,60 [95%CI: 0,06; 4,32]). Podobne wyniki uzyskano dla neuropatii stopnia 3-4, zmęczenia stopnia 3-4 i biegunki stopnia 3-4. **Według autorów badania FOLFIRINOX wydaje się być najbardziej korzystnym schematem leczenia zaawansowanego raka trzustki, jednak niezbędne jest przeprowadzenie badań bezpośrednich w celu potwierdzenia wniosków autorów.**

Celem opracowania wtórnego **Gresham 2014**<sup>9</sup> było porównanie schematów chemioterapii stosowanych w pierwszej linii leczenia zaawansowanego raka trzustki na podstawie metaanalizy sieciowej. Przegląd systematyczny badań przeprowadzono w bazach MEDLINE, PubMed, EMBASE i *Cochrane Central Registry of Clinical trials* z datą odcięcia od 2002 do 2013 roku. Poszukiwano randomizowanych badań klinicznych opublikowanych pełnotekstowo lub w postaci abstraktów konferencyjnych, do których włączono co najmniej 50 chorych w ramieniu. Do analizy włączono łącznie 23 badania, w tym 1 badanie dla nab-paklitakselu w skojarzeniu z gemcytabiną (MPACT, patrz rozdz. 4.2.1). Na podstawie metaanalizy sieciowej wykazano, że stosowanie nab-paklitakselu w skojarzeniu z gemcytabiną związane jest z istotnie statystycznie mniejszym ryzykiem zgonu niż stosowanie gemcytabiny w monoterapii (HR=0,84 [95%CI: 0,62; 0,72]) oraz istotnie statystycznie mniejszym ryzykiem zgonu niż stosowanie gemcytabiny w skojarzeniu z: 5-fluorouracylem i kwasem foliowym (HR=0,69 [95%CI: 0,54; 0,88]), pemetreksedem (HR=0,73 [95%CI: 0,58; 0,93]) irynotekaniem (HR=0,69 [95%CI: 0,53; 0,90]), eksatekanem (HR=0,73 [95%CI: 0,57; 0,94]), cisplatyną (HR=0,73 [95%CI: 0,59; 0,91]), marismastatem (HR=0,73 [95%CI: 0,53; 0,99]), tipifarnibem (HR=0,74 [95%CI: 0,53; 0,99]), sora-fenibem (HR=0,74 [95%CI: 0,53; 0,99]), cetuksymabem (HR=0,68 [95%CI: 0,55; 0,84]) i aksytynibem (HR=0,71 [95%CI: 0,53; 0,96]). **Wyniki badania sugerują, że stosowanie leczenia skojarzonego gemcytabiną (w tym nab-paklitakselu w skojarzeniu z gemcytabiną) związane jest ze znacznie lepszym przeżyciem całkowitym w populacji chorych z zaawansowanym rakiem trzustki w porównaniu do stosowania gemcytabiny w monoterapii.**

Przegląd systematyczny w ramach raportu HTA **Semlitsch 2014**<sup>10</sup> stanowi część raportu oceny technologii medycznych wykonanego przez zespół *Ludwig Boltzmann Institut* we współpracy z Uniwersytetem Medycznym w Graz (Austria). Przegląd przeprowadzono 16 stycznia 2014 roku w następujących bazach danych: *Ovid Medline*, EMBASE, *the Cochrane Library* i *the Centre for Review and Dissemination*. Do raportu włączono 3 pełnotekstowe publikacje i 13 doniesień konferencyjnych dotyczących badania klinicznego fazy III i 3 badań fazy I/II.

Badaniem fazy III włączonym do raportu było wieloośrodkowe, międzynarodowe, kontrolowane badanie kliniczne z randomizacją, przeprowadzone bez zaślepiea - MPACT

(patrz rozdz. 4.2.1). Pierwszorzędowy punkt końcowy badania stanowiło przeżycie całkowite (OS), a drugorzędowe punkty końcowe oceniane w badaniu to: przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) oraz odsetek odpowiedzi całkowitych (ORR). Do momentu daty odcięcia w badaniu zmarło 333 (77%) chorych leczonych nab-paklitakselem z gemcytabiną i 359 (83%) chorych w grupie leczonych gemcytabiną (wyniki uaktualnionej analizy przeżycia całkowitego wyniosły odpowiednio: 380 [88%] vs 394 [92%] chorych). W populacji zgodnej z zaplanowanym leczeniem mediana przeżycia całkowitego wyniosła 8,5 m-ca w grupie interwencji (nab-paklitaksel + gemcytabina) i 6,7 m-ca w grupie kontrolnej (gemcytabina) – wynik istotny statystycznie na korzyść nab-paklitakselu: HR=0,72 [95%CI: 0,62; 0,83], p<0,001). Istotnie statystycznie wyższe w grupie nab-paklitakselu były również odsetki przeżycia rocznego i 2-letniego (odpowiednio 35% vs 22%, p<0,001 oraz 9% vs 4%, p=0,02). Odsetki 3-letnich przeżyć wyniosły 4% w grupie interwencji i 0% w grupie kontrolnej. Drugorzędowe punkty końcowe również wyszły istotnie statystycznie na korzyść nab-paklitakselu w porównaniu z gemcytabiną – odpowiednio: PFS 5,5 m-ca vs 3,7 m-ca, HR=0,69 [95% CI 0,58; 0,82], p<0,001, ORR 23% vs 7%, HR=3,19 [95% CI 2,18; 4,66], p<0,001. W przypadku oceny bezpieczeństwa, najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi stopnia  $\geq 3$  były: neutropenia, leukopenia, zmęczenie i obwodowa neuropatia, które raportowano częściej w grupie nab-paklitakselu. Nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w raportowaniu ciężkich zdarzeń niepożądanych łącznie i zdarzeń niepożądanych prowadzących do zgonu, ale więcej chorych w grupie nab-paklitakselu przerywało leczenie z powodu zdarzeń niepożądanych.

Do pozostałych badań włączonych do raportu HTA Semlitsch 2014 należą: Hoff 2011 – badanie otwarte fazy I/II przeprowadzone bez randomizacji w 4 ośrodkach w USA dotyczących ustalenia maksymalnej tolerowanej (MTD) dawki nab-paklitakselu w skojarzeniu z gemcytabiną, Zhang 2013 - badanie otwarte fazy I/II przeprowadzone bez randomizacji w Chinach dotyczących ustalenia maksymalnej tolerowanej (MTD) dawki nab-paklitakselu w skojarzeniu z gemcytabiną i zdarzeń niepożądanych ograniczających dawki leków (DLT) (patrz rozdz. 6) oraz doniesienie konferencyjne Ramanathan 2013 przedstawiające wyniki wstępne z niekontrolowanego badania fazy II (chorzy leczeni nab-paklitakselem w skojarzeniu z gemcytabiną, a następnie FOLFIRINOXEM).

Celem raportu **pCODR 2014**<sup>11</sup> była ocena skuteczności i bezpieczeństwa nab-paklitakselu w skojarzeniu z gemcytabiną w populacji chorych z lokalnie zaawansowanym nieresekcyjnym lub przerzutowym rakiem trzustki. Przegląd systematyczny badań przeprowadzono w bazach MEDLINE, EMBASE i *The Cochrane Central Register of Controlled Trials* z datą odcięcia do 08.08.2014 r. Poszukiwano badań randomizowanych opublikowanych w języku angielskim, oceniających stosowanie nab-paklitakselu w skojarzeniu z gemcytabiną w pierwszej linii leczenia chorych z przerzutowym lub lokalnie zaawansowanym nieresekcyjnym rakiem trzustki. Do analizy włączono 1 opublikowane randomizowane badania kliniczne (MPACT, patrz rozdz. 4.2.1). Pierwszorzędowy punkt końcowy badania stanowiło przeżycie całkowite (OS), a drugorzędowe punkty końcowe

oceniane w badaniu to: przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) oraz odsetek odpowiedzi całkowitych (ORR). W badaniu wykazano, że stosowanie nab-paklitakselu w skojarzeniu z gemcytabiną związane było z istotnie statycznie mniejszym ryzykiem zgonu niż stosowanie gemcytabiny w monoterapii (mediana przeżycia całkowitego: 8,5 mies. vs 6,7 mies.; HR=0,72 [95%CI: 0,62; 0,83],  $p<0,001$ ), co zostało potwierdzone również przez wyniki przedłużonej obserwacji dostępne w postaci abstraktu konferencyjnego (opublikowane wyniki przedłużonej obserwacji dostępne w publikacji Goldstein 2014<sup>16</sup>). W grupie nab-paklitakselu w skojarzeniu z gemcytabiną odsetki przeżycia rocznego i 2-letniego (odpowiednio 35% vs 22%,  $p<0,001$  oraz 9% vs 4%,  $p=0,02$ ) były istotnie statystycznie wyższe niż w grupie gemcytabiny w monoterapii. Mediana przeżycia wolnego od progresji choroby wynosiła 5,5 mies. w grupie nab-paklitakselu i 3,7 mies. w grupie gemcytabiny (HR=0,69 [95%CI: 0,58; 0,82],  $p<0,001$ ), natomiast odsetki chorych z całkowitą lub częściową odpowiedzią na leczenie odpowiednio: 23% vs 7%. W przypadku oceny bezpieczeństwa, w grupie nab-paklitakselu w skojarzeniu z gemcytabiną częstości występowania zdarzeń niepożądanych stopnia  $\geq 3$  były większe niż w grupie gemcytabiny. Najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi stopnia  $\geq 3$  w grupie nab-paklitakselu były: neutropenia, zmęczenie, obwodowa neuropatia, trombocytopenia i anemia. **Zgodnie z opinią autorów opracowania wielkość obserwowanych wyników zdrowotnych powinna być interpretowana w kontekście bardzo patologicznego charakteru choroby oraz faktu, że nab-paklitaksel w skojarzeniu z gemcytabiną może stanowić opcję terapeutyczną dla większości pacjentów, którzy nie kwalifikowaliby się do leczenia schematem FOLFIRINOX. Profil bezpieczeństwa leczenia skojarzonego nab-paklitakselem i gemcytabiną jest spójny z profilem bezpieczeństwa obu leków osobno.**

Celem opracowania wtórnego **Seufferlein 2014**<sup>12</sup> była ocena terapii stosowanych w leczeniu raka trzustki. Przegląd systematyczny badań przeprowadzono w bazach Medline, Embase i *Cochrane databases* z datą odcięcia do 29.08.2011 r. Do analizy włączono łącznie 189 publikacji, w tym 1 badanie dla nab-paklitakselu w skojarzeniu z gemcytabiną (MPACT, patrz rozdz. 4.2.1). W badaniu wykazano, że stosowanie nab-paklitakselu w skojarzeniu z gemcytabiną związane było z istotnie statycznie mniejszym ryzykiem zgonu (mediana przeżycia całkowitego: 8,5 mies. vs 6,7 mies.; HR=0,72,  $p<0,001$ ) oraz istotnie statycznie mniejszym ryzykiem zgonu lub progresji choroby (mediana przeżycia bez progresji choroby: 5,5 mies. vs 3,7 mies.; HR=0,69,  $p<0,001$ ) w porównaniu do stosowania gemcytabiny w monoterapii. W grupie nab-paklitakselu częściej występowały natomiast zdarzenia niepożądane stopnia  $\geq 3$ , w tym zdarzenia hematologiczne, zmęczenie, neuropatia i biegunka.



## 4.2 Wyniki wyszukiwania badań pierwotnych

Do dnia 10 czerwca 2015 r. zidentyfikowano 9 publikacji i 18 abstraktów konferencyjnych, których pełne teksty oceniono pod kątem zgodności z kryteriami kwalifikacji i wykluczenia z właściwej części przeglądu.

Ostatecznie do analizy włączono 1 randomizowane badanie kliniczne dotyczące analizowanego problemu decyzyjnego (4 publikacje pełnotekstowe oraz 18 abstraktów konferencyjnych). Dodatkowo, w celu uwzględnienia pełnego efektu terapeutycznego, do analizy włączono także 2 badania z niższego poziomu wiarygodności (2 badania opisowe).

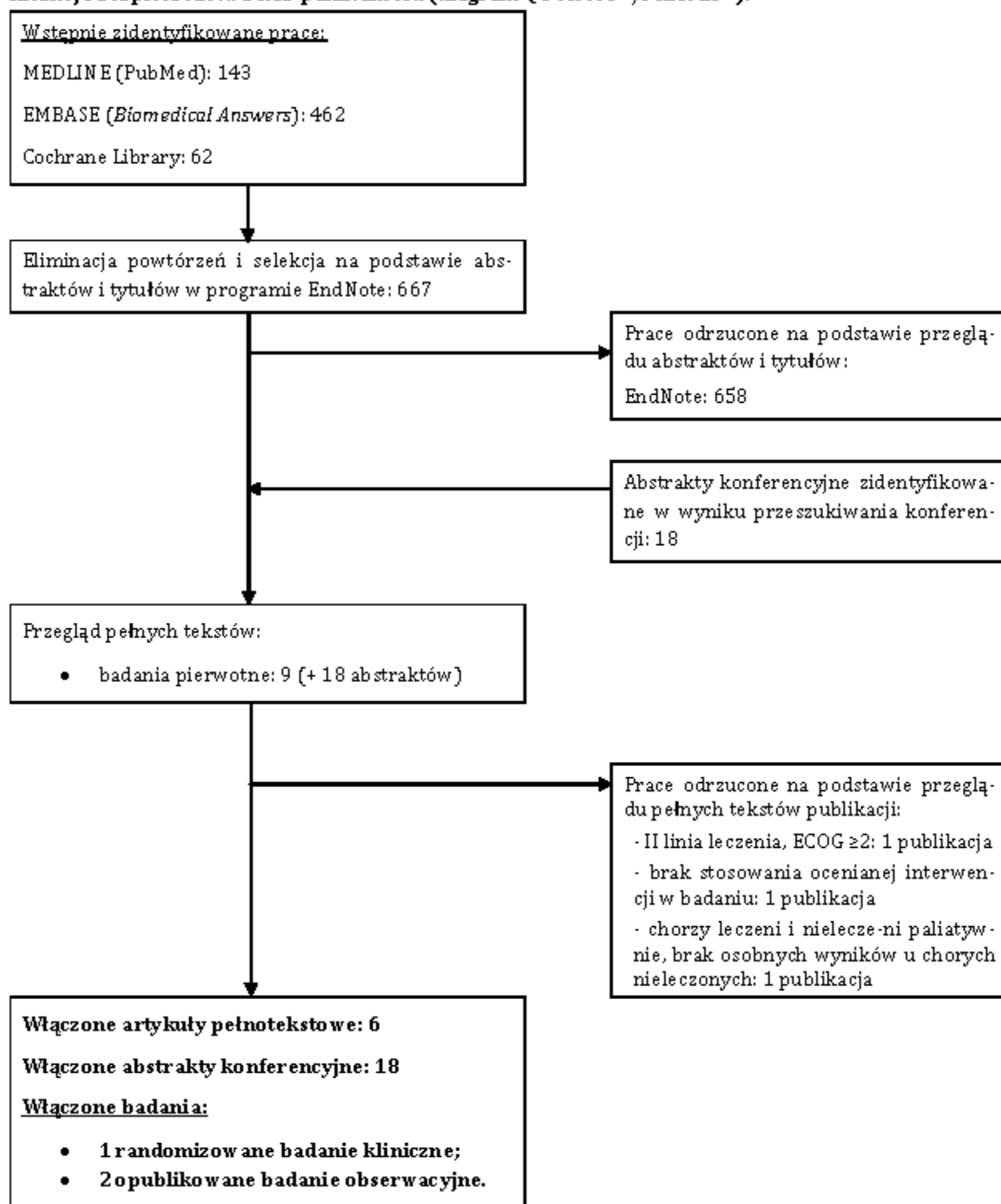
Diagram wg QUOROM<sup>13</sup>/PRISMA<sup>14</sup>, przedstawiający kolejne etapy wyszukiwania i selekcji badań (w tym badań wtórnych), przedstawiono na rysunku poniżej.

W ramach przeprowadzonej strategii wyszukiwania nie zidentyfikowano badań pragmatycznych, tj. badań randomizowanych bez określonych protokołem kryteriów włączenia, na podstawie których możliwa byłaby ocena i porównanie skuteczności praktycznej nab-paklitakselu z technologiami alternatywnymi.

Osiągnięto pełną zgodność między analitykami.

Listę publikacji włączonych do analizy przedstawiono w rozdz. 11.2. Listę publikacji wykluczonych z analizy wraz z przyczynami wykluczenia przedstawiono w rozdz. 11.3.

Rys. 1. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań dotyczących skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa nab-paklitakselu (diagram QUOROM<sup>13</sup>/PRISMA<sup>14</sup>).



\* artykuł dostarczony przez Wnioskodawcę.

### 4.2.1 Metodyka badań randomizowanych

Badanie MPACT<sup>15,16</sup> było międzynarodowym, wieloośrodkowym badaniem klinicznym z randomizacją przeprowadzonym bez zaślepienia. Badanie przeprowadzono w 151 ośrodkach w 11 krajach. Celem badania była ocena skuteczności i bezpieczeństwa nab-paklitakselu w skojarzeniu z gemcytabiną w leczeniu pierwszego rzutu przerzutowego raka trzustki u dorosłych w porównaniu z gemcytabiną w monoterapii.

Do badania włączono łącznie 861 dorosłych chorych z zaawansowanym gruczolakorakiem trzustki, nieleczonych wcześniej chemioterapią<sup>†</sup> z powodu raka przerzutowego. Szczegółowe kryteria włączenia i wykluczenia chorych przedstawiono w podrozdziale 4.2.3. Chorych randomizowano do grup nab-paklitakselu w skojarzeniu z gemcytabiną (N=431) oraz gemcytabiny w monoterapii (N=430).

Szczegółową charakterystykę populacji chorych włączonych do badania przedstawiono w podrozdziale 4.2.5.

Stosowana w badaniu dawka nab-paklitakselu wynosiła 125 mg/m<sup>2</sup> pc. w 1., 8. i 15. dniu każdego 28-dniowego cyklu. Jednoczesna dawka gemcytabiny wynosiła 1000 mg/m<sup>2</sup> pc. i była podawana w 1., 8. i 15. dniu każdego 28-dniowego cyklu w grupie chorych leczonych nab-paklitaksem w skojarzeniu z gemcytabiną. W grupie chorych leczonych gemcytabiną w monoterapii lek podawano raz w tygodniu przez 7 z 8 tygodni (1 cykl), a następnie w 1., 8. i 15. dniu każdego 28-dniowego cyklu.

W publikacji Hoff 2013<sup>15</sup> przedstawiono wyniki obserwacji chorych do momentu zgonu lub do dnia 17.09.2012 r. (data zakończenia obserwacji). W publikacji Goldstein 2015<sup>16</sup> przedstawiono wyniki przedłużonej obserwacji chorych (do dnia 09.05.2015 r.).

Analizę skuteczności klinicznej przeprowadzono zgodnie z zaplanowanym leczeniem (populacja ITT, ang. *intention-to-treat*, zdefiniowana jako populacja wszystkich chorych randomizowanych). Do analizy bezpieczeństwa włączono chorych, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku.

Badanie MPACT było badaniem *superiority*. W badaniu przedstawiono szczegółowy protokół, opisano metody statystyczne i uzasadniono liczebność próby.

Charakterystykę badania MPACT oraz zestawienie danych dotyczących udziału sponсора oraz rodzaju analizy przedstawiono w poniższych tabelach.

---

<sup>†</sup> dopuszczono stosowanie fluorouracylu lub gemcytabiny jako leczenie adjuwantowe w ramach chemioterapii co najmniej 6 m-cy przed randomizacją.

**Tab. 6. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do opracowania.**

Badanie	Metoda badania	Liczba ośrodków i ich lokalizacja	Liczebność populacji	Czas obserwacji, faza właściwa	Populacja	Porównywane interwencje,
MPACT	wieloośrodkowe, międzynarodowe, kontrolowane badanie kliniczne z randomizacją, przeprowadzone bez zaślepiea	151 ośrodków, 11 państw	861	do 3 lat* (mediana czasu stosowania leczenia: 3,9 m-ca w grupie nab-P/G i 2,8 m-ca w grupie G)	chorzy na zaawansowanego gruczolakoraka trzustki wcześniej nieleczeni chemioterapią**	<ul style="list-style-type: none"> <li>nab-P/G, n= 431</li> <li>G, n=430</li> </ul>

nab-P – nab-paklitaksel; G – gemcytabina; \* data zakończenia obserwacji 17.09.2012 r.; \*\* dopuszczono stosowanie fluorouracylu lub gemcytabiny jako leczenie adjuwantowe w ramach chemioradioterapii co najmniej 6 m-cy przed randomizacją.

**Tab. 7. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do opracowania.**

Badanie	Szczegółowy protokół	Metody statystyczne	Sponsor badania	Analiza ITT	Hipoteza kliniczna	Uzasadnienie liczebności próby
MPACT	tak	opisane	Celgene	tak*	H: <i>superiority</i>	tak

\* skuteczność oceniano w populacji ITT (wszyscy chorzy randomizowani), natomiast bezpieczeństwo – w populacji chorych, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku.

#### 4.2.2 Ocena jakości badań pierwotnych

Jakość randomizowanych badań klinicznych zakwalifikowanych do przeglądu systematycznego została oceniona za pomocą metody zaproponowanej przez Jadad i wsp.<sup>6</sup> Oceniano opis procesu randomizacji, opis metod zaślepienia badania oraz opis pacjentów, którzy wycofali się lub zostali wykluczeni z badania. Maksymalna możliwa do uzyskania liczba punktów wynosiła 5 (szczegółowy opis metody – patrz aneks 11.1).

Badanie MPACT włączone do przeglądu systematycznego według klasyfikacji doniesień naukowych było badaniem eksperymentalnym z randomizacją (podtyp IIA). Jakość badania MPACT oceniono na 2 pkt. Umiarkowana ocena badania wynikała z braku szczegółowego opisu metod randomizacji oraz braku zaślepienia. Opis chorych, którzy nie ukończyli badania uznano za wystarczający. W celu zminimalizowania błędu związanego z brakiem zaślepienia, w badaniu MPACT odpowiedź na leczenie oraz progresję choroby oceniano przy pomocy zaślepionej centralnej oceny wyników badań. Zgodnie z wytycznymi Amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (FDA, ang. *Food and Drug Administration*) z 2007 roku dotyczącymi wyników końcowych w badaniach klinicznych dla leków stosowanych w nowotworach i terapii biologicznych, w przypadku oceny przeżycia całkowitego zaślepienie badanie nie jest niezbędne.<sup>17</sup>

Zestawienie oceny jakości badania wg Jadad wraz z określeniem podtypu badania zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) przedstawiono w poniższej tabeli.1

**Tab. 8. Ocena jakości badań pierwotnych włączonych do opracowania, wg skali Jadad oraz wytycznych AOTMiT.**

Badanie	Randomizacja	Metoda podwójnie ślepej próby	Opis pacjentów, którzy wycofali się lub zostali wykluczeni z badania	Punktacja sumaryczna wg Jadad	Podtyp badania wg wytycznych AOTMiT
MPACT	1 brak szczegółowego opisu	0 badanie otwarte, przeprowadzone bez zaślepienia	1	2	IIA

#### 4.2.3 Zestawienie kryteriów włączenia i wykluczenia w badaniach pierwotnych

Poniższa tabela przedstawia zestawienie kryteriów włączenia i wykluczenia chorych w badaniach pierwotnych włączonych do niniejszego przeglądu systematycznego.

**Tab. 9. Porównanie kryteriów kwalifikacji i wykluczenia pacjentów.**

Badanie	Kryteria włączenia/randomizacji	Kryteria wykluczenia
MPACT	<ul style="list-style-type: none"> <li>wiek <math>\geq 18</math>;</li> <li>histologicznie lub cytologicznie potwierdzonego gruczolakoraka trzustki z przerzutami zgodnie z kryteriami RECIST v1.0;</li> <li>przerzuty rozpoznane do 6 tyg. przed randomizacją (w tomografii komputerowej lub rezonansie magnetycznym);</li> <li>chorzy nieleczeni wcześniej chemioterapią*;</li> <li>parametry hematologiczne: Hb <math>\geq 9</math> g/dl; płytki <math>\geq 100</math> tys. <math>\text{mm}^3</math>; neutrofile <math>\geq 1,5 \times 10^9/l</math>;</li> <li>AST, ALT (SGPT) <math>\leq 2,5</math> x górny limit normy w przypadkach przerzutów do wątroby <math>\leq 5</math> górny limit normy;</li> <li><math>\geq 70</math> pkt. w skali sprawności Karnofsky'ego†;</li> <li>bez żółtaczk, wodobrzucha, zaburzeń ze strony układu moczowego, układu krzepnięcia krwi, bez leków przeciwbólowych.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>choroba miejscowo zaawansowana;</li> <li>nowotwór wysp trzustkowych;</li> <li>stosowanie gemcytabiny lub innych chemioterapeutyków w dawkach leczniczych w ramach leczenia adjuwantowego;</li> <li>przerzuty do mózgu, w wyłączeniem chorych wcześniej leczonych z powodu przerzutów do mózgu i dobrze kontrolowanych (bez obrzęku, bez sterydów);</li> <li>choroba nowotworowa, z wyłączeniem raka in situ, raka kolczystokomórkowego skóry i podstawnokomórkowego skóry;</li> <li>aktywne zakażenie;</li> <li>pogorszenie stanu <math>\geq 10</math> pkt. w skali sprawności Karnofsky'ego w okresie od wizyt kwalifikacyjnej do 72 godz. przed randomizacją†;</li> <li><math>\geq 20\%</math> spadek stężenia albumin od wizyt kwalifikacyjnej do 72 godz. przed randomizacją;</li> <li>stosowanie warfaryny;</li> <li>nadwrażliwość na analizowane leki;</li> <li>inne istotne kliniczne schorzenia, które mogły wpływać na przebieg badania.</li> </ul>

\* dopuszczono stosowanie fluorouracylu lub gemcytabiny jako leczenie adjuwantowe w ramach chemio-  
radioterapii, w skojarzeniu z radioterapią co najmniej 6 m-cy przed randomizacją; † opis skali w aneksie  
11.6.

#### 4.2.4 Zestawienie punktów końcowych

Poniższa tabela przedstawia zestawienie pierwszorzędowych i drugorzędowych punktów końcowych dla randomizowanych badań klinicznych włączonych do niniejszego opracowania.

**Tab. 10. Zestawienie punktów w końcowych ocenianych w badaniach klinicznych.**

Badanie	Pierwszorzędowe punkty końcowe	Drugorzędowe punkty końcowe
---------	--------------------------------	-----------------------------

Badanie	Pierwszorzędowe punkty końcowe	Drugorzędowe punkty końcowe
MPACT	<ul style="list-style-type: none"> <li>• przeżycie całkowite (OS)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• przeżycie wolne od progresji (ang. <i>progression free survival</i>)</li> <li>• odsetek chorych z odpowiedzią na leczenie wg RECIST 1.0.*</li> </ul> inne: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ odsetek chorych z kontrolowaną chorobą**</li> <li>○ czas od utraty kontroli choroby</li> <li>○ odsetek chorych z redukcją poziomu CA19-9 o co najmniej 20% i 90%</li> </ul> <ul style="list-style-type: none"> <li>• zdarzenia niepożądane</li> </ul>

\* ocena niezależna i ocena badacza; \*\* choroba kontrolowana – stabilna choroba przez  $\geq 16$  tyg., potwierdzona całkowita odpowiedź na leczenie lub potwierdzona częściowa odpowiedź na leczenie.

Kryteria odpowiedzi radiologicznej wg RECIST v1.0 patrz rodz. 11.4.

W badaniu MPACT badacze oceniali odpowiedzi guza na leczenie u pacjentów co 8 tygodni za pomocą tomografii komputerowej lub rezonansu magnetycznego. Wszystkie wyniki badań obrazowych były oceniane niezależnie przez dwóch badaczy i jednego arbitra wg RECIST w wersji 1.0. Badacze i arbitra byli zaślepieni co do przydziału do grupy w badaniu. Pomiary poziomu antygenu 19-9 (CA19-9) przeprowadzono na początku badania, a następnie co 8 tygodni. Bezpieczeństwo monitorowano z uwzględnieniem zdarzeń związanych z leczeniem i ciężkich zdarzeń niepożądanych. Pacjenci byli obserwowani przez przetrwania do śmierci lub zamknięcia.

#### 4.2.5 Charakterystyka populacji

Do badania MPACT włączono dorosłych chorych z przerzutowym gruczolakorakiem trzustki, spośród których mężczyźni stanowili 58%. Mediana wieku chorych wynosiła 63 lata (zakres: 27-88).

Zdecydowaną większość chorych włączonych do badania stanowili przedstawiciele rasy kaukaskiej (87%).

63% chorych stanowili Amerykanie, zaś 23% Europejczycy. Australijczycy stanowili 14%.

U 16% chorych stan sprawności oceniono na 100 pkt w skali Karnofskiego, u 44% - na 90 pkt, u 32% - na 80 pkt, u 7% - na 70 pkt, zaś u <1% - na 60 pkt (opis skali przedstawiono w aneksie 11.6).

Rak umiejscowiony w głowie trzustki występował u 43% chorych, rak umiejscowiony w trzonie trzustki – u 31%, natomiast rak umiejscowiony u ogonie trzustki – u 25%. W pozostałych przypadkach miejsce występowania guza było nieznane.

Przerzuty do wątroby występowały u 84% chorych, przerzuty do płuc – u 39% chorych, zaś przerzuty do otrzewnej – u 3% chorych.

U 6% chorych włączonych do badania przerzuty nowotworowe występowały w jednym miejscu, u 47% - w dwóch miejscach, u 32% - w trzech miejscach. U pozostałych chorych stwierdzono większą liczbę miejsc występowania przerzutów.

15% chorych miało prawidłowe stężenie CA19-9. U 32% stwierdzono stężenie wyższe o <59 razy górna granica normy, zaś u 52% - stężenie wyższe  $\geq 59$  razy górna granica normy. Mediana stężenia CA19-9 wynosiła 2 470 U/ml.

3% chorych było wcześniej leczonych radioterapią, 4% - chemioterapią,<sup>‡</sup> u 7% przeprowadzono zabieg Wippla, natomiast u 17% protezowanie dróg żółciowych.

Proces randomizacji w badaniach włączonych do przeglądu był skuteczny – charakterystyka wyjściowa pacjentów w poszczególnych grupach pod względem demograficznym i klinicznym była zbliżona.

Zestawienie wyjściowych danych demograficznych i klinicznych przedstawiono w poniższych tabelach.

---

<sup>‡</sup> W badaniu dopuszczone było stosowanie fluorouracylu lub gemcytabiny jako leczenie adjuwantowe w ramach chemioradioterapii co najmniej 6 m-cy przed randomizacją.



**Tab. 11. Charakterystyka populacji docelowej.**

Badanie	Liczba chorych, N	Wiek, lata (zakres)	Płeć, K/M, %	Rasa kaukaska, n (%)	Rasa inna, n (%)	Region- Europa, n (%)	Region- Ameryka Pn, n (%)	Region Australia, n (%)
<b>MPACT</b>								
nab-P/G	431	62 (27-86)	43/57	378 (88)	53 (12)	102 (24)	268 (62)	61 (14)
G	430	63 (32-88)	40/60	375 (87)	55 (13)	100 (23)	271 (63)	59 (14)

nab-P – nab-paklitaksel; G – gemcytabina.

**Tab. 12. Charakterystyka populacji docelowej – skala sprawności Karnofsky'ego.†**

Badanie	Liczba chorych, N	100, n/N (%)	90, n/N (%)	80, n/N (%)	70, n/N (%)	60, n/N (%)
<b>MPACT</b>						
nab-P/G	431*	69/429 (16)	179/429 (42)	149/429 (35)	30/429 (7)	2/429 (<1)
G	430*	69/429 (16)	199/429 (46)	128/429 (30)	33/429 (8)	0/429 (0)

†opis skali przedstawiono w aneksie 11.6; nab-P – nab-paklitaksel; G – gemcytabina; \* brak oceny u 2 chorych w grupie nab-P/G i 1 chorego w grupie G.

**Tab. 13. Charakterystyka populacji docelowej cd.**

Badanie	Lokalizacja guza, n (%)				Miejsce przerzutów, n (%)		
	Głowa	Trzon	Ogon	Nieznana	Wątroba	Płuca	Otrzewna
<b>MPACT</b>							
nab-P/G	191 (44)	132 (31)	105 (24)	3 (1)	365 (85)	153 (35)	19 (4)
G	180 (42)	136 (32)	110 (26)	4 (1)	360 (84)	184 (43)	10 (2)

nab-P – nab-paklitaksel; G – gemcytabina.

**Tab. 14. Charakterystyka populacji docelowej c d.**

Badanie	Liczba przerzutów, n (%)				Stężenie antygenu CA19-9, U/ml, mediana (zakres)**	Poziom antygenu CA19-9		
	1	2	3	>3		Prawidłowy	do 59x GGN*	powyżej 59xGGN*
<b>MPACT</b>								
nab-P/G	33 (8)	202 (47)	136 (32)	60 (14)	2 294 (2-6,2mln)	60/379 (16)	122/379 (32)	197/379 (52)
G	21 (5)	206 (48)	140 (33)	63 (15)	2 759 (0-12,2 mln)	56/379 (15)	120/379 (32)	195/379 (53)

nab-P - nab-paklitaksel; G - gemcytabina; \*górną granicą normy; \*\* brak danych dla 52 chorych z grupy nab-P/G oraz 59 z grupy G.

**Tab. 15. Charakterystyka populacji docelowej c d.**

Badanie	Wcześniej stosowane terapie, n (%)			
	Radioterapia	Chemioterapia	Zabieg Whippla	Protezowanie dróg żółciowych
<b>MPACT</b>				
nab-P/G	19 (4)	23 (5)	32 (7)	80 (19)
G	11 (3)	12 (3)	30 (7)	68 (16)

nab-P - nab-paklitaksel; G - gemcytabina; \*górną granicą normy.

#### **4.2.6 Pacjenci, którzy nie ukończyli badania**

Przyczyny przerwania leczenia przez chorych w badaniu MPACT zebrano w poniższej tabeli. Najczęstszą przyczyną przerwania leczenia była progresja choroby.

**Tab. 16. Chorzy, którzy nie ukończyli badania, n (%).**

Badanie, randomizowani	Populacja ITT, N	Chorzy leczeni	Kontynuacja leczenia w momencie zakończenia badania, n (%)	Przerwanie terapii, n (%)	Przyczyny przerwania terapii						
					Progresja choroby, n (%)	Toksyczność,** n (%)	Decyzja pacjenta, n (%)	Decyzja badacza, n (%)	Zdarzenia niepożądane, n (%)	Odstępstwa od protokołu, n (%)	Utrata z obserwacji i inne, n (%)
<b>MPACT</b>											
nab-P/G	431	420	26 (6)	394 (96)	196 (47)	86 (20)	28 (7)	25 (6)	42 (10)	10 (2)	7 (2)
G	430	403*	12 (3)	391 (97)	245 (61)	29 (7)	39 (10)	18 (4)	44(11)	6 (1)	10 (2)

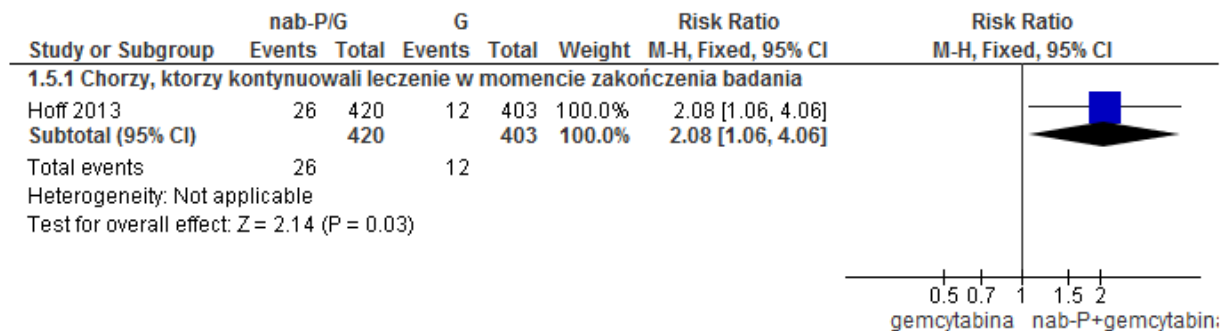
nab-P - nab-paklitaksel; G - gemcytabina; \* 1 chory został randomizowany do grupy gemcytabiny w monoterapii, a był leczony nab-paklitakselem w skojarzeniu z gemcytabiną; \*\* brak szczegółowej definicji.

W grupie nab-paklitaxelu w skojarzeniu z gemcytabiną chorzy istotnie statystycznie częściej kontynuowali leczenie w momencie zakończenia badania niż w grupie gemcytabiny w monoterapii (RR=2,08 [95%CI: 1,06; 4,06], p=0,03; RD=0,03 [95%CI: 0,004; 0,06], p=0,03; NNT<sub>36 mies.</sub>=31 [95%CI: 16; 268]).

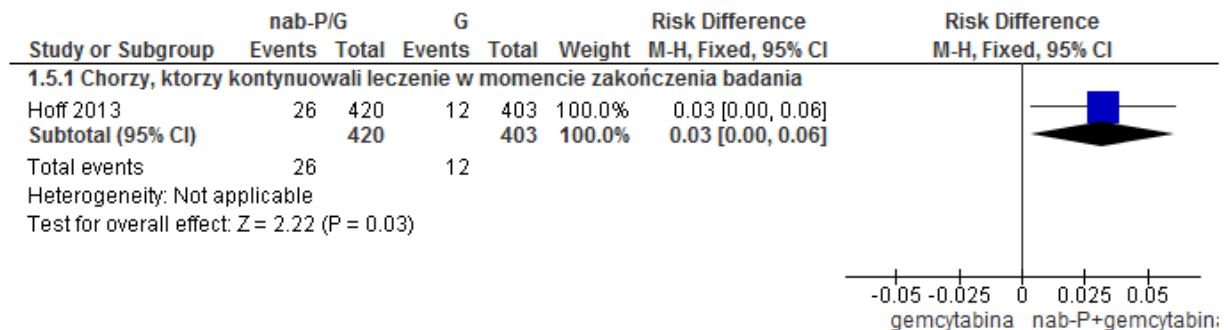
Tab. 17. Chorzy, którzy kontynuowali leczenie w momencie zakończenia badania MPACT.

	N <sub>i</sub> /N <sub>k</sub>	RR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNT [95%CI]
nab-P/G vs G	420/403	2,08 [1,06; 4,06]	0,03	0,03 [0,004; 0,06]	0,03	31 [16; 268]

Rys. 2. Chorzy, którzy kontynuowali leczenie w momencie zakończenia badania MPACT nab-P + G vs G (RR).



Rys. 3. Chorzy, którzy kontynuowali leczenie w momencie zakończenia badania MPACT nab-P + G vs G (RD).

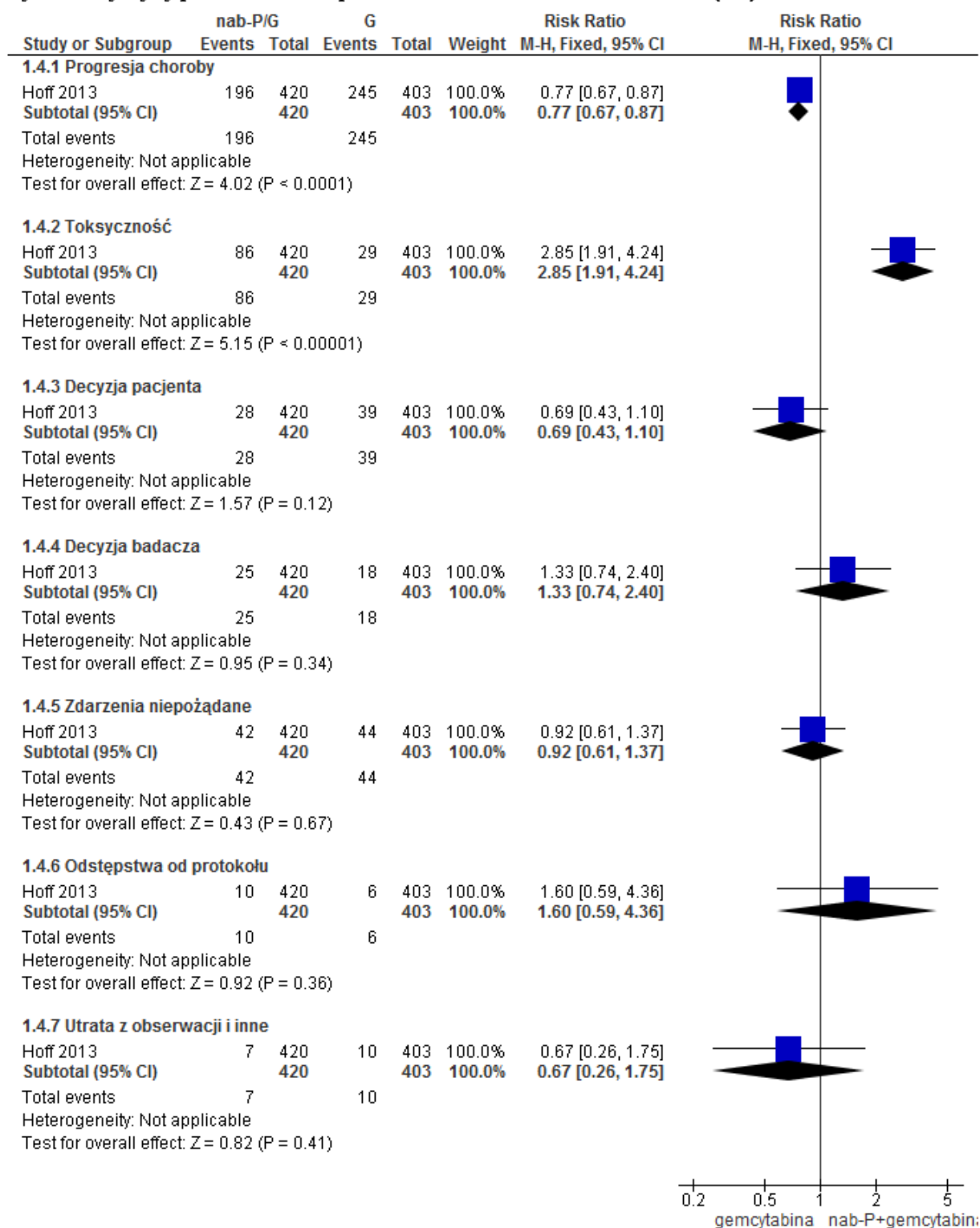


W grupie gemcytabiny w monoterapii chorzy istotnie statystycznie częściej przerywali leczenie z powodu progresji choroby niż w grupie nab-paklitaxelu w skojarzeniu z gemcytabiną (RR=0,77 [95%CI: 0,67; 0,87], p<0,0001; RD=-0,14 [95%CI: -0,21; -0,07], p<0,0001; NNH<sub>36 mies.</sub>=na). W grupie nab-paklitaxelu toksyczność powodująca przerwanie leczenia występowała istotnie statystycznie częściej niż w grupie gemcytabiny (RR=2,85 [95%CI: 1,91; 4,24], p<0,00001; RD=0,13 [95%CI: 0,09; 0,18], p<0,00001; NNH<sub>36 mies.</sub>=7 [95%CI: 5; 11]). Przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych występowało ze zbliżoną częstością w grupach nab-paklitaxelu i gemcytabiny (RR=0,92 [95%CI: 0,61; 1,37], p=ns; RD=-0,01 [95%CI: -0,05; 0,03], p=ns; NNH<sub>36 mies.</sub>=na).

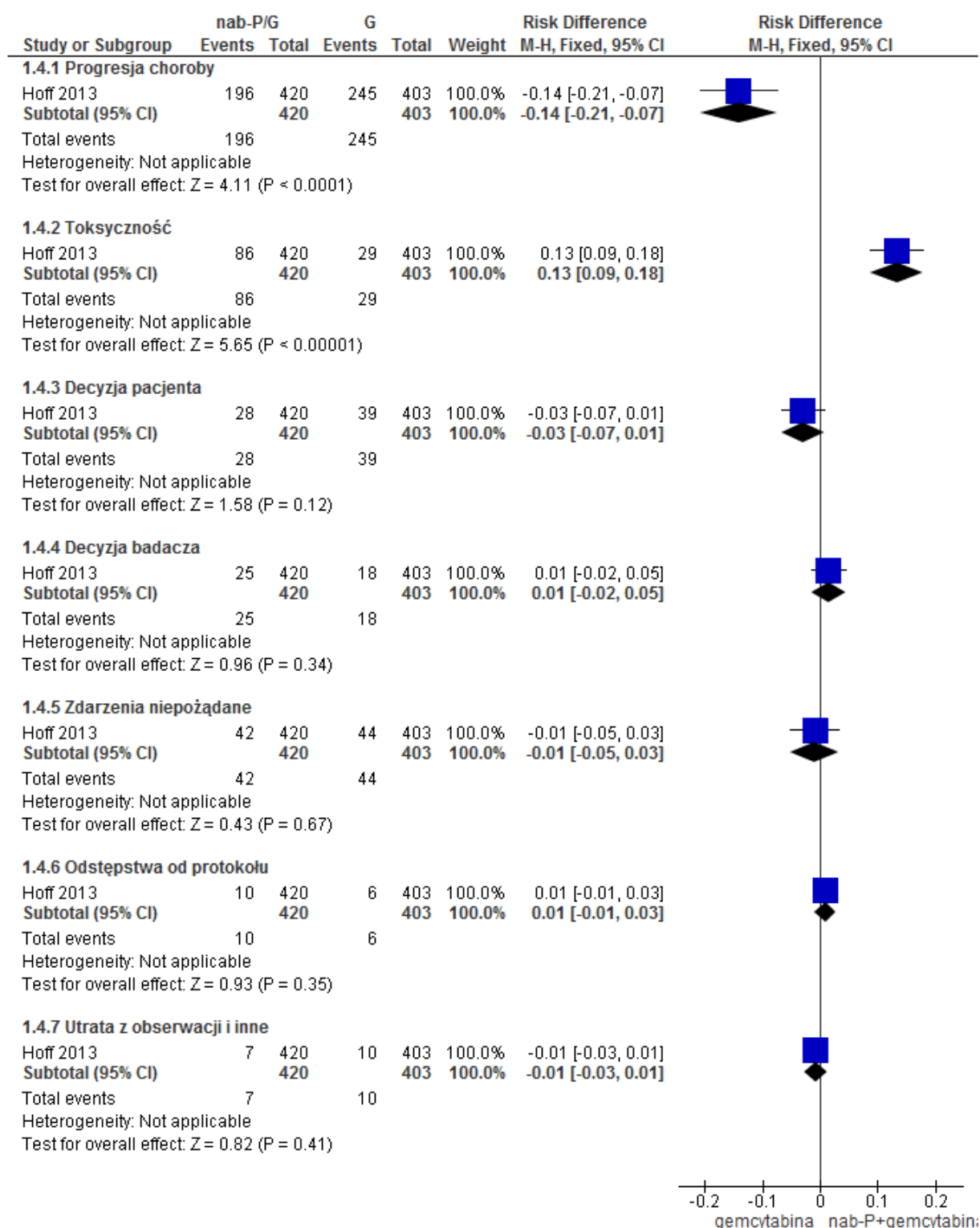
**Tab. 18. Przyczyny przerwania terapii w badaniu MPACT.**

Przyczyna przerwania terapii	N <sub>i</sub> /N <sub>k</sub>	RR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
Progresja choroby	420/403	0,77 [0,67; 0,87]	<0,0001	-0,14 [-0,21; -0,07]	<0,0001	na
Toksyczność	420/403	2,85 [1,91; 4,24]	<0,00001	0,13 [0,09; 0,18]	<0,00001	7 [5; 11]
Decyzja pacjenta	420/403	0,69 [0,43; 1,10]	ns	-0,03 [-0,07; 0,01]	ns	na
Decyzja badacza	420/403	1,33 [0,74; 2,40]	ns	0,01 [-0,02; 0,05]	ns	na
Zdarzenia niepożądane	420/403	0,92 [0,61; 1,37]	ns	-0,01 [-0,05; 0,03]	ns	na
Odstępstwa od protokołu	420/403	1,60 [0,59; 4,36]	ns	0,01 [-0,01; 0,03]	ns	na
Utrata z obserwacji i inne	420/403	0,67 [0,26; 1,75]	ns	-0,01 [-0,03; 0,01]	ns	na

Rys. 4. Przyczyny przerwania terapii w badaniu MPACT - nab-P + G vs G (RR).



Rys. 5. Przyczyny przerwania terapii w badaniu MPACT - nab-P + G vs G (RD).





## 5 Randomizowane badanie kliniczne

### 5.1 Ocena skuteczności

Ocenę skuteczności stosowania nab-paklitakselu (Abraxane®, Celgene) w skojarzeniu z gemcytabiną w leczeniu pierwszego rzutu przerzutowego gruczolakoraka trzustki u dorosłych chorych w porównaniu z gemcytabiną w monoterapii oceniano na podstawie wyników 1 opublikowanego randomizowanego badania klinicznego MPACT (publikacje: Hoff 2013<sup>15</sup> – obserwacja do 17.09.2012 r. i Goldstein 2015<sup>16</sup> – przedłużona obserwacja, do 09.05.2013 r., ocena przeżycia całkowitego).

Wyniki badania MPACT dostępne w postaci doniesień konferencyjnych przedstawiono w rozdziale 5.2.3.1.

W ramach dodatkowych dowodów naukowych dotyczących badania randomizowanego MPACT przedstawiono opracowanie wtórne Reni 2014<sup>18</sup> oceniające przeżycie całkowite skorygowane o jakość w oparciu dane z badania MPACT (patrz rozdział 5.4).

W analizie skuteczności oceniano następujące punkty końcowe:

- przeżycie całkowite (ang. *overall survival*, OS);
- przeżycie wolne od progresji (ang. *progression free survival*, PFS);
- odsetek chorych z odpowiedzią na leczenie wg RECIST 1.0. (ocena niezależna i ocena badacza);
- odsetek chorych z kontrolowaną chorobą;<sup>§</sup>
- czas od utraty kontroli choroby;
- odsetek chorych z redukcją poziomu CA19-9 o co najmniej 20% i 90%.

W badaniu MPACT analizę skuteczności klinicznej przeprowadzono zgodnie z zaplanowanym leczeniem (populacja ITT, ang. *intention-to-treat*) zdefiniowanej jako populacja wszystkich chorych randomizowanych.

Wyniki dla analizowanych punktów końcowych przedstawiono w tabelach i na wykresach *forest plot*.

Dla parametrów NNT podano w indeksie dolnym horyzont czasowy obserwacji. W publikacji Hoff 2013 chorych obserwowano przez okres do 36 miesięcy, jednak mediana przeżycia całkowitego wynosiła 8,5 miesiąca w grupie nab-paklitakselu w skojarzeniu z gemcytabiną i 6,7 miesiąca w grupie gemcytabiny. Mediana stosowania leczenia w badaniu wynosiła 3,9 miesiąca w grupie nab-paklitakselu w skojarzeniu z gemcytabiną i 2,8 miesiąca w grupie gemcytabiny w monoterapii. W publikacji Goldstein 2015 (prze-

---

<sup>§</sup> choroba kontrolowana – stabilna choroba przez ≥16 tyg., potwierdzona całkowita odpowiedź na leczenie lub potwierdzona częściowa odpowiedź na leczenie.

dłużona obserwacja, do 09.05.2013 r.) chorych obserwowano przez okres do 42 miesięcy (mediana okresu obserwacji chorych wynosiła 13,9 miesiąca).

**Tab. 19. Analiza skuteczności nab-P + G vs G – zestawienie wyników, przeżycie całkowite.**

Badanie, grupa	Liczebność populacji, N	Przeżycie całkowite, mies., mediana [95%CI]	Chorzy przeżywający 6 mies.,* n (%)	Chorzy przeżywający 12 mies.,* n (%)	Chorzy przeżywający 18 mies.,* n (%)	Chorzy przeżywający 24 mies.,* n (%)
<b>MPACT†</b>		HR=0,72 [0,62; 0,83], p<0,001				
nab-P/G	431	8,5 [7,9; 9,5]**	289 (67)	151 (35)	69 (16)	39 (9)
G	430	6,7 [6,0; 7,2]***	237 (55)	95 (22)	39 (9)	17 (4)

nab-P – nab-paklitaksel; G – gemcytabina; † obserwacja chorych do 17.09.2012 r. (publikacja Hoff 2013); \* w publikacji Hoff 2013 podano jedynie odsetki chorych; \*\* 8,7 [7,9; 9,7] dla obserwacji do 09.05.2013 r.; \*\*\* 6,6 [6,0; 7,2] dla obserwacji do 09.05.2013 r.

**Tab. 20. Analiza skuteczności nab-P + G vs G – zestawienie wyników, przeżycie całkowite – przedłużona obserwacja.**

Badanie, grupa	Liczebność populacji, N	Chorzy przeżywający 6 mies.,* n (%)	Chorzy przeżywający 12 mies.,* n (%)	Chorzy przeżywający 24 mies.,* n (%)	Chorzy przeżywający 36 mies.,* n (%)	Chorzy przeżywający 40 mies.,* n (%)	Chorzy przeżywający 42 mies.,* n (%)
<b>MPACT††</b>							
nab-P/G	431	284 (66)	151 (35)	43 (10)	17 (4)	13 (3)	13 (3)
G	430	237 (55)	95 (22)	22 (5)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

nab-P – nab-paklitaksel; G – gemcytabina; †† obserwacja chorych do 09.05.2013 r. (publikacja Goldstein 2015); \* w publikacji Goldstein 2015 podano jedynie odsetki chorych.

**Tab. 21. Analiza skuteczności nab-P + G vs G – zestawienie wyników, przeżycie wolne od progresji choroby.**

Badanie, grupa	Liczebność populacji, N	Przeżycie wolne od progresji choroby – ocena niezależna, mies., mediana [95%CI]	Przeżycie wolne od progresji choroby – ocena badacza, mies., mediana [95%CI]	Chorzy bez progresji i zgonu przez 6 mies.,* n (%)	Chorzy bez progresji i zgonu przez 12 mies.,* n (%)
----------------	-------------------------	---	--	--	---

Badanie, grupa	Liczebność populacji, N	Przeżycie wolne od progresji choroby – ocena niezależna, mies., mediana [95%CI]	Przeżycie wolne od progresji choroby – ocena badacza, mies., mediana [95%CI]	Chorzy bez progresji i zgonu przez 6 mies.,* n (%)	Chorzy bez progresji i zgonu przez 12 mies.,* n (%)
<b>MPACT†</b>		HR=0,69 [0,58; 0,82], p<0,001	HR=0,61 [0,52; 0,71], p<0,001		
nab-P/G	431	5,5 [4,5; 5,9]	5,3 [4,4; 5,5]	190 (44)	69 (16)
G	430	3,7 [3,6; 4,0]	3,5 [3,2; 3,6]	108 (25)	39 (9)

nab-P – nab-paklitaksel; G – gemcytabina; † obserwacja chorych do 17.09.2012 r. (publikacja Hoff 2013); \* w publikacji Hoff 2013 podano jedynie odsetki chorych.

**Tab. 22. Analiza skuteczności nab-P + G vs G – zestawienie wyników - cd.**

Badanie, grupa	Liczebność populacji, N	Obiektywna odpowiedź na leczenie,* ocena niezależna, n (%)	Obiektywna odpowiedź na leczenie,* ocena badacza, n (%)	Całkowita odpowiedź na leczenie, †† n (%)	Częściowa odpowiedź na leczenie, †† n (%)	Choroba stabilna, †† n (%)	Progresja choroby, †† n (%)
<b>MPACT†</b>							
nab-P/G	431	99 (23)	126 (29)	1 (<1)	98 (23)	118 (27)	86 (20)
G	430	31 (7)	33 (8)	0 (0)	31 (7)	122 (28)	110 (26)

nab-P – nab-paklitaksel; G – gemcytabina; † obserwacja chorych do 17.09.2012 r. (publikacja Hoff 2013); \* odpowiedź całkowita lub częściowa; †† ocena niezależna, brak możliwości oceny u 128 (30%) chorych z grupy nab-P/G i 167 (39%) chorych z grupy G (w tym u 72 (17%) chorych w grupie nab-P/G i 87 (20%) chorych w grupie G, u których nie przeprowadzono oceny poza oceną początkową).

**Tab. 23. Analiza skuteczności nab-P + G vs G – zestawienie wyników - cd.**

Badanie, grupa	Liczebność populacji, N	Choroba kontrolowana, n (%)	Czas do utraty kontroli choroby, mies., mediana [95%CI]	Redukcja poziomu CA19-9 o $\geq 20\%$ ,* n (%) / N	Redukcja poziomu CA19-9 o $\geq 90\%$ ,* n (%) / N
----------------	-------------------------	-----------------------------	---	--	--

Badanie, grupa	Liczebność populacji, N	Choroba kontrolowana, n (%)	Czas do utraty kontroli choroby, mies., mediana [95%CI]	Redukcja poziomu CA19-9 o $\geq 20\%$ ,* n (%) / N	Redukcja poziomu CA19-9 o $\geq 90\%$ ,* n (%) / N
<b>MPACT†</b>			HR=0,70 [0,60; 0,80, p<0,001		
nab-P/G	431	206 (48)	5,1 [4,1; 5,5]	231 (61)/379	117 (31)/379
G	430	141 (33)	3,6 [3,5; 3,9]	163 (44)/371	52 (14)/371

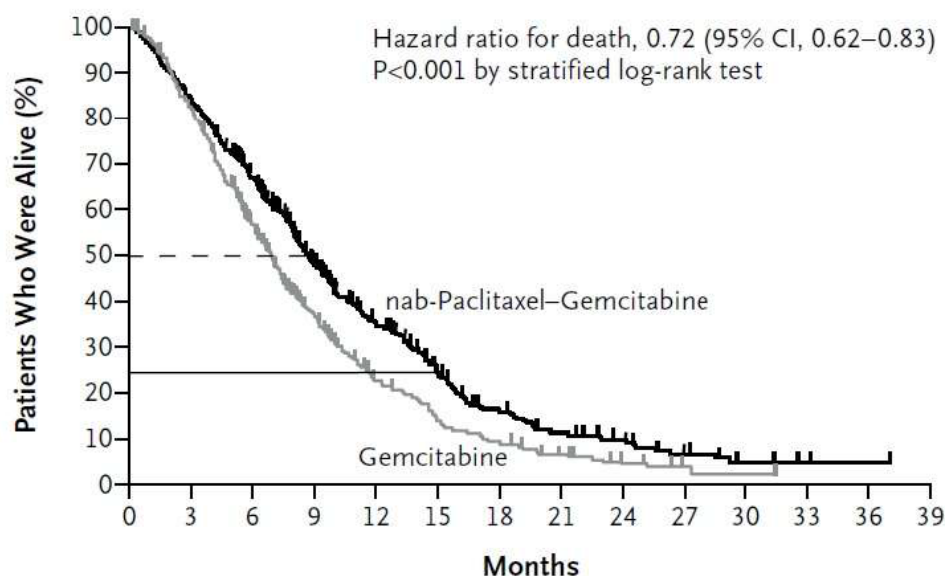
nab-P – nab-paklitaksel; G – gemcytabina; † obserwacja chorych do 17.09.2012 r. (publikacja Hoff 2013); \* w publikacji Hoff 2013 podano jedynie odsetki chorych.

### 5.1.1 Przeżycie całkowite

Obserwacja chorych do dnia 17.09.2012 r. wykazała, że w populacji ITT mediana przeżycia całkowitego wynosiła 8,5 miesiąca [95%CI: 7,89; 9,53] w grupie nab-paklitakselu w skojarzeniu z gemcytabiną i 6,7 miesiąca [95%CI: 6,01; 7,23] w grupie gemcytabiny.

W grupie nab-paklitakselu w skojarzeniu z gemcytabiną u chorych obserwowano istotnie statycznie mniejsze ryzyko zgonu niż w grupie gemcytabiny w monoterapii (HR=0,72 [95%CI: 0,62; 0,83],  $p<0,001$ ).

Rys. 6. Krzywa Kaplana-Meiera dla przeżycia całkowitego w populacji ITT (źródło: Hoff 2013).



#### No. at Risk

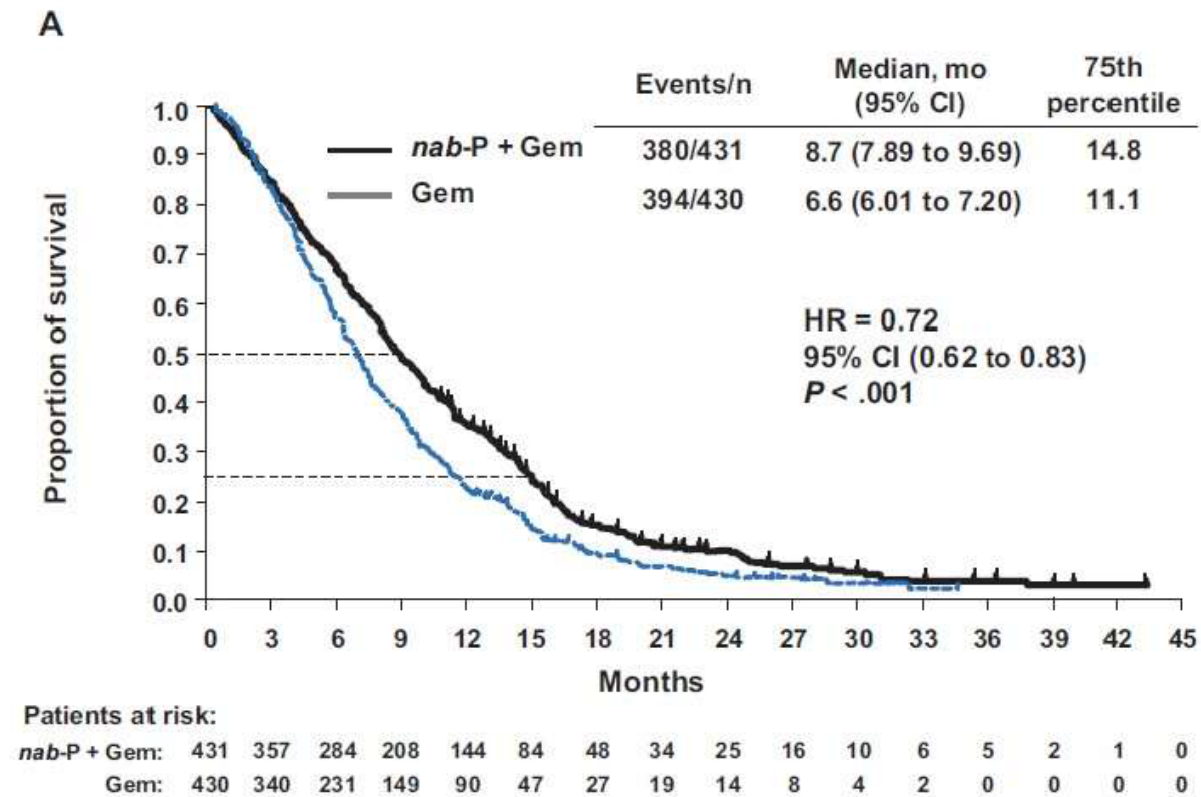
nab-Paclitaxel–Gemcitabine	431	357	269	169	108	67	40	27	16	9	4	1	1	0
Gemcitabine	430	340	220	124	69	40	26	15	7	3	1	0	0	0

#### 5.1.1.1 Przedłużona obserwacja

Przedłużona obserwacja badania MPACT (do 09.05.2013 r.) wykazała, że w populacji ITT mediana przeżycia całkowitego wynosiła 8,7 miesiąca [95%CI: 7,89; 9,69] w grupie nab-paklitakselu w skojarzeniu z gemcytabiną i 6,6 miesiąca [95%CI: 6,01; 7,20] w grupie gemcytabiny.

W grupie nab-paklitakselu w skojarzeniu z gemcytabiną u chorych obserwowano istotnie statycznie mniejsze ryzyko zgonu niż w grupie gemcytabiny w monoterapii (HR=0,72 [95%CI: 0,62; 0,83],  $p<0,001$ ).

Rys. 7. Krzywa Kaplana-Meiera dla przeżycia całkowitego w populacji ITT (źródło: Goldstein 2015).



### 5.1.2 Odsetki chorych przeżywających dany okres czasu

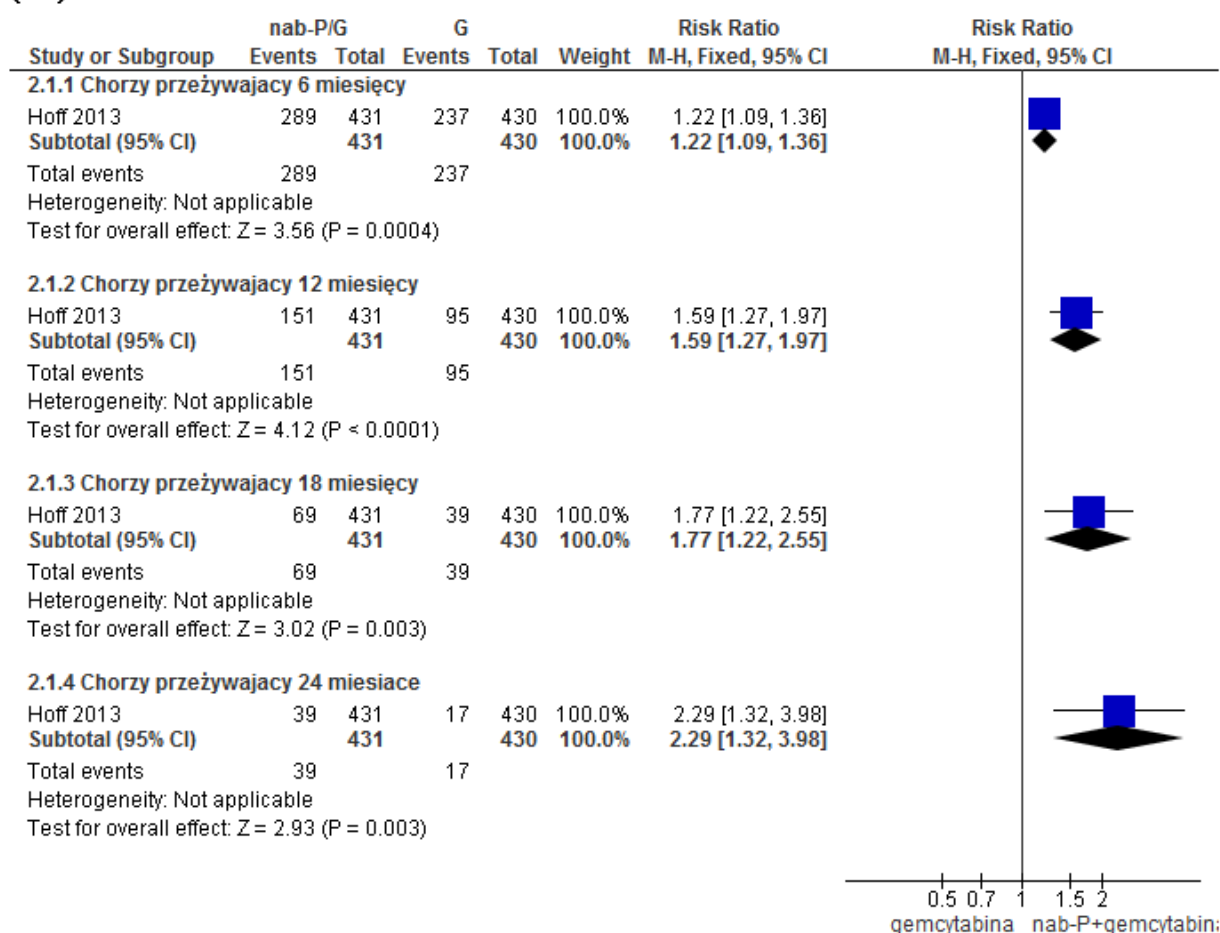
Obserwacja chorych do dnia 17.09.2012 r. wykazała, że odsetki chorych przeżywających odpowiednio 6, 12, 18 i 24 miesiące były istotnie statystycznie większe w grupie chorych leczonych nab-paklitaksem w skojarzeniu z gemcytabiną niż w grupie chorych leczonych gemcytabiną w monoterapii [odpowiednio: RR=1,22 [95%CI: 1,09; 1,36], p=0,0004; RD=0,12 [95%CI: 0,05; 0,18], p=0,003; NNT<sub>6 mies.</sub>=9 [95%CI: 6; 19]; RR=1,59 [95%CI: 1,27; 1,97], p<0,0001; RD=0,13 [95%CI: 0,07; 0,19], p<0,0001; NNT<sub>12 mies.</sub>=8 [95%CI: 6; 15]; RR=1,77 [95%CI: 1,22; 2,55], p=0,003; RD=0,07 [95%CI: 0,03; 0,11], p=0,002; NNT<sub>18 mies.</sub>=15 [95%CI: 9; 40] oraz RR=2,29 [95%CI: 1,32; 3,98], p=0,003; RD=0,05 [95%CI: 0,02; 0,08], p=0,002; NNT<sub>24 mies.</sub>=20 [95%CI: 12; 55]].

**Tab. 24. Analiza skuteczności nab-P + G vs G. Odsetki chorych przeżywających dany okres czasu.**

	N <sub>i</sub> /N <sub>k</sub>	RR [95% CI]	p	RD [95% CI]	p	NNT [95% CI]
Chorzy przeżywający 6 miesięcy†	431/430	1,22 [1,09; 1,36]	0,0004	0,12 [0,05; 0,18]	0,003	9 [6; 19]
Chorzy przeżywający 12 miesięcy†	431/430	1,59 [1,27; 1,97]	<0,0001	0,13 [0,07; 0,19]	<0,0001	8 [6; 15]
Chorzy przeżywający 18 miesięcy†	431/430	1,77 [1,22; 2,55]	0,003	0,07 [0,03; 0,11]	0,002	15 [9; 40]
Chorzy przeżywający 24 miesięcy†	431/430	2,29 [1,32; 3,98]	0,003	0,05 [0,02; 0,08]	0,002	20 [12; 55]

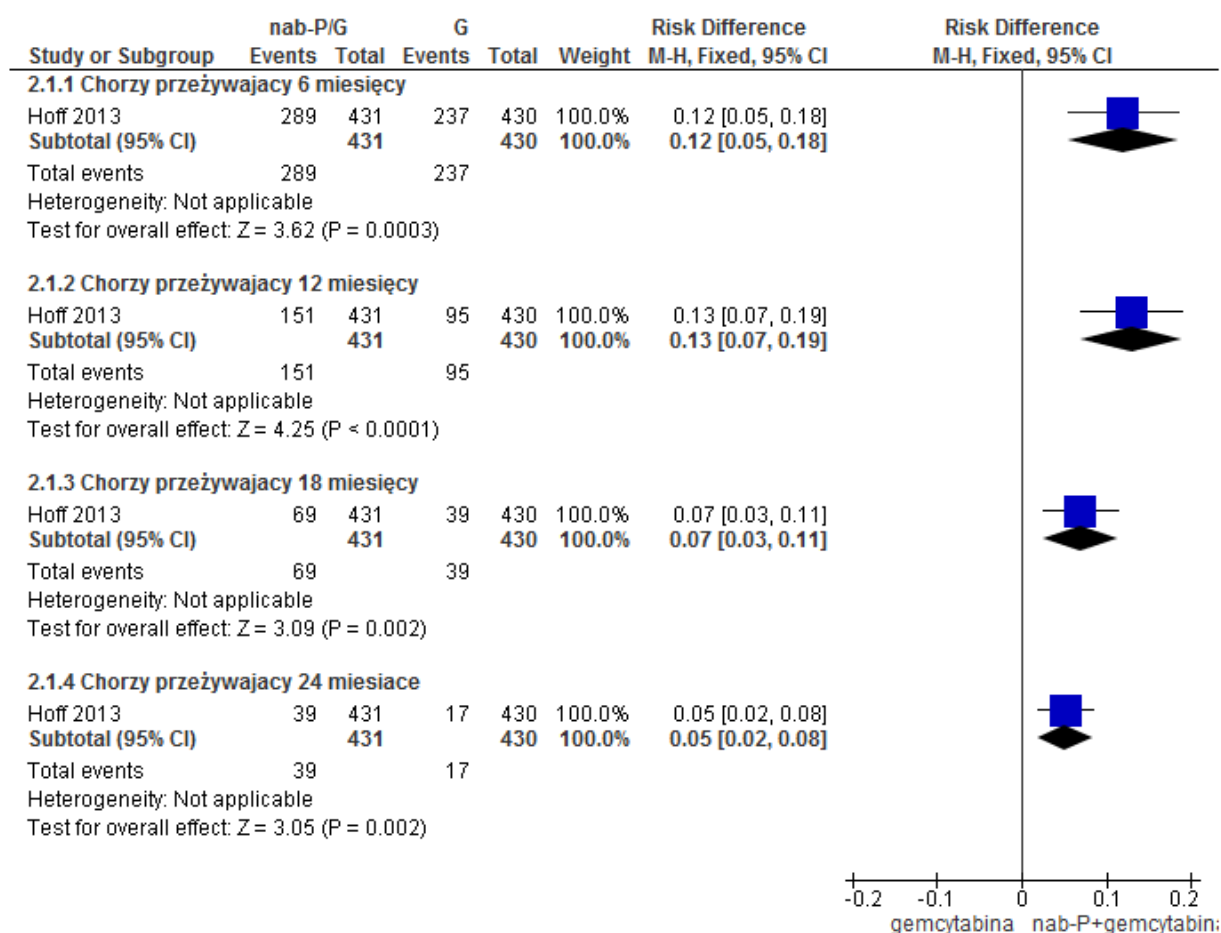
† obserwacja chorych do 17.09.2012 r. (publikacja Hoff 2013).

**Rys. 8. Analiza skuteczności nab-P + G vs G. Odsetki chorych przeżywających dany okres czasu (RR).**





Rys. 9. Analiza skuteczności nab-P + G vs G. Odsetki chorych przeżywających dany okres czasu (RD).



### 5.1.2.1 Przedłużona obserwacja

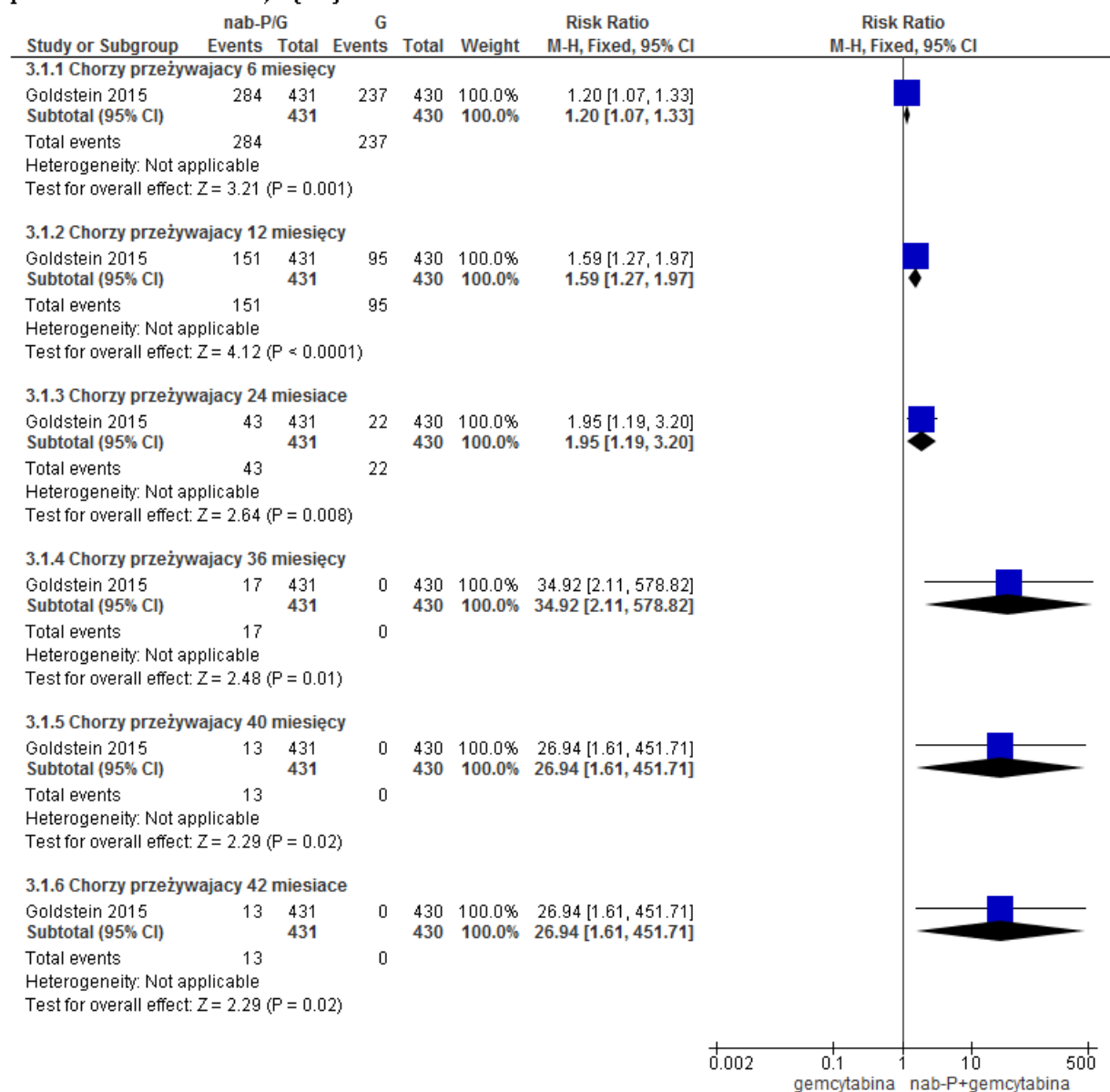
Przedłużona obserwacja badania MPACT (do 09.05.2013 r.) wykazała, że odsetki chorych przeżywających odpowiednio 6, 12, 24, 36, 40 i 42 miesiące były istotnie statystycznie większe w grupie chorych leczonych nab-paklitakselem w skojarzeniu z gemcytabiną niż w grupie chorych leczonych gemcytabiną w monoterapii (odpowiednio: RR=1,20 [95%CI: 1,07; 1,33], p=0,001; RD=0,11 [95%CI: 0,04; 0,17], p=0,001; NNT<sub>6 mies.</sub>=10 [95%CI: 6; 24]; RR=1,59 [95%CI: 1,27; 1,97], p<0,0001; RD=0,13 [95%CI: 0,07; 0,19], p<0,0001; NNT<sub>12 mies.</sub>=8 [95%CI: 6; 15]; RR=1,95 [95%CI: 1,19; 3,20], p=0,008; RD=0,05 [95%CI: 0,01; 0,08], p=0,007; NNT<sub>24 mies.</sub>=21 [95%CI: 12; 75]; RR=34,92 [95%CI: 2,11; 578,82], p=0,01; RD=0,04 [95%CI: 0,02; 0,06], p<0,0001; NNT<sub>36 mies.</sub>=26 [95%CI: 18; 49]; RR=26,94 [95%CI: 1,61; 451,71], p=0,02; RD=0,03 [95%CI: 0,01; 0,05], p=0,0004; NNT<sub>40 mies.</sub>=34 [95%CI: 22; 75] oraz RR=26,94 [95%CI: 1,61; 451,71], p=0,02; RD=0,03 [95%CI: 0,01; 0,05], p=0,0004; NNT<sub>42 mies.</sub>=34 [95%CI: 22; 75]).

**Tab. 25. Analiza skuteczności nab-P + G vs G. Odsetki chorych przeżywających dany okres czasu – przedłużona obserwacja.**

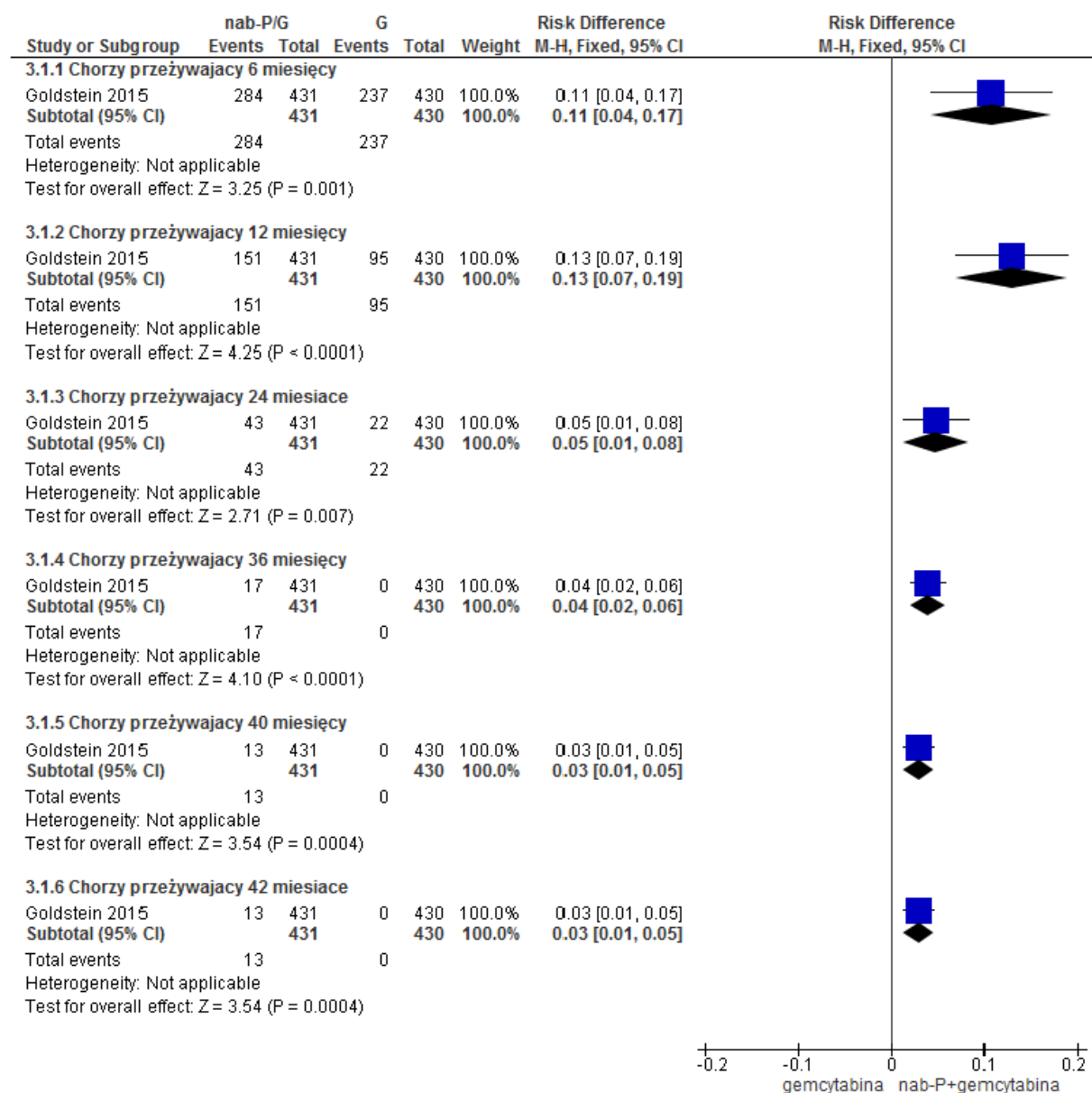
	N <sub>i</sub> /N <sub>k</sub>	RR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNT [95%CI]
Chorzy przeżywający 6 miesięcy†	431/430	1,20 [1,07; 1,33]	0,001	0,11 [0,04; 0,17]	0,001	10 [6; 24]
Chorzy przeżywający 12 miesięcy†	431/430	1,59 [1,27; 1,97]	<0,0001	0,13 [0,07; 0,19]	<0,0001	8 [6; 15]
Chorzy przeżywający 24 miesięcy†	431/430	1,95 [1,19; 3,20]	0,008	0,05 [0,01; 0,08]	0,007	21 [12;75]
Chorzy przeżywający 36 miesięcy†	431/430	34,92 [2,11; 578,82]	0,01	0,04 [0,02; 0,06]	<0,0001	26 [18; 49]
Chorzy przeżywający 40 miesięcy†	431/430	26,94 [1,61; 451,71]	0,02	0,03 [0,01; 0,05]	0,0004	34 [22; 75]
Chorzy przeżywający 42 miesięcy†	431/430	26,94 [1,61; 451,71]	0,02	0,03 [0,01; 0,05]	0,0004	34 [22; 75]

† obserwacja chorych do 09.05.2013 r. (publikacja Goldstein 2015).

Rys. 10. Analiza skuteczności nab-P + G vs G. Odsetki chorych przeżywających dany okres czasu – przedłużona obserwacja (RR).



Rys. 11. Analiza skuteczności nab-P + G vs G. Odsetki chorych przeżywających dany okres czasu - przedłużona obserwacja (RD).



### 5.1.3 Przeżycie wolne od progresji choroby

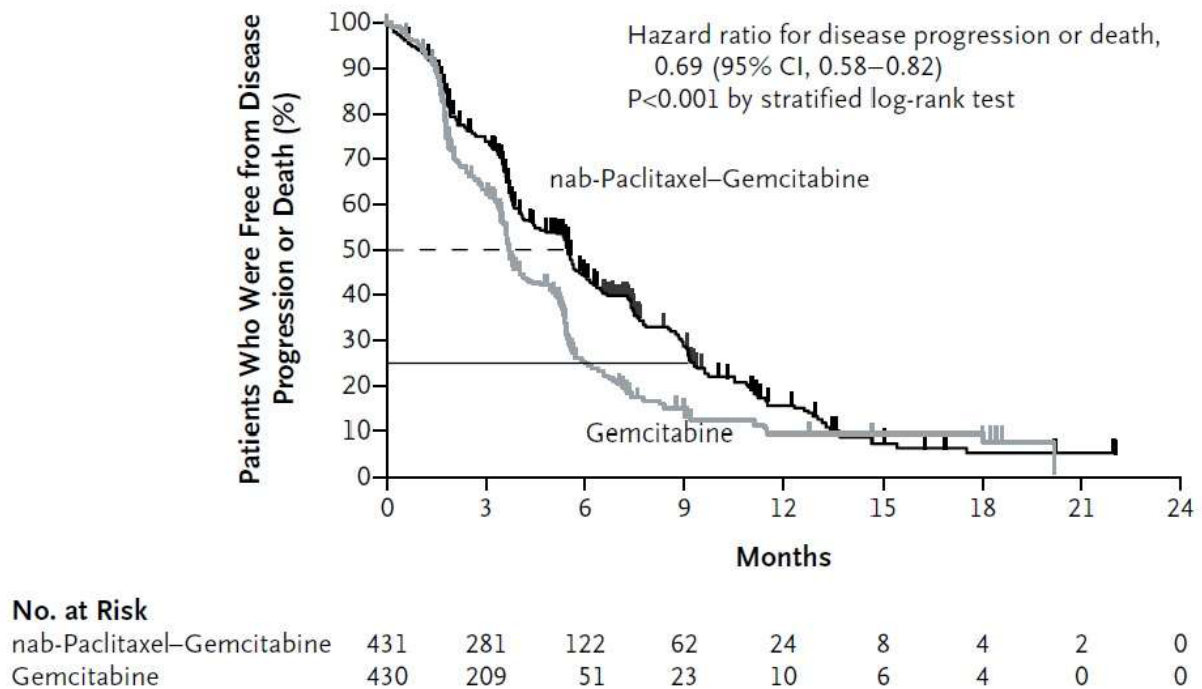
W populacji ITT mediana przeżycia wolnego od progresji choroby według oceny niezależnej wynosiła 5,5 miesiąca [95%CI: 4,5; 5,9] w grupie nab-paklitakselu w skojarzeniu z gemcytabiną i 3,7 miesiąca [95%CI: 3,6; 4,0] w grupie gemcytabiny.

W grupie nab-paklitakselu w skojarzeniu z gemcytabiną ryzyko progresji lub zgonu było o 31% niższe niż w grupie gemcytabiny w monoterapii (ocena niezależna: HR=0,69 [95%CI: 0,58; 0,82, p<0,001).

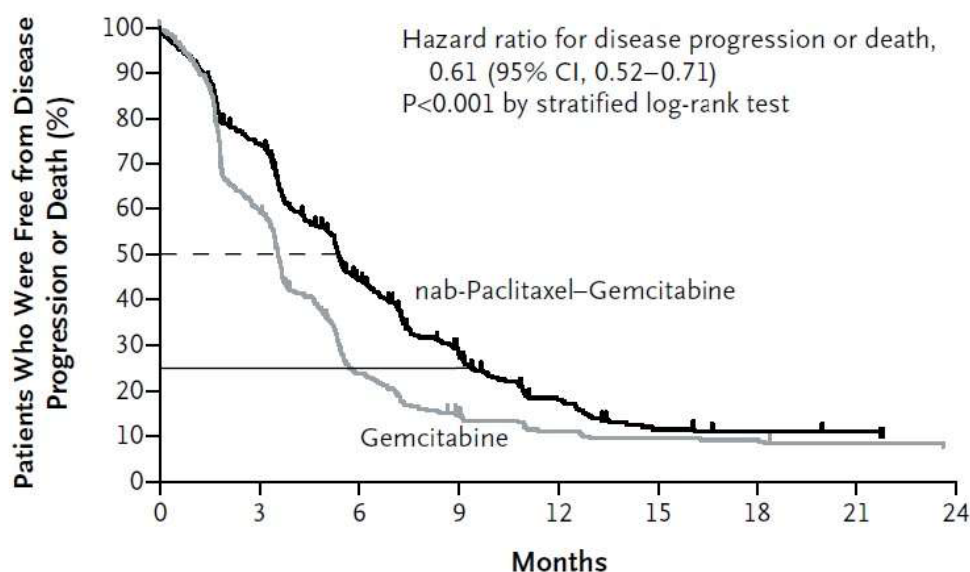
W populacji ITT mediana przeżycia wolnego od progresji choroby według oceny badacza wynosiła 5,3 miesiąca [95%CI: 4,4; 5,5] w grupie nab-paklitakselu w skojarzeniu z gemcytabiną i 3,5 miesiąca [95%CI: 3,2; 3,6] w grupie gemcytabiny.

W grupie nab-paklitakselu w skojarzeniu z gemcytabiną ryzyko progresji lub zgonu było o 39% niższe niż w grupie gemcytabiny w monoterapii (ocena badacza: HR=0,61 [95%CI: 0,52; 0,71, p<0,001]).

Rys. 12. Krzywa Kaplana-Meiera dla przeżycia wolnego od progresji choroby w populacji ITT, według oceny niezależnej (źródło: Hoff 2013).



Rys. 13. Krzywa Kaplana-Meiera dla przeżycia wolnego od progresji choroby w populacji ITT, według oceny badacza (źródło: Hoff 2013).



**No. at Risk**

	0	3	6	9	12	15	18	21	24
nab-Paclitaxel-Gemcitabine	431	288	132	64	26	8	5	3	0
Gemcitabine	430	211	54	24	9	5	4	1	0

### 5.1.4 Odsetki chorych bez progresji choroby

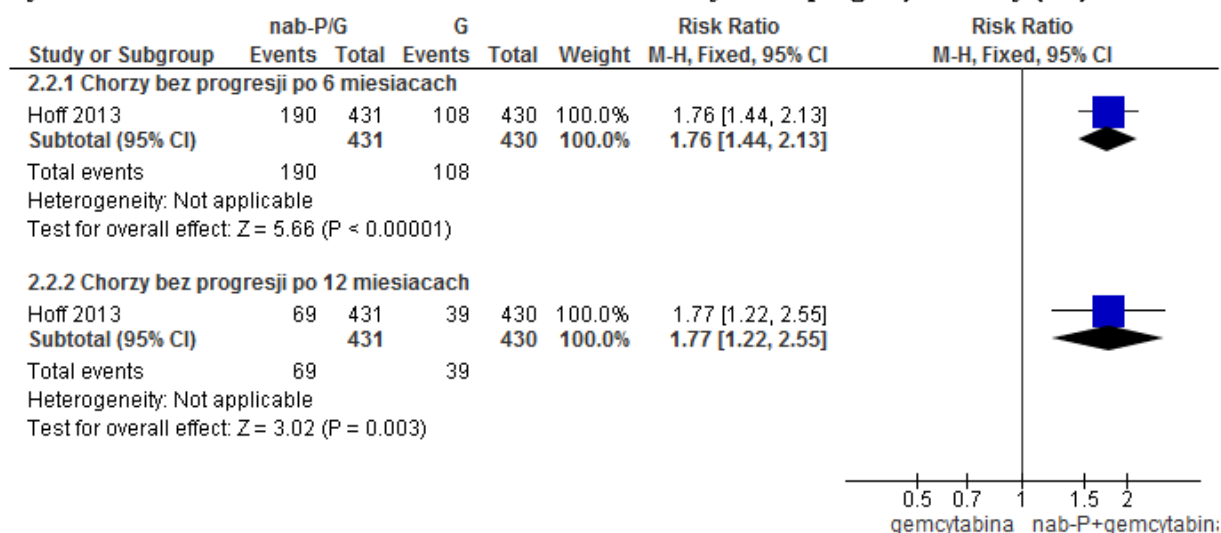
Odsetki chorych bez progresji choroby (chorzy, u których nie wystąpił zgon ani progresja choroby) po 6 i 12 miesiącach były istotnie statystycznie większe w grupie chorych leczonych nab-paklitakselem w skojarzeniu z gemcytabiną niż w grupie chorych leczonych gemcytabiną w monoterapii (odpowiednio: RR=1,76 [95%CI: 1,44; 2,13], p<0,00001; RD=0,19 [95%CI: 0,13; 0,25], p<0,00001; NNT<sub>6 mies.</sub>=6 [95%CI: 4; 8] oraz RR=1,77 [95%CI: 1,22; 2,55], p=0,003; RD=0,07 [95%CI: 0,03; 0,11], p=0,002; NNT<sub>12 mies.</sub>=15 [95%CI: 9; 40]).

Tab. 26. Analiza skuteczności nab-P + G vs G. Odsetki chorych bez progresji choroby.

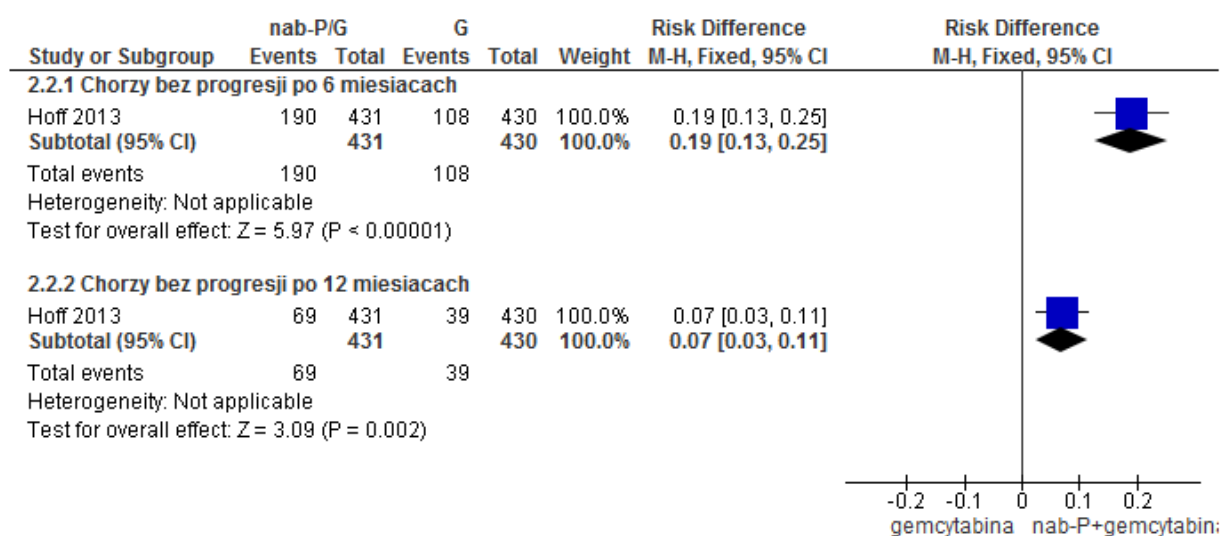
	N <sub>i</sub> /N <sub>k</sub>	RR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNT [95%CI]
Chorzy bez progresji po 6 miesiącach †	431/430	1,76 [1,44; 2,13]	<0,00001	0,19 [0,13; 0,25]	<0,00001	6 [4; 8]
Chorzy bez progresji po 12 miesiącach †	431/430	1,77 [1,22; 2,55]	0,003	0,07 [0,03; 0,11]	0,002	15 [9; 40]

† obserwacja chorych do 17.09.2012 r. (publikacja Hoff 2013).

Rys. 14. Analiza skuteczności nab-P + G vs G. Odsetki chorych bez progresji choroby (RR).



Rys. 15. Analiza skuteczności nab-P + G vs G. Odsetki chorych bez progresji choroby (RD).



### 5.1.5 Obiektywna odpowiedź na leczenie

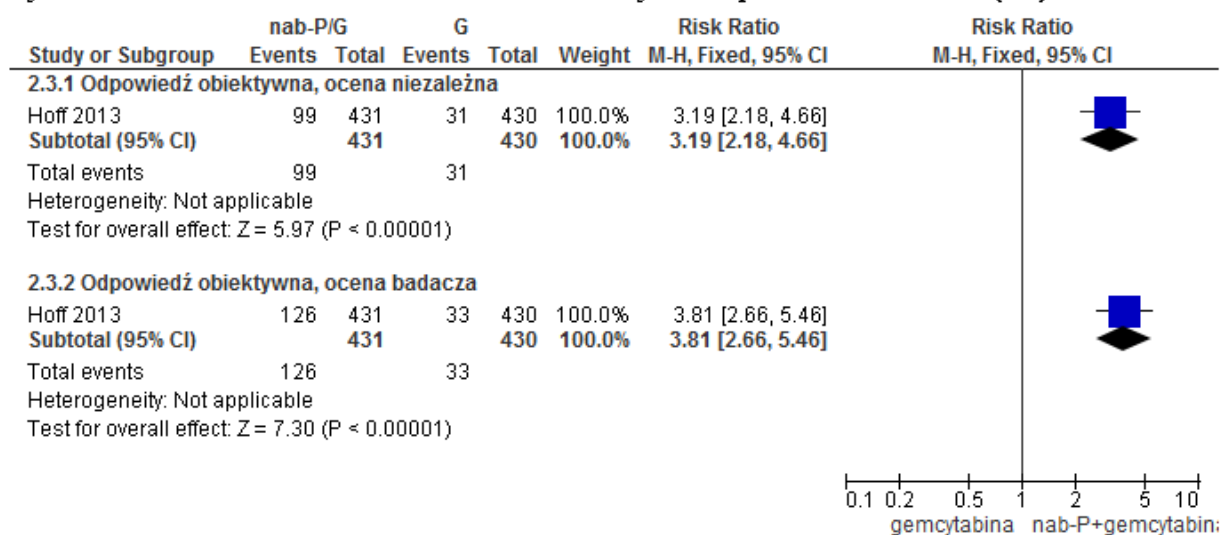
Obiektywna odpowiedź na leczenie (odpowiedź całkowita lub częściowa) występowała istotnie statystycznie częściej w grupie chorych leczonych nab-paklitaksem w skojarzeniu z gemcytabiną niż w grupie chorych leczonych gemcytabiną w monoterapii (ocena niezależna: RR=3,19 [95%CI: 2,18; 4,66], p<0,00001; RD=0,16 [95%CI: 0,11; 0,20], p<0,00001; NNT<sub>36 mies.</sub>=7 [95%CI: 5; 10]; ocena badacza RR=3,81 [95%CI: 2,66; 5,46], p<0,00001; RD=0,22 [95%CI: 0,17; 0,27], p<0,00001; NNT<sub>36 mies.</sub>=5 [95%CI: 4; 7]).

**Tab. 27. Analiza skuteczności nab-P + G vs G. Obiektywna odpowiedź na leczenie.**

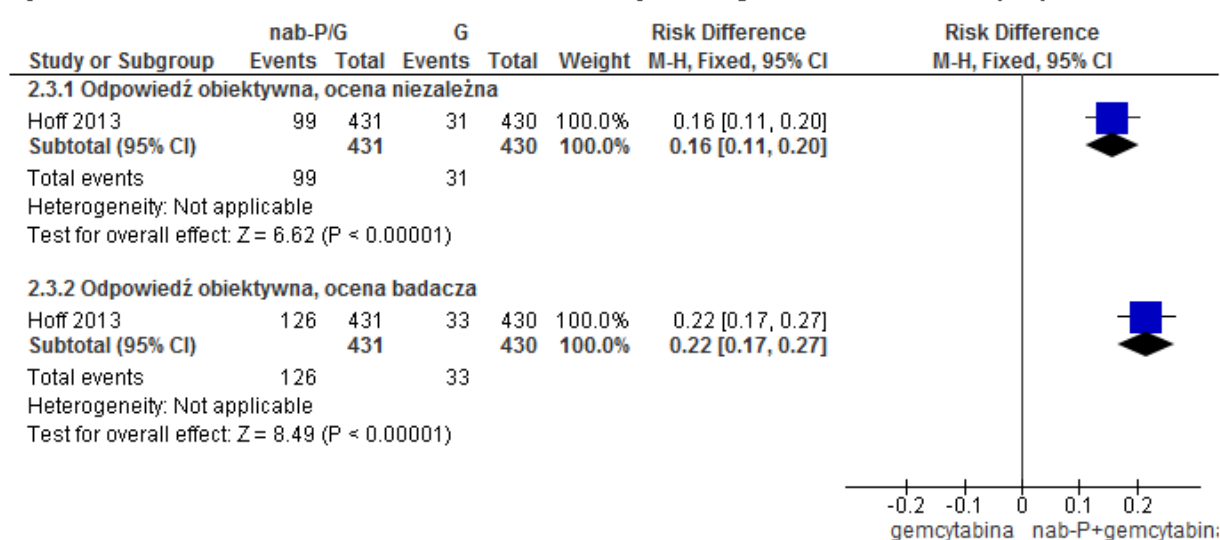
	N <sub>i</sub> /N <sub>k</sub>	RR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNT [95%CI]
Ocena niezależna†	431/430	3,19 [2,18; 4,66]	<0,00001	0,16 [0,11; 0,20]	<0,00001	7 [5; 10]
Ocena badacza†	431/430	3,81 [2,66; 5,46]	<0,00001	0,22 [0,17; 0,27]	<0,00001	5 [4; 7]

† obserwacja chorych do 17.09.2012 r. (publikacja Hoff 2013).

**Rys. 16. Analiza skuteczności nab-P + G vs G. Obiektywna odpowiedź na leczenie (RR).**



**Rys. 17. Analiza skuteczności nab-P + G vs G. Obiektywna odpowiedź na leczenie (RD).**



### 5.1.6 Odpowiedź na leczenie

W grupie chorych leczonych nab-paklitakselem w skojarzeniu z gemcytabiną istotnie statystycznie częściej niż w grupie chorych leczonych gemcytabiną w monoterapii wy-



stępowała częściowa odpowiedź na leczenie (ocena niezależna, RR=3,15 [95%CI: 2,15; 4,62],  $p<0,00001$ ; RD=0,16 [95%CI: 0,11; 0,20],  $p<0,00001$ ; NNT<sub>36 mies.</sub>=7 [95%CI: 5; 10]).

Częstość występowania progresji choroby była większa w grupie gemcytabiny w monoterapii niż w grupie nab-paklitakselu w skojarzeniu z gemcytabiną, jednak istotność statystyczną uzyskano jedynie dla parametru RD (ocena niezależna, RR=0,78 [95%CI: 0,61; 1,00003],  $p=0,05$  – wynik nieistotny statystycznie; RD=-0,06 [95%CI: -0,11; -0,004],  $p=0,05$  – wynik istotny statystycznie; NNT<sub>36 mies.</sub>=na).

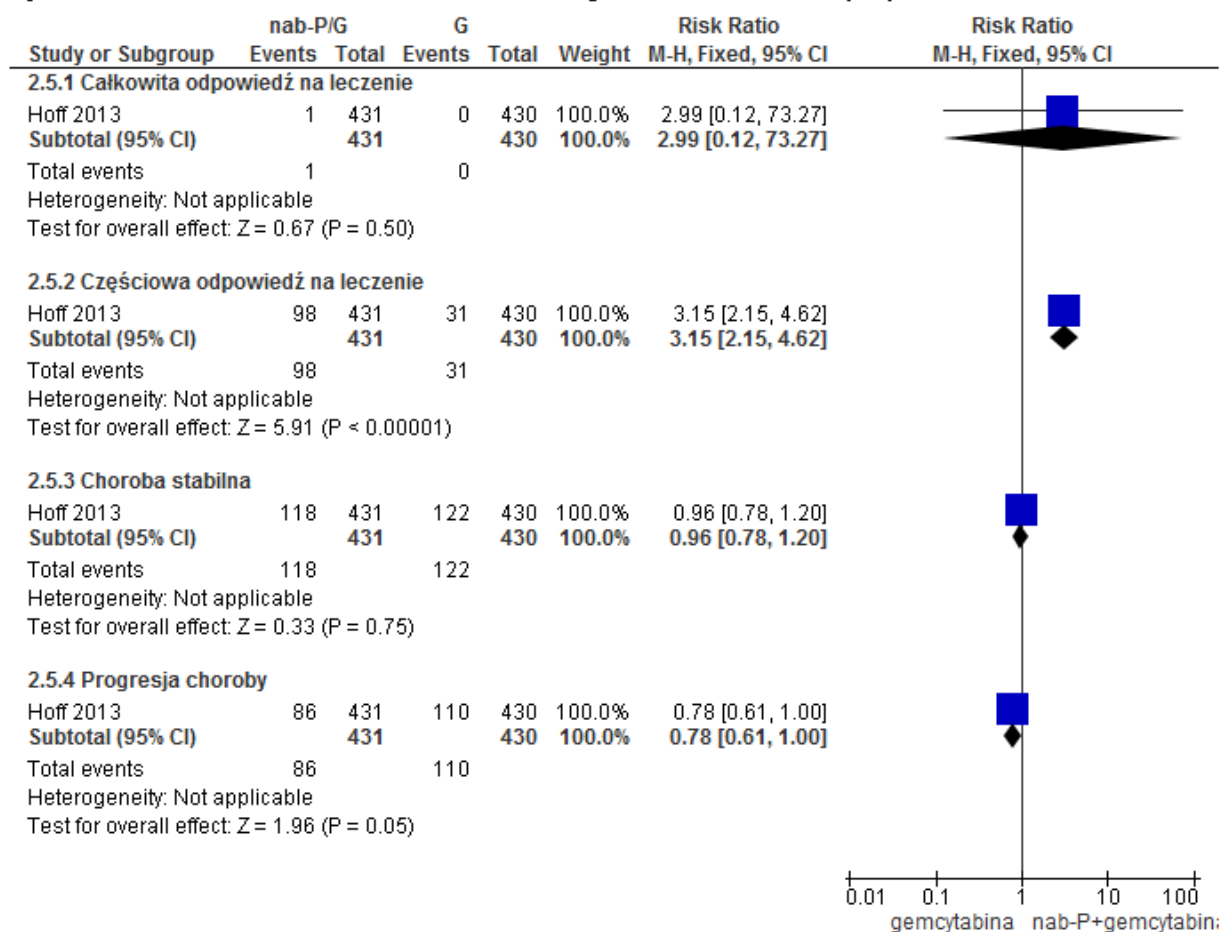
Częstości występowania całkowitej odpowiedzi na leczenie oraz choroby stabilnej były zbliżone w grupach nab-paklitakselu i gemcytabiny (ocena niezależna, odpowiednio: RR=2,99 [95%CI: 0,12; 73,27],  $p=ns$ ; RD=0,002 [95%CI: -0,004; 0,01],  $p=ns$ ; NNT<sub>36 mies.</sub>=na oraz RR=0,96 [95%CI: 0,78; 1,20],  $p=ns$ ; RD=-0,01 [95%CI: -0,07; 0,05],  $p=ns$ ; NNT<sub>36 mies.</sub>=na).

**Tab. 28. Analiza skuteczności nab-P + G vs G. Odpowiedź na leczenie.\***

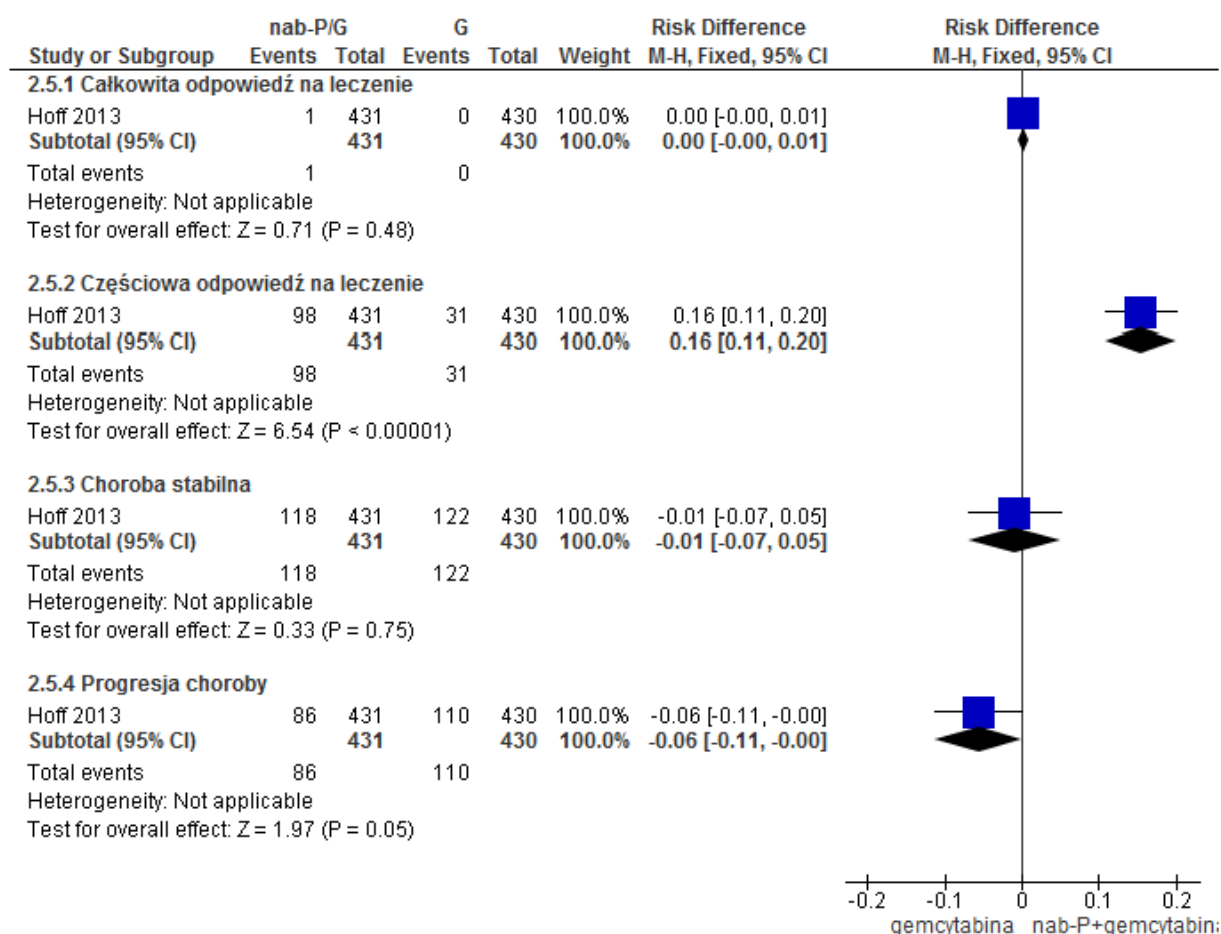
	N <sub>i</sub> /N <sub>k</sub>	RR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNT [95%CI]
Całkowita odpowiedź na leczenie†	431/430	2,99 [0,12; 73,27]	ns	0,002 [-0,004; 0,01]	ns	na
Częściowa odpowiedź na leczenie†	431/430	3,15 [2,15; 4,62]	<0,00001	0,16 [0,11; 0,20]	<0,00001	7 [5; 10]
Choroba stabilna	431/430	0,96 [0,78; 1,20]	ns	-0,01 [-0,07; 0,05]	ns	na
Progresja choroby†	431/430	0,78 [0,61; 1,00003]	0,05	-0,06 [-0,11; -0,004]	0,05	na

\* ocena niezależna odpowiedzi na leczenie; † obserwacja chorych do 17.09.2012 r. (publikacja Hoff 2013).

Rys. 18. Analiza skuteczności nab-P + G vs G. Odpowiedź na leczenie (RR).



Rys. 19. Analiza skuteczności nab-P + G vs G. Odpowiedź na leczenie (RD).



### 5.1.7 Choroba kontrolowana

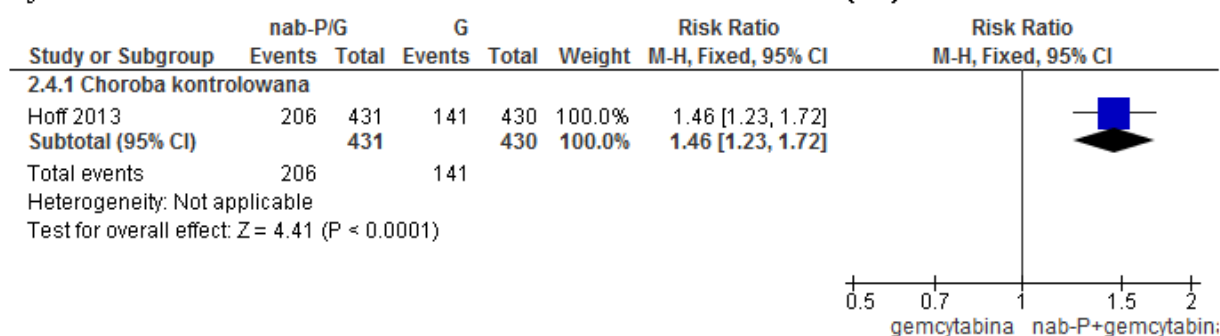
W grupie chorych leczonych nab-paklitaksem w skojarzeniu z gemcytabiną istotnie statystycznie częściej niż w grupie chorych leczonych gemcytabiną w monoterapii występowała choroba kontrolowana (stabilna choroba przez  $\geq 16$  tyg., potwierdzona całkowita odpowiedź na leczenie lub potwierdzona częściowa odpowiedź na leczenie; RR=1,46 [95%CI: 1,23; 1,72],  $p < 0,0001$ ; RD=0,15 [95%CI: 0,09; 0,21],  $p < 0,00001$ ; NNT<sub>36 mies.</sub>=7 [95%CI: 5; 12]).

Tab. 29. Analiza skuteczności nab-P + G vs G. Choroba kontrolowana.

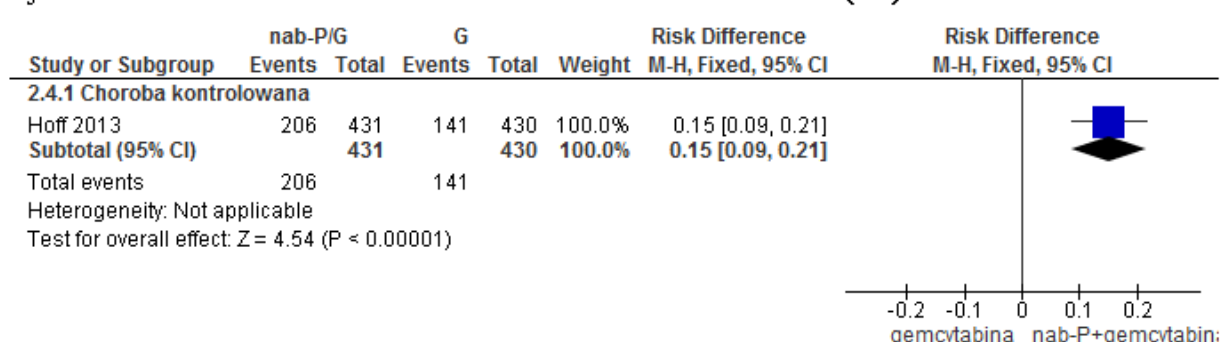
	$N_i/N_k$	RR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNT [95%CI]
Choroba kontrolowana†	431/430	1,46 [1,23; 1,72]	<0,0001	0,15 [0,09; 0,21]	<0,00001	7 [5; 12]

† obserwacja chorych do 17.09.2012 r. (publikacja Hoff 2013).

Rys. 20. Analiza skuteczności nab-P + G vs G. Choroba kontrolowana (RR).



Rys. 21. Analiza skuteczności nab-P + G vs G. Choroba kontrolowana (RD).



### 5.1.8 Czas do utraty kontroli choroby

Mediana czasu do utraty kontroli choroby według oceny niezależnej wynosiła 5,1 miesiąca [95%CI: 4,1; 5,5] w grupie nab-paklitakselu w skojarzeniu z gemcytabiną i 3,6 miesiąca [95%CI: 3,5; 3,9] w grupie gemcytabiny.

W grupie nab-paklitakselu w skojarzeniu z gemcytabiną u chorych obserwowano istotnie statycznie mniejsze ryzyko wystąpienia utraty kontroli choroby niż w grupie gemcytabiny w monoterapii (HR=0,70 [95%CI: 0,60; 0,80, p<0,001).

### 5.1.9 Redukcja poziomu CA19-9

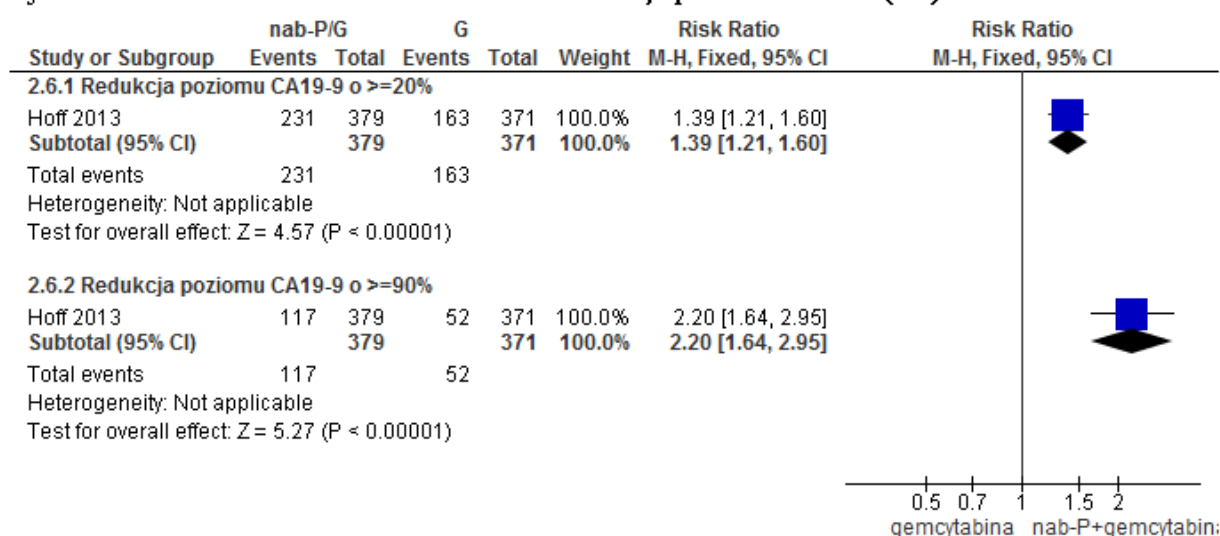
W grupie chorych leczonych nab-paklitakselem w skojarzeniu z gemcytabiną istotnie statystycznie częściej niż w grupie chorych leczonych gemcytabiną w monoterapii obserwowano redukcję poziomu CA19-9 o co najmniej 20% oraz o co najmniej 90% (odpowiednio: RR=1,39 [95%CI: 1,21; 1,60], p<0,00001; RD=0,17 [95%CI: 0,10; 0,24], p<0,00001; NNT<sub>36 mies.</sub>=6 [95%CI: 5; 11] oraz RR=2,20 [95%CI: 1,64; 2,95], p<0,00001; RD=0,17 [95%CI: 0,11; 0,23], p<0,00001; NNT<sub>36 mies.</sub>=6 [95%CI: 5; 10]).

Tab. 30. Analiza skuteczności nab-P + G vs G Redukcja poziomu CA19-9.

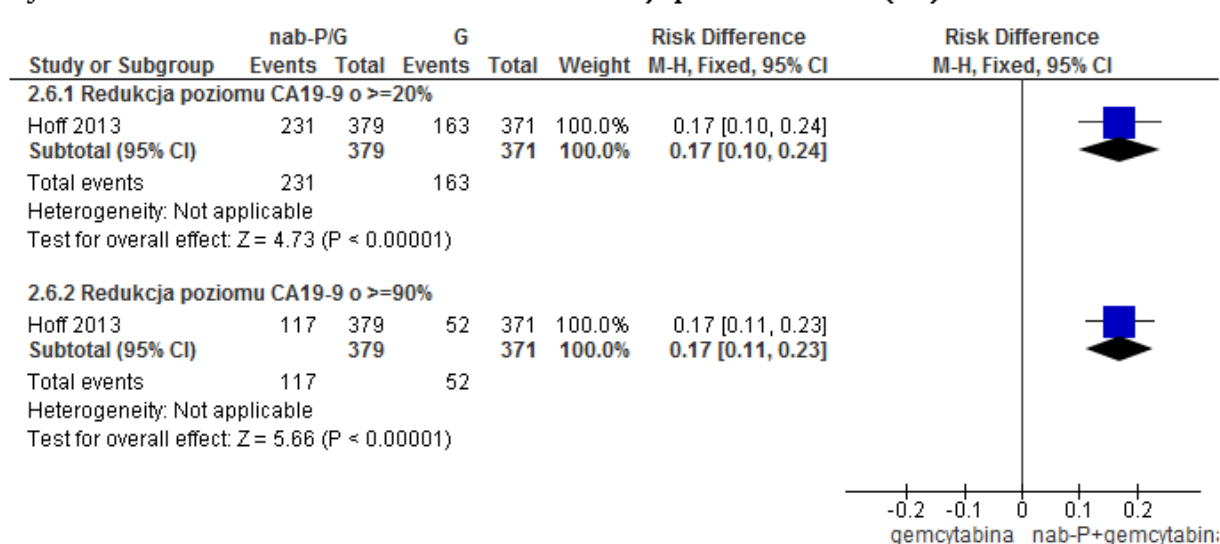
	$N_i/N_k$	RR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNT [95%CI]
Redukcja poziomu CA19-9 o $\geq 20\%$ †	379/371	1,39 [1,21; 1,60]	<0,00001	0,17 [0,10; 0,24]	<0,00001	6 [5; 11]
Redukcja poziomu CA19-9 o $\geq 90\%$ †	379/371	2,20 [1,64; 2,95]	<0,00001	0,17 [0,11; 0,23]	<0,00001	6 [5; 10]

† obserwacja chorych do 17.09.2012 r. (publikacja Hoff 2013).

Rys. 22. Analiza skuteczności nab-P + G vs G. Redukcja poziomu CA19-9 (RR).



Rys. 23. Analiza skuteczności nab-P + G vs G. Redukcja poziomu CA19-9 (RD).



### 5.1.10 Ocena skuteczności w subpopulacjach chorych

Przeżycie całkowite oraz przeżycie wolne od progresji choroby oceniano w predefiniowanych subpopulacjach chorych. Wyniki analizy wykazały, że większa redukcja ryzyka zgonu oraz ryzyka progresji choroby lub zgonu związana ze stosowaniem nab-paklitakselu występuje u chorych z bardziej zaawansowaną chorobą (chorych z gorszym stanem sprawności, przerzutami nowotworowymi do wątroby, >3 miejscami przerzutów nowotworowych oraz poziomem CA19-9 59 razy powyżej górnej granicy normy).

W analizie czynników prognostycznych przeżycia chorych w badaniu MPACT przeprowadzonej w publikacji Tabernero 2015<sup>19</sup> wykazano, że stan sprawności w skali Karnofsky'ego, obecność przerzutów do wątroby oraz liczba miejsc przerzutów stanowią ważne czynniki prognostyczne. W analizie wieloczynnikowej wykazano również, że początkowy poziom CA19-9 nie jest niezależnym czynnikiem prognostycznym przeżycia całkowitego.

#### 5.1.10.1 Przeżycie całkowite

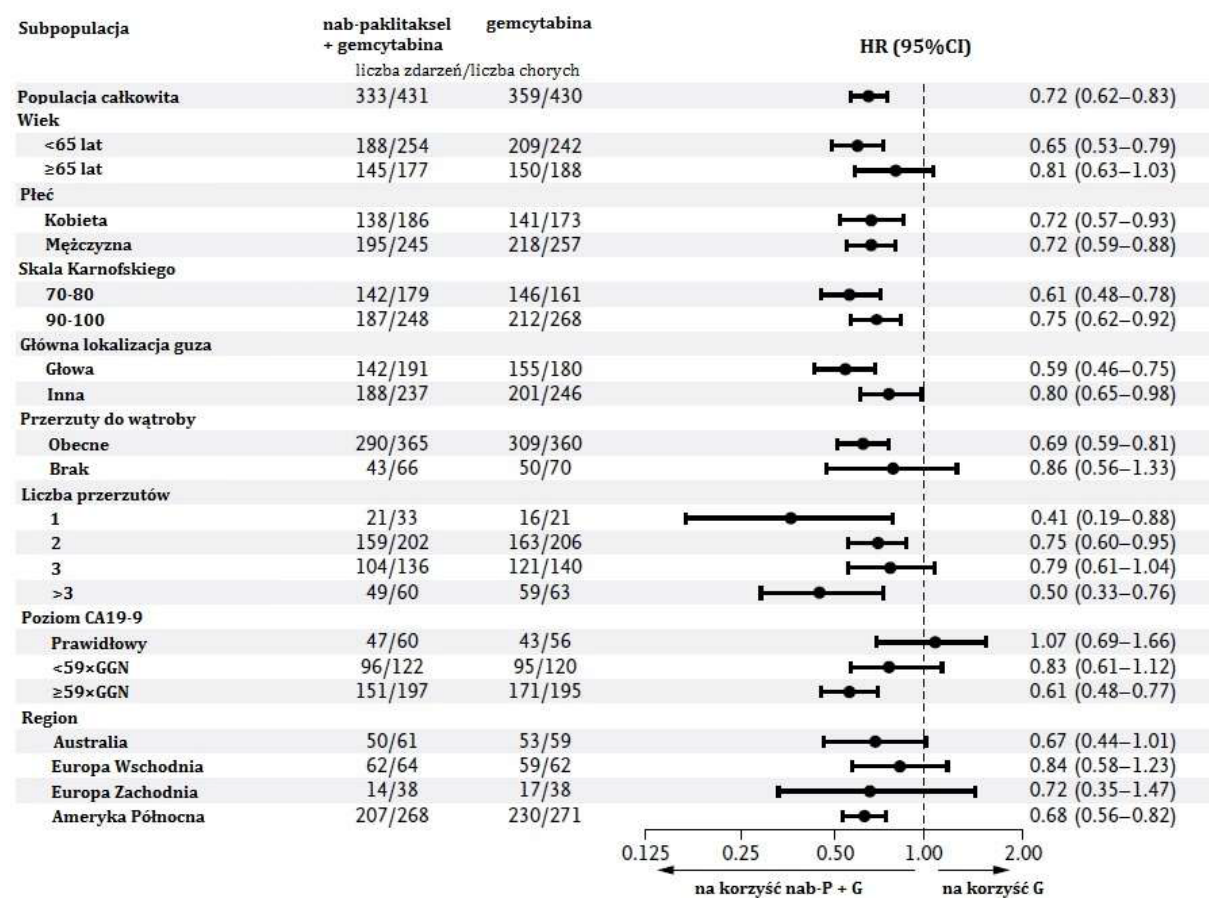
**Tab. 31. Analiza skuteczności nab-P + G vs G w subpopulacjach chorych. Przeżycie całkowite (źródło: Hoff 2013).**

	Liczba zdarzeń w grupie nab-P + G	N <sub>1</sub>	Liczba zdarzeń w grupie G	N <sub>2</sub>	HR [95%CI]
Populacja całkowita	333	431	359	430	0,72 [0,62; 0,83]
<b>Wiek</b>					
<65 lat	188	254	209	242	0,65 [0,53; 0,79]
≥65 lat	145	177	150	188	0,81 [0,63; 1,03]
<b>Płeć</b>					
Kobieta	138	186	141	173	0,72 [0,57; 0,93]
Mężczyzna	195	245	218	257	0,72 [0,59; 0,88]
<b>Skala Karnofskiego</b>					
70-80	142	179	146	161	0,61 [0,48; 0,78]
90-100	187	248	212	268	0,75 [0,62; 0,92]
<b>Główna lokalizacja guza</b>					
Głowa	142	191	155	180	0,59 [0,46; 0,75]
Inna	188	237	201	246	0,80 [0,65; 0,98]
<b>Przerzutu do wątroby</b>					
Obecne	290	365	309	360	0,69 [0,59; 0,81]
Brak	43	66	50	70	0,86 [0,56; 1,33]
<b>Liczba przerzutów</b>					

	Liczba zdarzeń w grupie nab-P + G	N <sub>i</sub>	Liczba zdarzeń, w grupie G	N <sub>k</sub>	HR [95%CI]
1	21	33	16	21	0,41 [0,19; 0,88]
2	159	202	163	206	0,75 [0,60; 0,95]
3	104	136	121	140	0,79 [0,61; 1,04]
>3	49	60	59	63	0,50 [0,33; 0,76]
Poziom CA19-9					
Prawidłowy	47	60	43	56	1,07 [0,69; 1,66]
<59×GGN	96	122	95	120	0,83 [0,61; 1,12]
≥59×GGN	151	197	171	195	0,61 [0,48; 0,77]
Region					
Australia	50	61	53	59	0,67 [0,44; 1,01]
Europa Wschodnia	62	64	59	62	0,84 [0,58; 1,23]
Europa Zachodnia	14	38	17	38	0,72 [0,35; 1,47]
Ameryka Północna	207	268	230	271	0,68 [0,56; 0,82]

GGN – górna granica normy.

Rys. 24. Analiza skuteczności nab-P + G vs G w subpopulacjach chorych. Przeżycie całkowite (źródło: Hoff 2013).





### 5.1.10.1.1 Przedłużona obserwacja

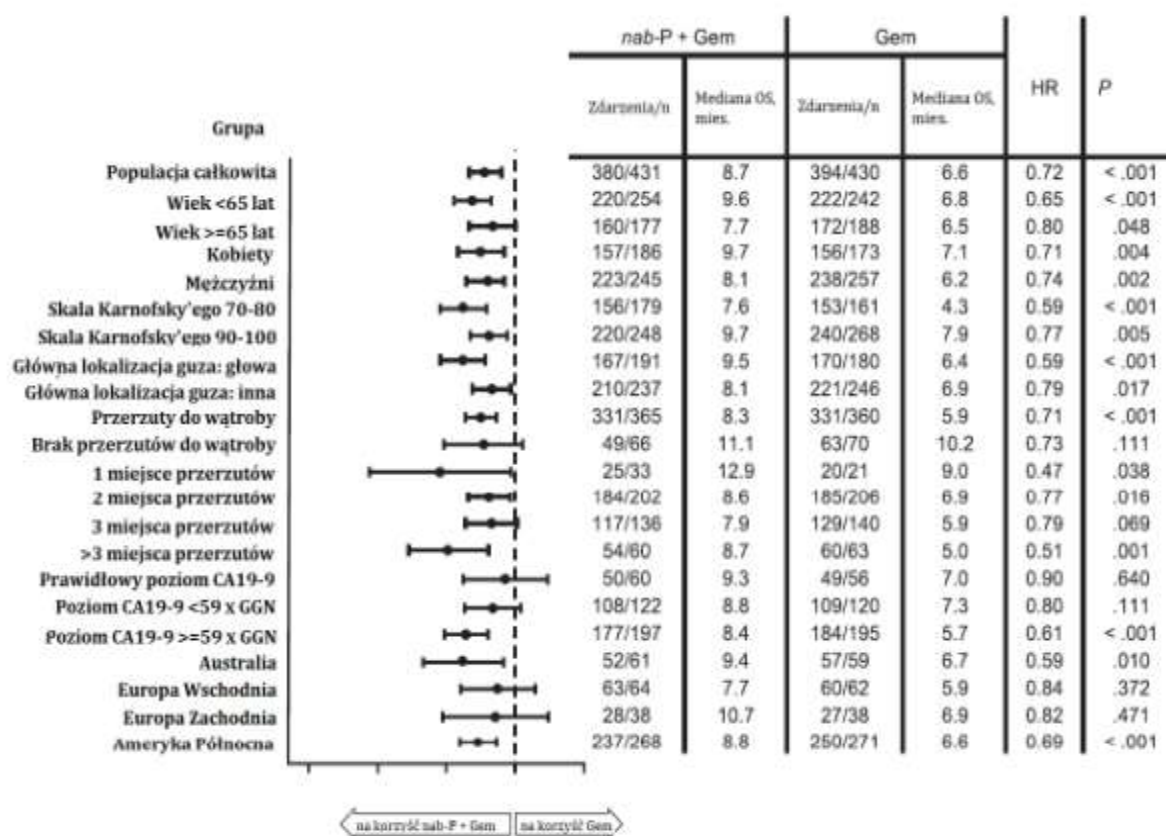
**Tab. 32. Analiza skuteczności nab-P + G vs G w subpopulacjach chorych. Przeżycie całkowite - przedłużona obserwacja (źródło: Goldstein 2015).**

	Liczba zdarzeń w grupie nab-P + G	N <sub>i</sub>	Liczba zdarzeń, w grupie G	N <sub>k</sub>	HR, p
Populacja całkowita	380	431	394	430	0,72, p<0,001
<b>Wiek</b>					
<65 lat	220	254	222	242	0,65, p<0,001
≥65 lat	160	177	172	188	0,80, p=0,048
<b>Płeć</b>					
Kobieta	157	186	156	173	0,71, p=0,004
Mężczyzna	223	245	238	257	0,74, p=0,002
<b>Skala Karnofskiego</b>					
70-80	156	179	153	161	0,59, p<0,001
90-100	220	248	212402	268	0,77, p=0,005
<b>Główna lokalizacja guza</b>					
Głowa	167	191	170	180	0,59, p<0,001
Inna	210	237	221	246	0,79, p=0,017
<b>Przerzutu do wątroby</b>					
Obecne	331	365	331	360	0,71, p<0,001
Brak	49	66	63	70	0,73, p=0,111
<b>Liczba przerzutów</b>					
1	25	33	20	21	0,47, p=0,038
2	184	202	185	206	0,77, p=0,016
3	117	136	129	140	0,79, p=0,069
>3	54	60	60	63	0,51, p=0,001
<b>Poziom CA19-9</b>					
Prawidłowy	50	60	49	56	0,90, p=0,640
<59×GGN	108	122	109	120	0,80, p=0,111
≥59×GGN	177	197	184	195	0,61, p<0,001
<b>Region</b>					
Australia	52	61	57	59	0,59, p=0,010
Europa Wschodnia	63	64	60	62	0,84, p=0,372
Europa Zachodnia	28	38	27	38	0,82, p=0,471

	Liczba zdarzeń w grupie nab-P + G	N <sub>i</sub>	Liczba zdarzeń w grupie G	N <sub>j</sub>	HR, p
Ameryka Północna	237	268	250	271	0,69, p<0,001

GGN – górna granica normy.

Rys. 25. Analiza skuteczności nab-P + G vs G w subpopulacjach chorych. Przeżycie całkowite – przedłużona obserwacja (źródło: Goldstein 2015).



### 5.1.10.2 Przeżycie wolne od progresji choroby

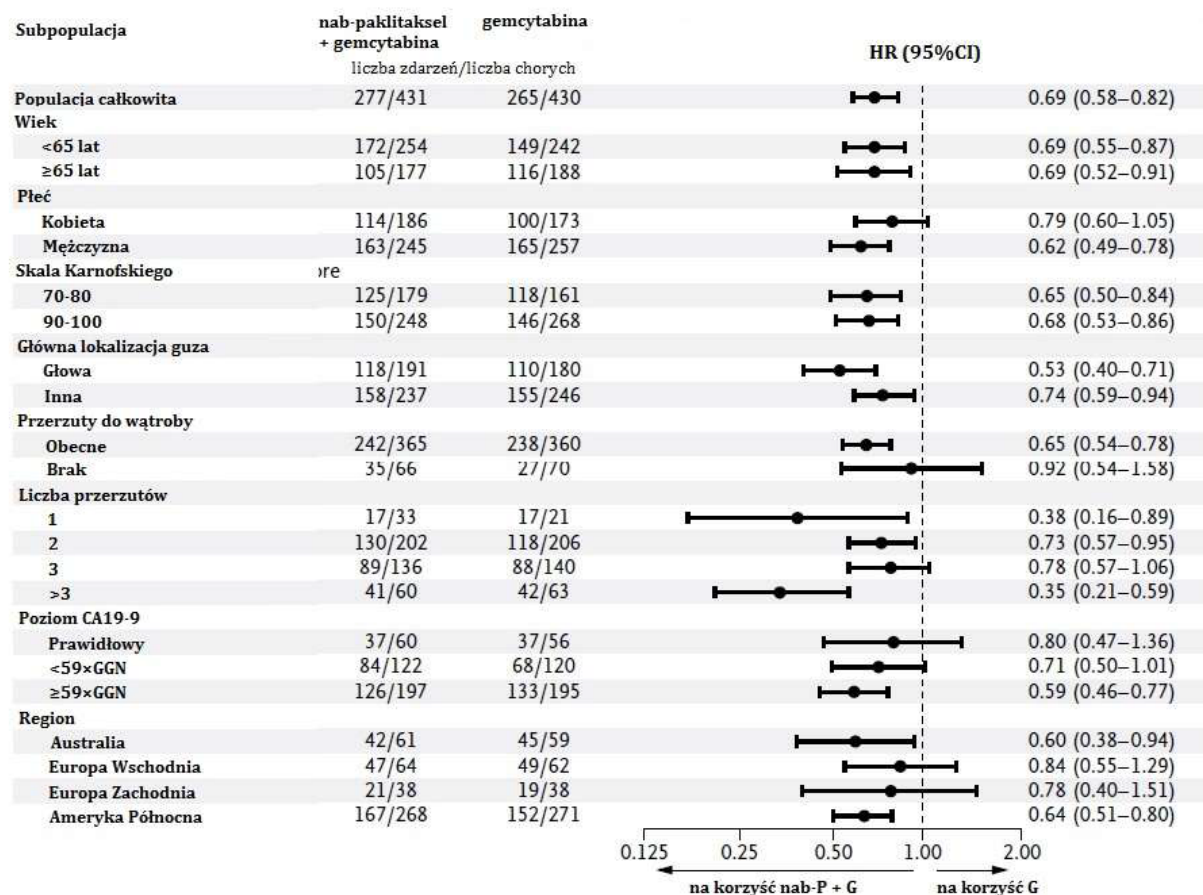
Tab. 33. Analiza skuteczności nab-P + G vs G w subpopulacjach chorych. Przeżycie wolne od progresji choroby (źródło: Hoff 2013).

	Liczba zdarzeń w grupie nab-P + G	N <sub>i</sub>	Liczba zdarzeń w grupie G	N <sub>j</sub>	HR [95%CI]
Populacja całkowita	277	431	265	430	0,69 [0,58; 0,82]
Wiek					
<65 lat	172	254	149	242	0,69 [0,55; 0,87]
≥65 lat	105	177	116	188	0,69 [0,52; 0,91]
Płeć					
Kobieta	114	186	100	173	0,79 [0,60; 1,05]
Mężczyzna	163	245	165	257	0,62 [0,49; 0,78]

	Liczba zdarzeń w grupie nab-P + G	N <sub>i</sub>	Liczba zdarzeń, w grupie G	N <sub>k</sub>	HR [95%CI]
<b>Skala Karnofskiego</b>					
70-80	125	179	118	161	0,65 [0,50; 0,84]
90-100	150	248	146	268	0,68 [0,53; 0,86]
<b>Główna lokalizacja guza</b>					
Głowa	118	191	110	180	0,53 [0,40; 0,71]
Inna	158	237	155	246	0,74 [0,59; 0,94]
<b>Przerzutu do wątroby</b>					
Obecne	242	365	238	360	0,65 [0,54; 0,78]
Brak	35	66	27	70	0,92 [0,54; 1,58]
<b>Liczba przerzutów</b>					
1	17	33	17	21	0,38 [0,16; 0,89]
2	130	202	118	206	0,73 [0,57; 0,95]
3	89	136	88	140	0,78 [0,57; 1,06]
>3	41	60	42	64	0,35 [0,21; 0,59]
<b>Poziom CA19-9</b>					
Prawidłowy	37	60	37	56	0,80 [0,47; 1,36]
<59×GGN	84	122	68	120	0,71 [0,50; 1,01]
≥59×GGN	126	197	133	195	0,59 [0,46; 0,77]
<b>Region</b>					
Australia	42	61	45	59	0,60 [0,38; 0,94]
Europa Wschodnia	47	64	49	62	0,84 [0,55; 1,29]
Europa Zachodnia	21	38	19	38	0,78 [0,40; 1,51]
Ameryka Północna	167	268	152	271	0,64 [0,51; 0,80]

GGN – górna granica normy.

Rys. 26. Analiza skuteczności nab-P + G vs G w subpopulacjach chorych. Przeżycie wolne od progresji choroby (źródło: Hoff 2013).



## 5.2 Ocena bezpieczeństwa

Bezpieczeństwo stosowania nab-paklitakselu (Abraxane®, Celgene) w skojarzeniu z gemcytabiną w leczeniu pierwszego rzutu przerzutowego gruczolakoraka trzustki u dorosłych chorych w porównaniu z gemcytabiną w monoterapii oceniano na podstawie wyników 1 opublikowanego randomizowanego badania klinicznego MPACT (publikacje: Hoff 2013<sup>15</sup> – obserwacja do 17.09.2012 r. i Goldstein 2015<sup>16</sup> – przedłużona obserwacja, do 09.05.2013 r.).

Wyniki badania MPACT dostępne w postaci doniesień konferencyjnych przedstawiono w rozdziale 5.2.3.1.

Zestawienie działań niepożądanych wskazanych w Charakterystyce Produktu Leczniczego przedstawiono w analizie problemu decyzyjnego ( [REDACTED] **■ Nab-paklitaksel (Abraxane®) w leczeniu zaawansowanego raka trzustki. Analiza problemu decyzyjnego.** Warszawa, czerwiec 2015).

Nie zidentyfikowano specjalnych oświadczeń Europejskiej Agencji ds. Leków (EMA, ang. *European Medicines Agency*) oraz Amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (FDA, ang. *Food and Drug Administration*) związanych z bezpieczeństwem analizowanej terapii.<sup>20,21</sup>

Nie zidentyfikowano raportów i komunikatów dotyczących działań niepożądanych po stosowaniu nab-paklitakselu nadesłanych do Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL) w ramach spontanicznego monitorowania bezpieczeństwa. Odnaleziono komunikat dotyczący widocznych w zawieszynie nab-paklitakselu nitkowatych wtrętów. Otrzymano zgłoszenia dotyczące zaobserwowania w trakcie wizualnej oceny odtworzonej zawiesziny produktu Abraxane® w workach do infuzji dożylnych, cienkich, półprzeźrystych lub barwy białej do żółtej, nitkowatych wtrętów pochodzenia białkowego (1-2 mm długości). W oparciu o aktualnie dostępne dane, obejmujące badania kliniczne oraz doświadczenia zebrane po wprowadzeniu produktu do obrotu, stwierdzono, że nic nie wskazuje na zwiększenie ryzyka zdarzeń zatorowych, jeśli zawieszyna z wtrętami zostanie przypadkowo podana pacjentom.<sup>22</sup>

W analizie bezpieczeństwa oceniano następujące punkty końcowe:

- zdarzenia niepożądane łącznie,
- zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia,
- zdarzenia niepożądane prowadzące do zgonu,
- poszczególne zdarzenia niepożądane,
- zdarzenia niepożądane stopnia  $\geq 3$ .

W badaniu MPACT analizę bezpieczeństwa przeprowadzono w populacji chorych, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku.

Wyniki dla analizowanych punktów końcowych przedstawiono w tabelach i na wykresach *forest plot*.

Analizę odsetków chorych, którzy przerwali leczenie, oraz powody przerywania leczenia przedstawiono w rozdziale 4.2.6.

Analizę przeżycia chorych przedstawiono w rozdziałach 5.1.1 i 5.1.1.1.

Dla parametrów NNH podano w indeksie dolnym horyzont czasowy obserwacji. W publikacji Hoff 2013 chorych obserwowano przez okres do 36 miesięcy, jednak mediana przeżycia całkowitego wynosiła 8,5 miesiąca w grupie nab-paklitakselu w skojarzeniu z gemcytabiną i 6,7 miesiąca w grupie gemcytabiny. Mediana stosowania leczenia w badaniu wynosiła 3,9 miesiąca w grupie nab-paklitakselu w skojarzeniu z gemcytabiną i 2,8 miesiąca w grupie gemcytabiny w monoterapii. W publikacji Goldstein 2015 (przedłużona obserwacja, do 09.05.2013 r.) chorych obserwowano przez okres do 42 miesięcy (mediana okresu obserwacji chorych wynosiła 13,9 miesiąca).

**Tab. 34. Analiza bezpieczeństwa nab-P + G vs G – zestawienie wyników.**

Badanie, grupa	Liczebność populacji, N	ZN prowadzące do zgonu łącznie, n (%)	Ciężkie ZN łącznie, n (%)	Zapalenie płuc,* n (%)	Posocznica,* n (%)	Stosowanie czynników wzrostu, †† n/N (%)	Gorączka neutropeniczna, n (%)
<b>MPACT†</b>							
nab-P/G	421	18 (4)	211 (50)	17 (4)	21 (5)	110/431 (26)	14 (3)
G	402	18 (4)	173 (43)	4 (1)	8 (2)	63/431 (15)	6 (1)

nab-P – nab-paklitaksel; G – gemcytabina; † obserwacja chorych do 17.09.2012 r. (publikacja Hoff 2013); \* w publikacji z badania Hoff 2013 podano odsetki chorych, u których wystąpiło dane zdarzenie niepożądane; †† wyniki identyczne dla przedłużonej obserwacji (do 09.05.2013 r., publikacja Goldstein 2015).

**Tab. 35. Analiza bezpieczeństwa nab-P + G vs G – zdarzenia niepożądane stopnia ≥3, zestawienie wyników.**

Badanie, grupa	Liczebność populacji, N	Neutropenia stopnia ≥3, †† n/N (%)	Leukopenia stopnia ≥3, †† n/N (%)	Trombocytopenia stopnia ≥3, †† n/N (%)	Anemia stopnia ≥3, †† n/N (%)	Zmęczenie stopnia ≥3, ‡ n (%)	Neuropatologia obwodowa stopnia ≥3, ‡ n (%)	Biegunka stopnia ≥3, ‡ n (%)
<b>MPACT†</b>								
nab-P/G	421	153/405 (38)	124/405 (31)	52/405 (13)	53/405 (13)	70 (17)	70 (17)	24 (6)
G	402	103/388 (27)	63/388 (16)	36/388 (9)	48/388 (12)	27 (7)	3 (1)	3 (1)

nab-P – nab-paklitaksel; G – gemcytabina; † obserwacja chorych do 17.09.2012 r. (publikacja Hoff 2013); †† na podstawie wyników badań laboratoryjnych; ‡ na podstawie oceny zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem przez badacza występujących u co najmniej 5% chorych.

**Tab. 36. Analiza bezpieczeństwa nab-P + G vs G – zdarzenia niepożądane, przedłużona obserwacja, zestawienie wyników cd.**

Badanie, grupa	Liczebność populacji, N	Neutropenia, n/N (%)	Leukopenia, n/N (%)	Trombocytopenia, n/N (%)	Anemia, n/N (%)	Zmęczenie, n (%)	Neuropatologia obwodowa, n (%)	Biegunka, n (%)
<b>MPACT†</b>								
nab-P/G	421	297/405 (73)	357/405 (88)	302/404 (75)	393/405 (97)	228 (54)	221 (52)	157 (37)
G	402	225/388 (58)	298/388 (77)	272/388 (70)	374/388 (96)	147 (37)	21 (5)	53 (13)

nab-P - nab-paklitaksel; G - gemcytabina; † obserwacja chorych do 09.05.2013 r. (publikacja Goldstein 2015).

**Tab. 37. Analiza bezpieczeństwa nab-P + G vs G – zdarzenia niepożądane stopnia ≥3, przedłużona obserwacja, zestawienie wyników.**

Badanie, grupa	Liczebność populacji, N	Neutropenia stopnia ≥3, n/N (%)	Leukopenia stopnia ≥3, n/N (%)	Trombocytopenia stopnia ≥3, n/N (%)	Anemia stopnia ≥3, n/N (%)	Zmęczenie stopnia ≥3, n (%)	Neuropatologia obwodowa stopnia ≥3, n (%)	Biegunka stopnia ≥3, n (%)
<b>MPACT†</b>								
nab-P/G	421	153/405 (38)	127/405 (31)	52/404 (13)	56/405 (14)	73 (17)	70 (17)	24 (6)
G	402	104/388 (27)	63/388 (16)	37/388 (10)	49/388 (13)	27 (7)	1 (<1)	3 (1)

nab-P - nab-paklitaksel; G - gemcytabina; † obserwacja chorych do 09.05.2013 r. (publikacja Goldstein 2015).



### 5.2.1 Zdarzenia niepożądane łącznie

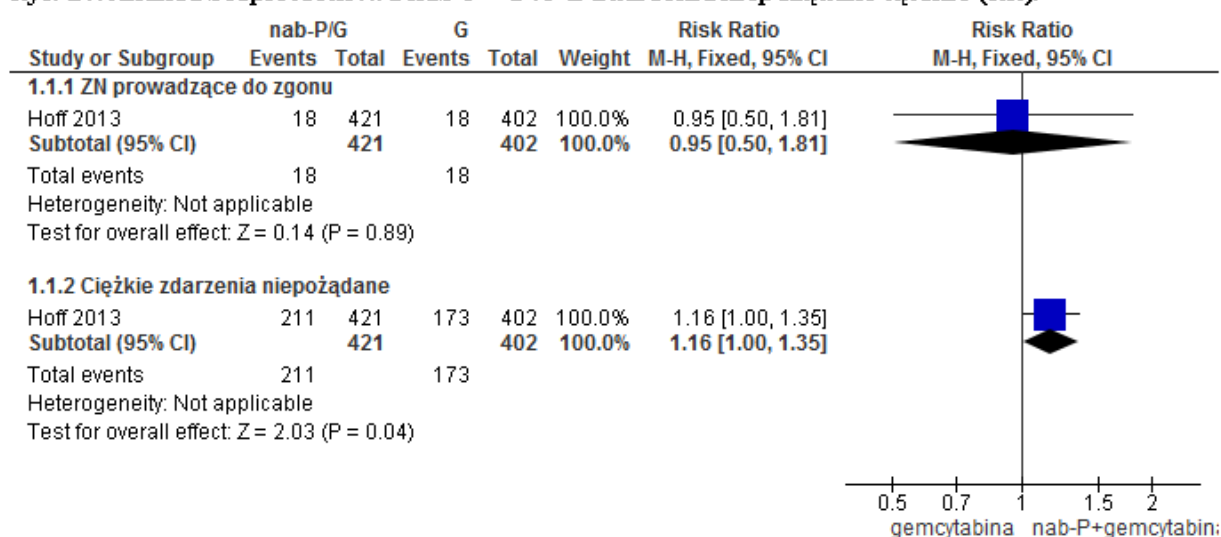
**Ciężkie zdarzenia niepożądane** występowały istotnie statystycznie częściej w grupie chorych leczonych nab-paklitakselem w skojarzeniu z gemcytabiną niż w grupie gemcytabiny w monoterapii (RR=1,16 [95%CI: 1,005; 1,35], p=0,04; RD=0,07 [95%CI: 0,003; 0,14], p=0,04; NNH<sub>36 mies.</sub>=14 [95%CI: 7; 352]).

Częstości występowania zdarzeń niepożądanych prowadzących do zgonu były porównywalne w grupach nab-paklitakselu w skojarzeniu z gemcytabiną i gemcytabiny w monoterapii (RR=0,95 [95%CI: 0,50; 1,81], p=ns; RD=-0,002 [95%CI: -0,03; 0,03], p=ns; NNH<sub>36 mies.</sub>=na).

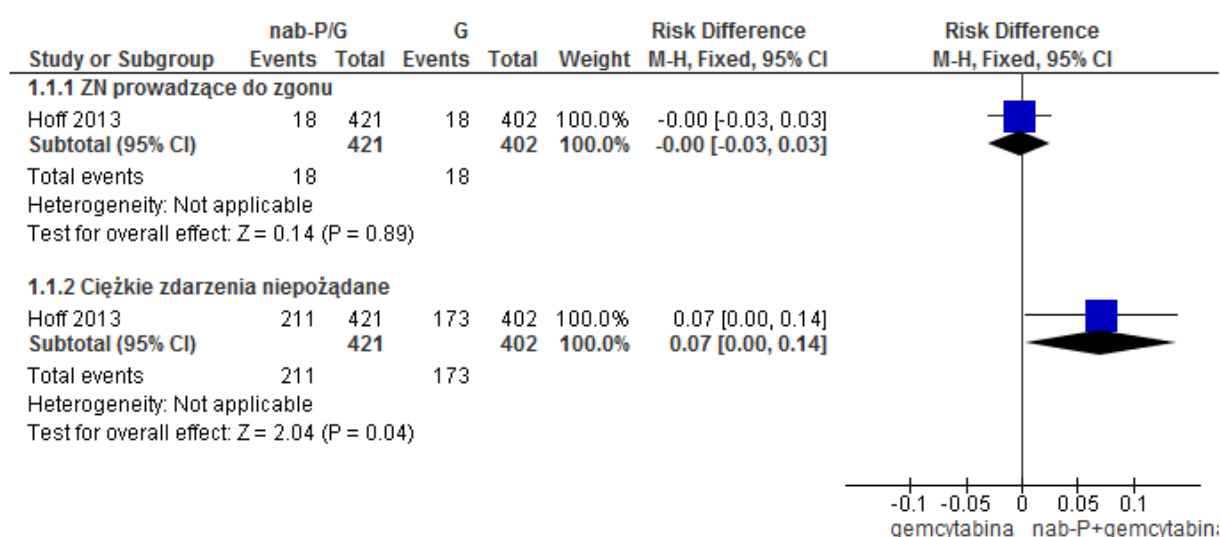
Tab. 38. Analiza bezpieczeństwa nab-P + G vs G. Zdarzenia niepożądane łącznie.

Zdarzenie niepożądane	N <sub>i</sub> /N <sub>k</sub>	RR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
ZN prowadzące do zgonu	421/402	0,95 [0,50; 1,81]	ns	-0,002 [-0,03; 0,03]	ns	na
Ciężkie ZN	421/402	1,16 [1,005; 1,35]	0,04	0,07 [0,003; 0,14]	0,04	14 [7; 352]

Rys. 27. Analiza bezpieczeństwa nab-P + G vs G. Zdarzenia niepożądane łącznie (RR).



Rys. 28. Analiza bezpieczeństwa nab-P + G vs G. Zdarzenia niepożądane łącznie (RD).



## 5.2.2 Poszczególne zdarzenia niepożądane i stosowanie czynników wzrostu

**Zapalenie płuc i posocznica** występowały istotnie statystycznie częściej w grupie chorych leczonych nab-paklitakselem w skojarzeniu z gemcytabiną niż w grupie gemcytabiny w monoterapii (odpowiednio: RR=4,06 [95%CI: 1,38; 11,96], p=0,01; RD=0,03 [95%CI: 0,01; 0,05], p=0,005; NNH<sub>36 mies.</sub>=32 [95%CI: 19; 107] i RR=2,51 [95%CI: 1,12; 5,59], p=0,02; RD=0,03 [95%CI: 0,01; 0,05], p=0,02; NNH<sub>36 mies.</sub>=33 [95%CI: 18; 195]). W grupie nab-paklitakselu w skojarzeniu z gemcytabiną chorzy istotnie statystycznie częściej niż w grupie gemcytabiny **stosowali czynniki wzrostu kolonii białych krwinek** (RR=1,75 [95%CI: 1,32; 2,31], p<0,0001; RD=0,11 [95%CI: 0,06; 0,16], p<0,0001; NNH<sub>36 mies.</sub>=9 [95%CI: 6; 17]).

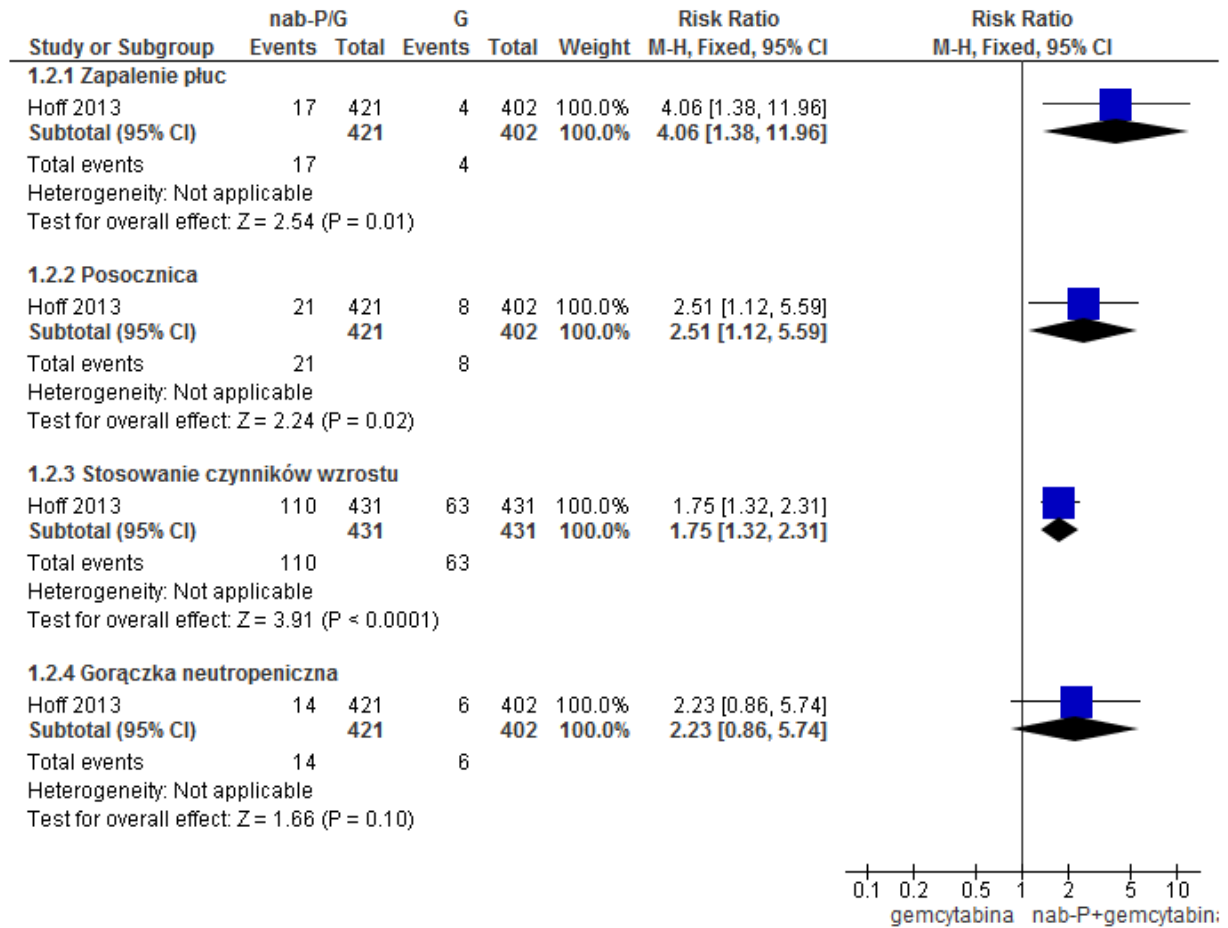
Częstości występowania gorączki neutropenicznej były zbliżone w porównywanych grupach (RR=2,23 [95%CI: 0,86; 5,74], p=0,10; RD=0,02 [95%CI: -0,003; 0,04], p=0,08; NNH<sub>36 mies.</sub>=na).

Tab. 39. Analiza bezpieczeństwa nab-P + G vs G. Poszczególne zdarzenia niepożądane.

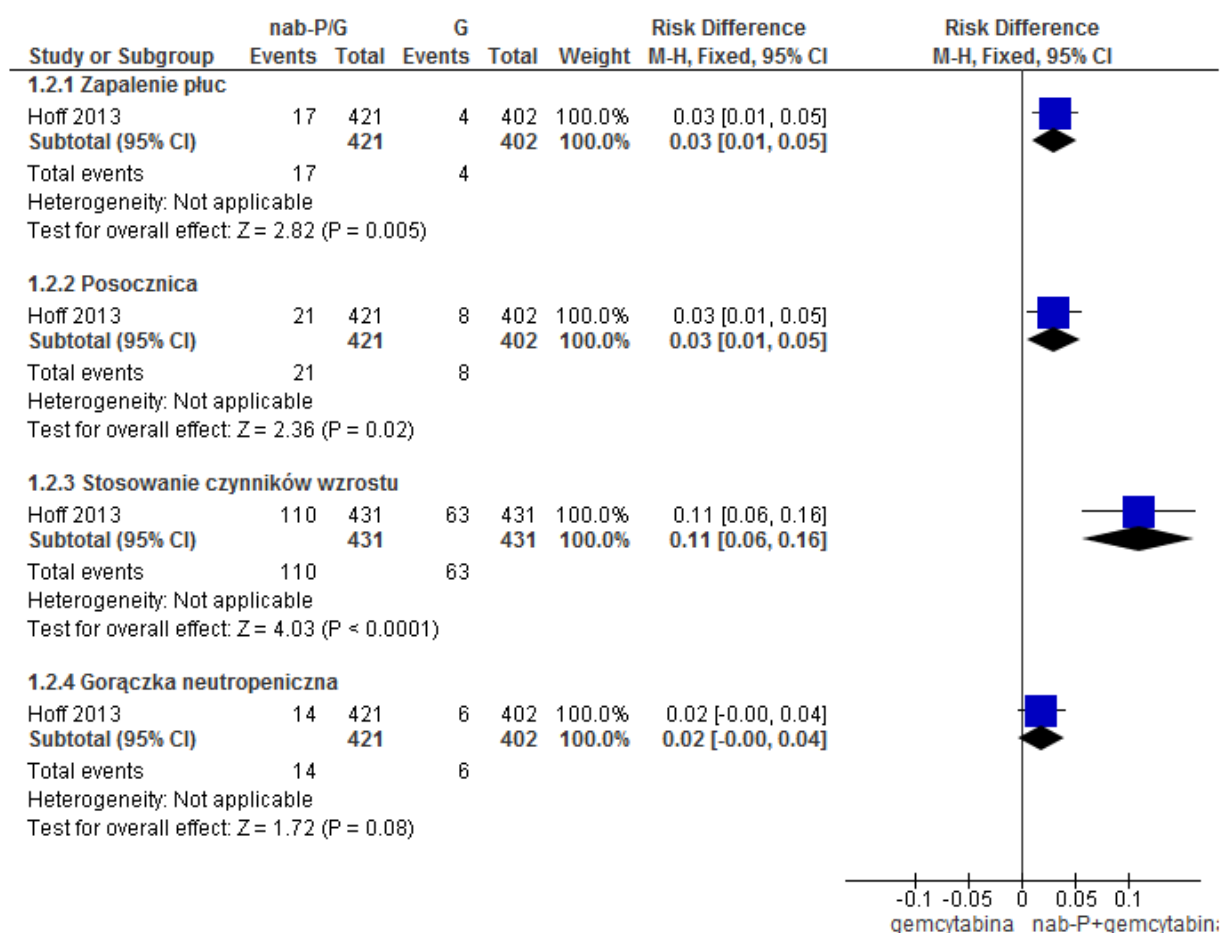
Zdarzenie niepożądane	N <sub>i</sub> /N <sub>k</sub>	RR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
Zapalenie płuc*	421/402	4,06 [1,38; 11,96]	0,01	0,03 [0,01; 0,05]	0,005	32 [19; 107]
Posocznica*	421/402	2,51 [1,12; 5,59]	0,02	0,03 [0,01; 0,05]	0,02	33 [18; 195]
Stosowanie czynników wzrostu kolonii białych krwinek††	421/402	1,75 [1,32; 2,31]	<0,0001	0,11 [0,06; 0,16]	<0,0001	9 [6; 17]
Gorączka neutropeniczna**	421/402	2,23 [0,86; 5,74]	0,10	0,02 [-0,003; 0,04]	0,08	na

\* w publikacji z badania Hoff 2013 podano odsetki chorych, u których wystąpiło dane zdarzenie niepożądane; \*\* na podstawie oceny zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem przez badacza; †† wyniki identyczne dla przedłużonej obserwacji (do 09.05.2013 r., publikacja Goldstein 2015)

Rys. 29. Analiza bezpieczeństwa nab-P + G vs G. Poszczególne zdarzenia niepożądane (RR).



Rys. 30. Analiza bezpieczeństwa nab-P + G vs G. Poszczególne zdarzenia niepożądane (RD).



### 5.2.2.1 Przedłużona obserwacja

Przedłużona obserwacja badania MPACT (do 09.05.2013 r.) wykazała, że spośród hematologicznych i niehematologicznych zdarzeń niepożądanych w grupie chorych leczonych nab-paklitakselem w skojarzeniu z gemcytabiną istotnie statystycznie częściej niż w grupie gemcytabiny w monoterapii obserwowano występowanie **neutropenii** (RR=1,26 [95%CI: 1,14; 1,40], p<0,00001; RD=0,15 [95%CI: 0,09; 0,22], p<0,00001; NNH<sub>42 mies.</sub>=7 [95%CI: 5; 12]), **leukopenii** (RR=1,15 [95%CI: 1,08; 1,23], p<0,0001; RD=0,11 [95%CI: 0,06; 0,17], p<0,0001; NNH<sub>42 mies.</sub>=9 [95%CI: 7; 17]), **zmęczenia** (RR=1,48 [95%CI: 1,27; 1,73], p<0,00001; RD=0,18 [95%CI: 0,11; 0,24], p<0,00001; NNH<sub>42 mies.</sub>=6 [95%CI: 5; 10]), **neuropatii obwodowej** (RR=10,05 [95%CI: 6,56; 15,39], p<0,00001; RD=0,47 [95%CI: 0,42; 0,53], p<0,00001; NNH<sub>42 mies.</sub>=3 [95%CI: 2; 3]) oraz **biegunki** (RR=2,83 [95%CI: 2,14; 3,74], p<0,00001; RD=0,24 [95%CI: 0,18; 0,30], p<0,00001; NNH<sub>42 mies.</sub>=5 [95%CI: 4; 6]).

Częstości występowania trombocytopenii i anemii były porównywalne w grupach nab-paklitakselu w skojarzeniu z gemcytabiną i gemcytabiny w monoterapii (odpowiednio: RR=1,07 [95%CI: 0,98; 1,16], p=ns; RD=0,05 [95%CI: -0,02; 0,11], p=ns; NNH<sub>42 mies.</sub>=na

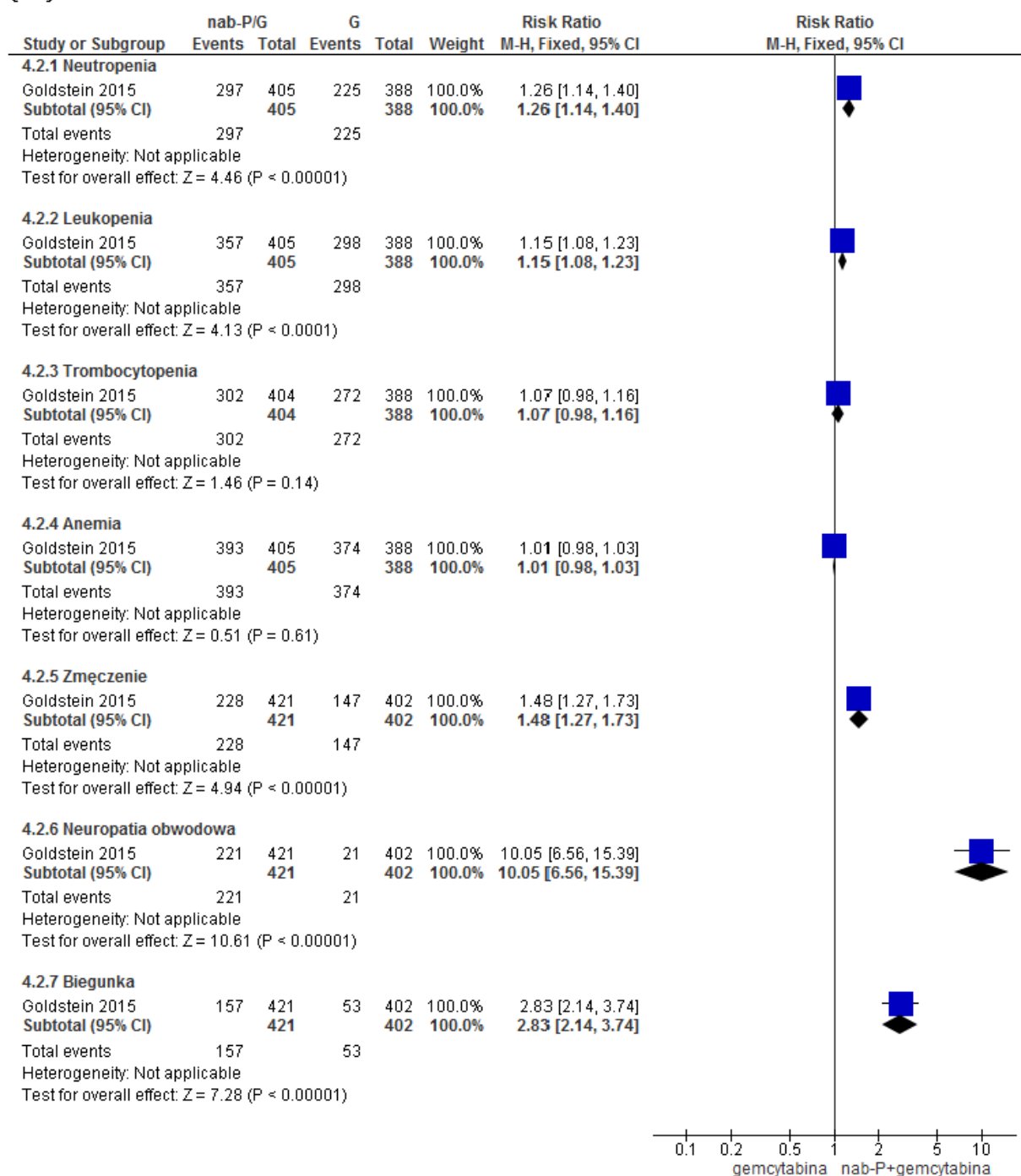
oraz RR=1,01 [95%CI: 0,98; 1,03], p=ns; RD=0,01 [95%CI: -0,02; 0,03], p=ns; NNH<sub>42 mies.</sub>=na).

**Tab. 40. Analiza bezpieczeństwa nab-P + G vs G. Zdarzenia niepożądane – przedłużona obserwacja.**

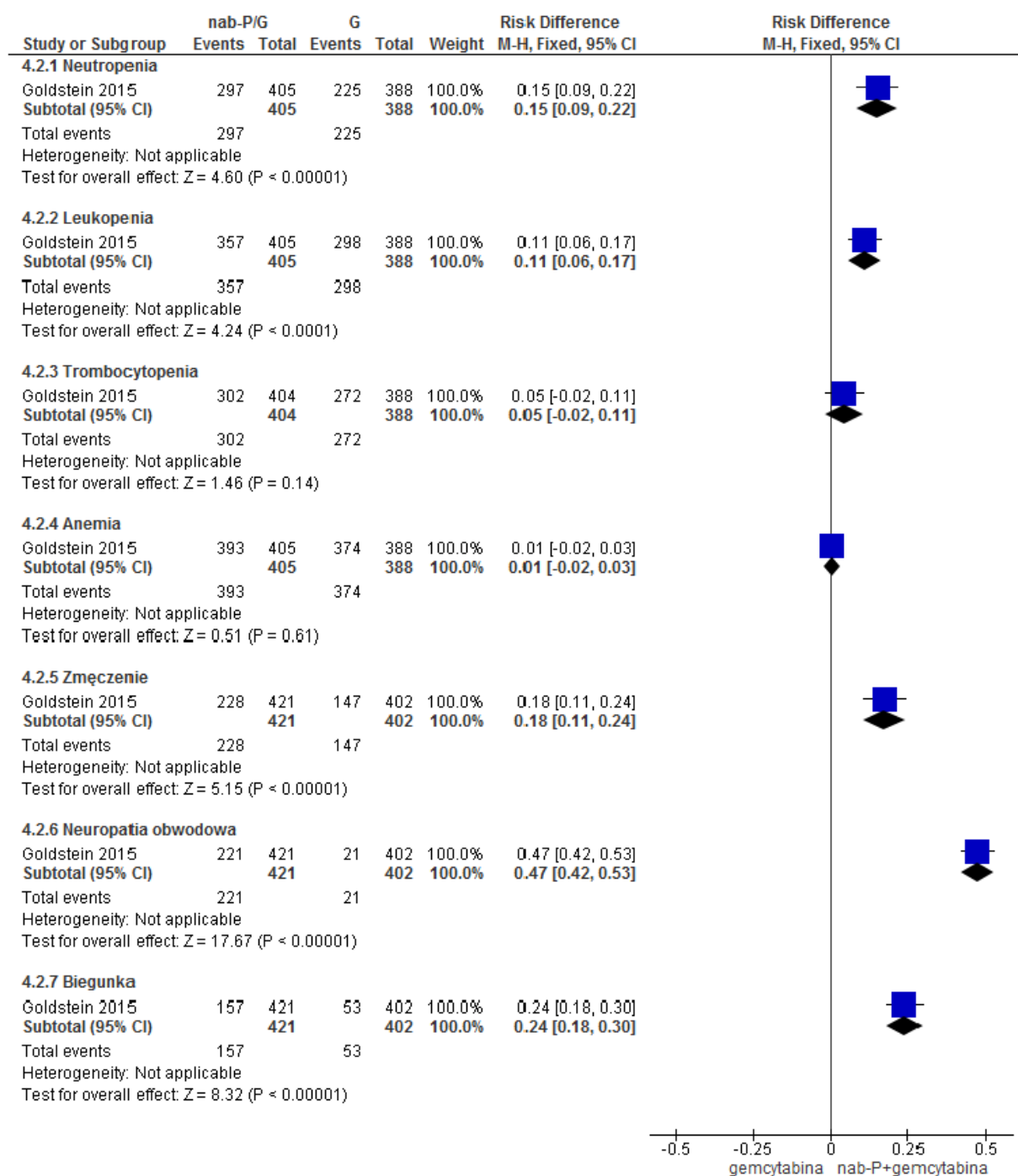
Zdarzenie niepożądane	N <sub>i</sub> /N <sub>k</sub>	RR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
<b>Hematologiczne zdarzenia niepożądane</b>						
Neutropenia†	405/388	1,26 [1,14; 1,40]	<0,00001	0,15 [0,09; 0,22]	<0,00001	7 [5; 12]
Leukopenia†	405/388	1,15 [1,08; 1,23]	<0,0001	0,11 [0,06; 0,17]	<0,0001	9 [7; 17]
Trombocytopenia†	404/388	1,07 [0,98; 1,16]	ns	0,05 [-0,02; 0,11]	ns	na
Anemia†	405/388	1,01 [0,98; 1,03]	ns	0,01 [-0,02; 0,03]	ns	na
<b>Niehematologiczne zdarzenia niepożądane</b>						
Zmęczenie†	421/402	1,48 [1,27; 1,73]	<0,00001	0,18 [0,11; 0,24]	<0,00001	6 [5; 10]
Neuropatia obwodowa†	421/402	10,05 [6,56; 15,39]	<0,00001	0,47 [0,42; 0,53]	<0,00001	3 [2; 3]
Biegunka†	421/402	2,83 [2,14; 3,74]	<0,00001	0,24 [0,18; 0,30]	<0,00001	5 [4; 6]

† obserwacja chorych do 09.05.2013 r. (publikacja Goldstein 2015).

Rys. 31. Analiza bezpieczeństwa nab-P + G vs G. Zdarzenia niepożądane – przedłużona obserwacja (RR).



Rys. 32. Analiza bezpieczeństwa nab-P + G vs G. Zdarzenia niepożądane - przedłużona obserwacja (RD).



### 5.2.3 Zdarzenia niepożądane stopnia $\geq 3$

Spośród zdarzeń niepożądanych stopnia  $\geq 3$  w grupie chorych leczonych nab-paklitakselem w skojarzeniu z gemcytabiną istotnie statystycznie częściej niż w grupie gemcytabiny w monoterapii obserwowano występowanie **neutropenii** (RR=1,42

[95%CI: 1,16; 1,75],  $p=0,0009$ ; RD=0,11 [95%CI: 0,05; 0,18],  $p=0,0006$ ; NNH<sub>36 mies.</sub>=8 [95%CI: 5; 20]), **leukopenii** (RR=1,89 [95%CI: 1,44; 2,47],  $p<0,00001$ ; RD=0,14 [95%CI: 0,09; 0,20],  $p<0,00001$ ; NNH<sub>36 mies.</sub>=6 [95%CI: 4; 11]), **zmęczenia** (RR=2,48 [95%CI: 1,62; 3,78],  $p<0,0001$ ; RD=0,10 [95%CI: 0,06; 0,14],  $p<0,00001$ ; NNH<sub>36 mies.</sub>=10 [95%CI: 7; 17]), **neuropatii obwodowej** (RR=22,28 [95%CI: 7,07; 70,19],  $p<0,00001$ ; RD=0,16 [95%CI: 0,12; 0,20],  $p<0,00001$ ; NNH<sub>36 mies.</sub>=6 [95%CI: 5; 8]) oraz **biegunki** (RR=7,64 [95%CI: 2,32; 25,17],  $p=0,0008$ ; RD=0,05 [95%CI: 0,03; 0,07],  $p<0,0001$ ; NNH<sub>36 mies.</sub>=20 [95%CI: 13; 38]).

Częstości występowania trombocytopenii stopnia  $\geq 3$  i anemii stopnia  $\geq 3$  były porównywalne w grupach nab-paklitakselu w skojarzeniu z gemcytabiną i gemcytabiny w monoterapii (odpowiednio: RR=1,38 [95%CI: 0,93; 2,07],  $p=ns$ ; RD=0,04 [95%CI: -0,01; 0,08],  $p=ns$ ; NNH<sub>36 mies.</sub>=na oraz RR=1,06 [95%CI: 0,73; 1,52],  $p=ns$ ; RD=0,01 [95%CI: -0,04; 0,05],  $p=ns$ ; NNH<sub>36 mies.</sub>=na).

Częstość występowania neuropatii obwodowej powodującej przerwanie leczenia w grupie nab-paklitakselu w skojarzeniu z gemcytabiną wynosiła 8%, natomiast częstość występowania neuropatii obwodowej powodującej zmniejszenie dawki - 10%.

W grupie chorych leczonych nab-paklitakselem w skojarzeniu z gemcytabiną mediana czasu do wystąpienia pierwszego epizodu neuropatii stopnia  $\geq 3$  wynosiła 140 dni, natomiast w grupie chorych leczonych gemcytabiną w monoterapii - 113 dni. Mediana czasu do poprawy od stopnia 3 do stopnia 2 wynosiła 21 dni w grupie nab-paklitakselu i 29 dni w grupie gemcytabiny, natomiast mediana czasu do poprawy do stopnia 1 lub ustąpienia zdarzenia - 29 dni w grupie nab-paklitakselu. W grupie gemcytabiny nie osiągnięto takiej poprawy.

Spośród chorych, u których wystąpiła neuropatia obwodowa stopnia 3, 31 (44%) wznowiło leczenie nab-paklitakselem w mniejszej dawce po 23 dniach (mediana) po wystąpieniu pierwszego epizodu zdarzenia stopnia 3.

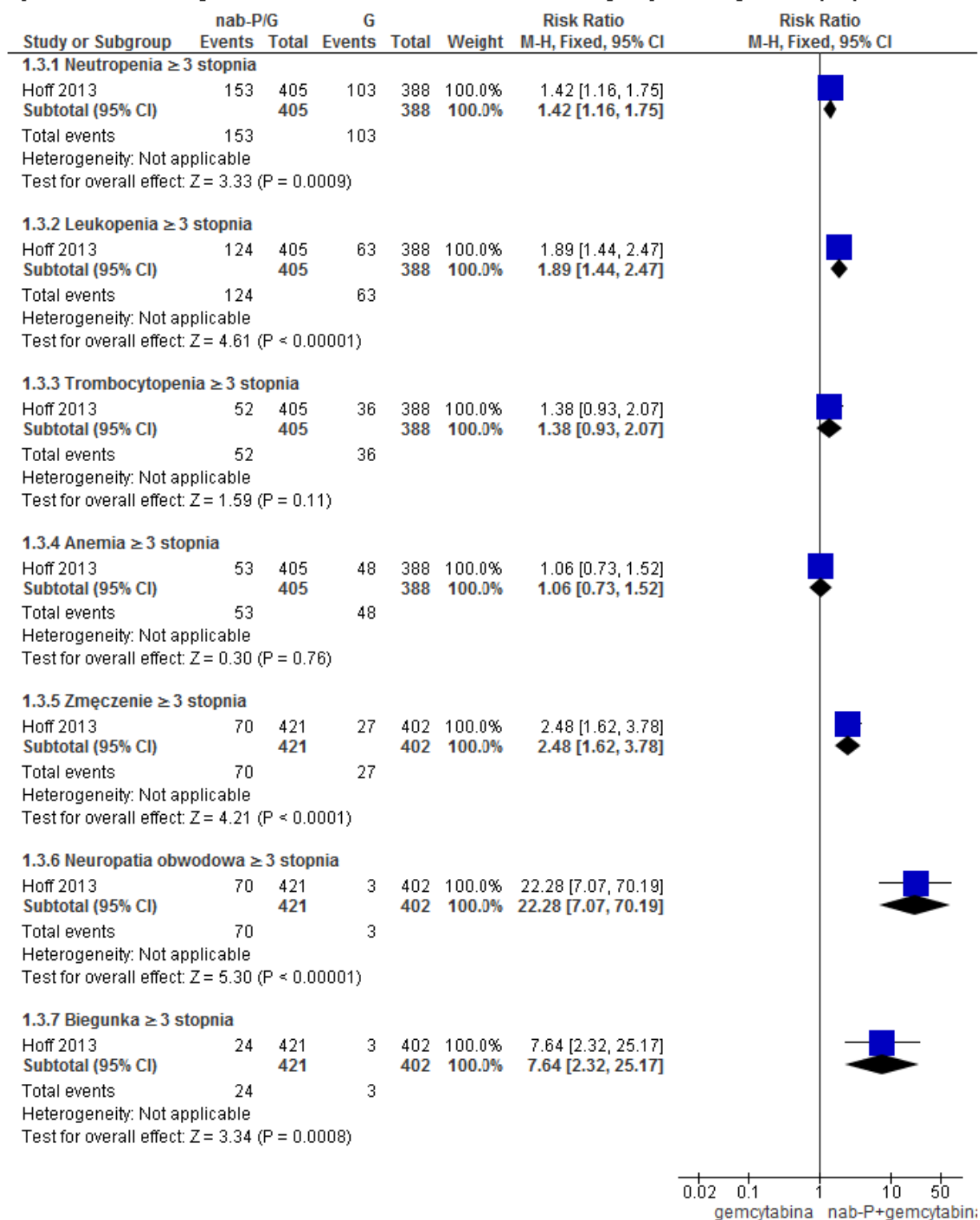


**Tab. 41. Analiza bezpieczeństwa nab-P + G vs G. Zdarzenia niepożądane stopnia  $\geq 3$ .**

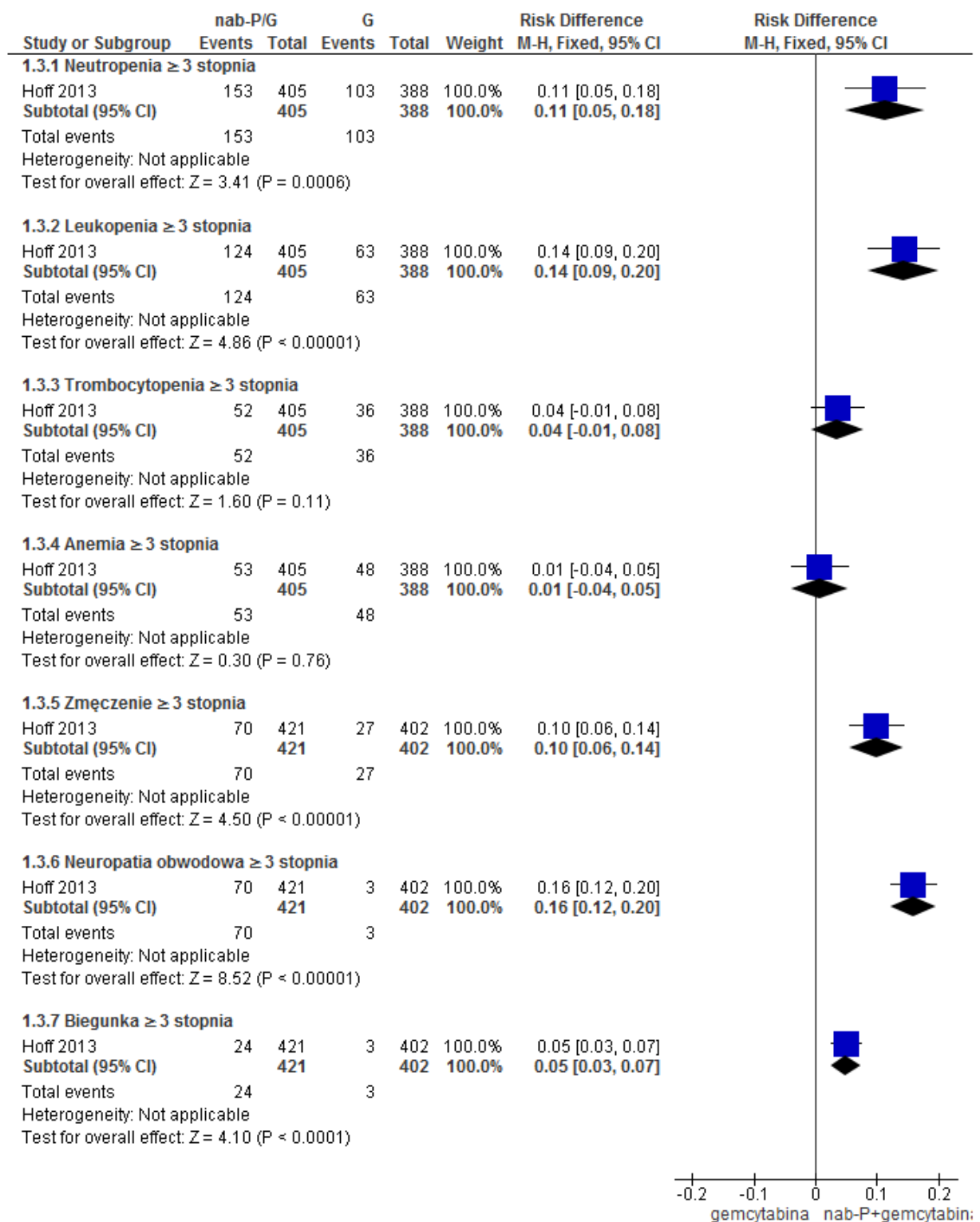
Zdarzenie niepożądane	N <sub>i</sub> /N <sub>k</sub>	RR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
<b>Hematologiczne zdarzenia niepożądane</b>						
Neutropenia $\geq 3$ stopnia†	405/388	1,42 [1,16; 1,75]	0,0009	0,11 [0,05; 0,18]	0,0006	8 [5; 20]
Leukopenia $\geq 3$ stopnia†	405/388	1,89 [1,44; 2,47]	<0,00001	0,14 [0,09; 0,20]	<0,00001	6 [4; 11]
Trombocytopenia $\geq 3$ stopnia†	405/388	1,38 [0,93; 2,07]	ns	0,04 [-0,01; 0,08]	ns	na
Anemia $\geq 3$ stopnia†	405/388	1,06 [0,73; 1,52]	ns	0,01 [-0,04; 0,05]	ns	na
<b>Niehematologiczne zdarzenia niepożądane*</b>						
Zmęczenie $\geq 3$ stopnia†	421/402	2,48 [1,62; 3,78]	<0,0001	0,10 [0,06; 0,14]	<0,00001	10 [7; 17]
Neuropatia obwodowa $\geq 3$ stopnia†	421/402	22,28 [7,07; 70,19]	<0,00001	0,16 [0,12; 0,20]	<0,00001	6 [5; 8]
Biegunka $\geq 3$ stopnia†	421/402	7,64 [2,32; 25,17]	0,0008	0,05 [0,03; 0,07]	<0,0001	20 [13; 38]

\* na podstawie oceny zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem przez badacza występujących u co najmniej 5% chorych; † obserwacja chorych do 17.09.2012 r. (publikacja Hoff 2013).

Rys. 33. Analiza bezpieczeństwa nab-P + G vs G. Zdarzenia niepożądane stopnia  $\geq 3$  (RR).



Rys. 34. Analiza bezpieczeństwa nab-P + G vs G. Zdarzenia niepożądane stopnia  $\geq 3$  (RD).



### 5.2.3.1 Przedłużona obserwacja

Przedłużona obserwacja badania MPACT (do 09.05.2013 r.) wykazała, że spośród zdarzeń niepożądanych stopnia  $\geq 3$  w grupie chorych leczonych nab-paklitakselem w skojarzeniu z gemcytabiną istotnie statystycznie częściej niż w grupie gemcytabiny w monoterapii obserwowano występowanie **neutropenii** (RR=1,41 [95%CI: 1,15; 1,73], p=0,001; RD=0,11 [95%CI: 0,05; 0,17], p=0,0009; NNH<sub>42 mies.</sub>=10 [95%CI: 6; 23]), **leukopenii** (RR=1,93 [95%CI: 1,48; 2,52], p<0,00001; RD=0,15 [95%CI: 0,09; 0,21], p<0,00001; NNH<sub>42 mies.</sub>=7 [95%CI: 5; 11]), **zmęczenia** (RR=2,58 [95%CI: 1,70; 3,93], p<0,00001; RD=0,11 [95%CI: 0,06; 0,15], p<0,00001; NNH<sub>42 mies.</sub>=10 [95%CI: 7; 16]), **neuropatii obwodowej** (RR=66,84 [95%CI: 9,33; 478,90], p<0,0001; RD=0,16 [95%CI: 0,13; 0,20], p<0,00001; NNH<sub>42 mies.</sub>=7 [95%CI: 6; 8]) oraz **biegunki** (RR=7,64 [95%CI: 2,32; 25,17], p=0,0008; RD=0,05 [95%CI: 0,03; 0,07], p<0,0001; NNH<sub>42 mies.</sub>=21 [95%CI: 14; 39]).

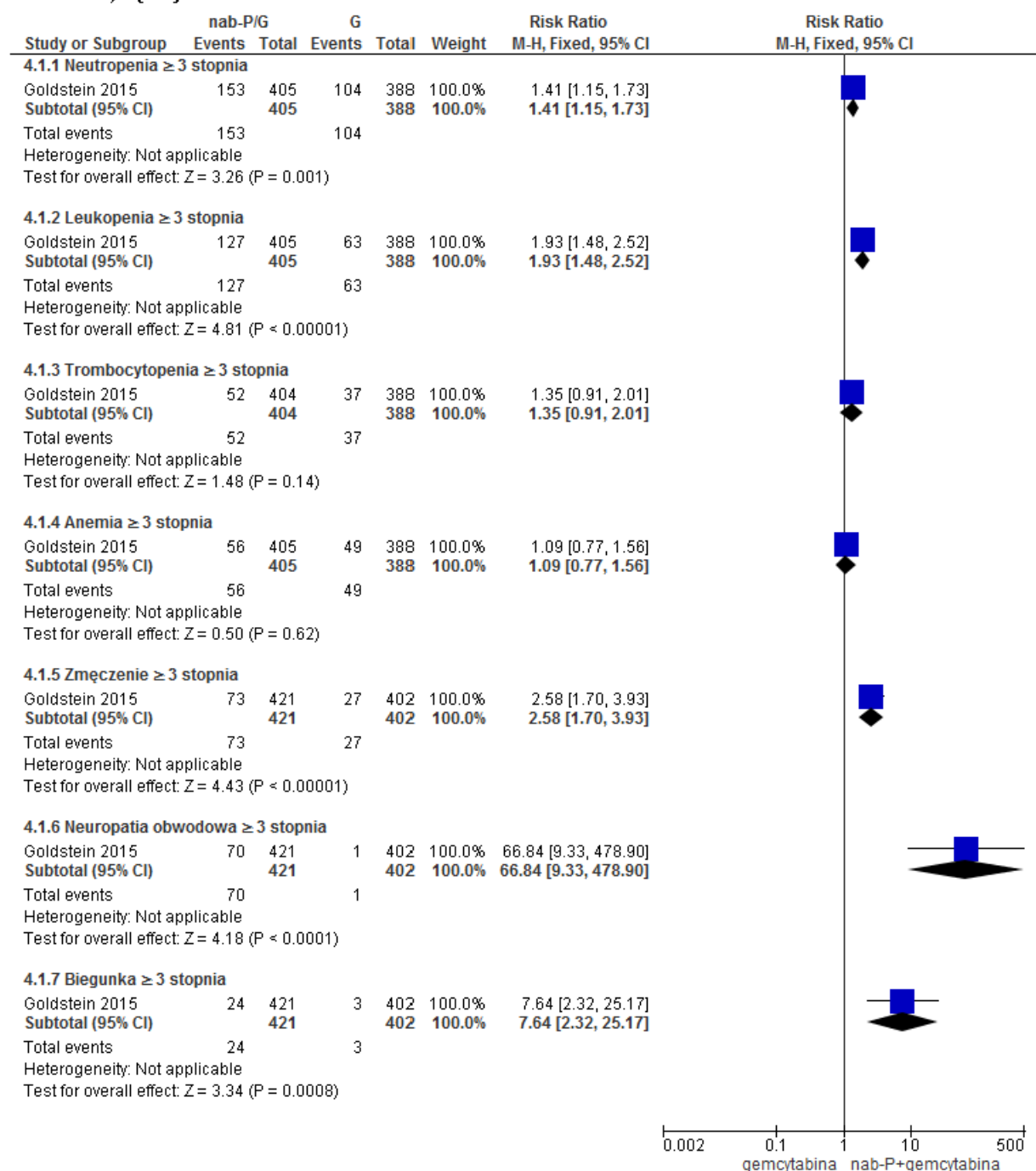
Częstości występowania trombocytopenii stopnia  $\geq 3$  i anemii stopnia  $\geq 3$  były porównywalne w grupach nab-paklitakselu w skojarzeniu z gemcytabiną i gemcytabiny w monoterapii (odpowiednio: RR=1,35 [95%CI: 0,91; 2,01], p=ns; RD=0,03 [95%CI: -0,01; 0,08], p=ns; NNH<sub>42 mies.</sub>=na oraz RR=1,09 [95%CI: 0,77; 1,56], p=ns; RD=0,01 [95%CI: -0,04; 0,06], p=ns; NNH<sub>42 mies.</sub>=na).

**Tab. 42. Analiza bezpieczeństwa nab-P + G vs G. Zdarzenia niepożądane stopnia  $\geq 3$  – przedłużona obserwacja.**

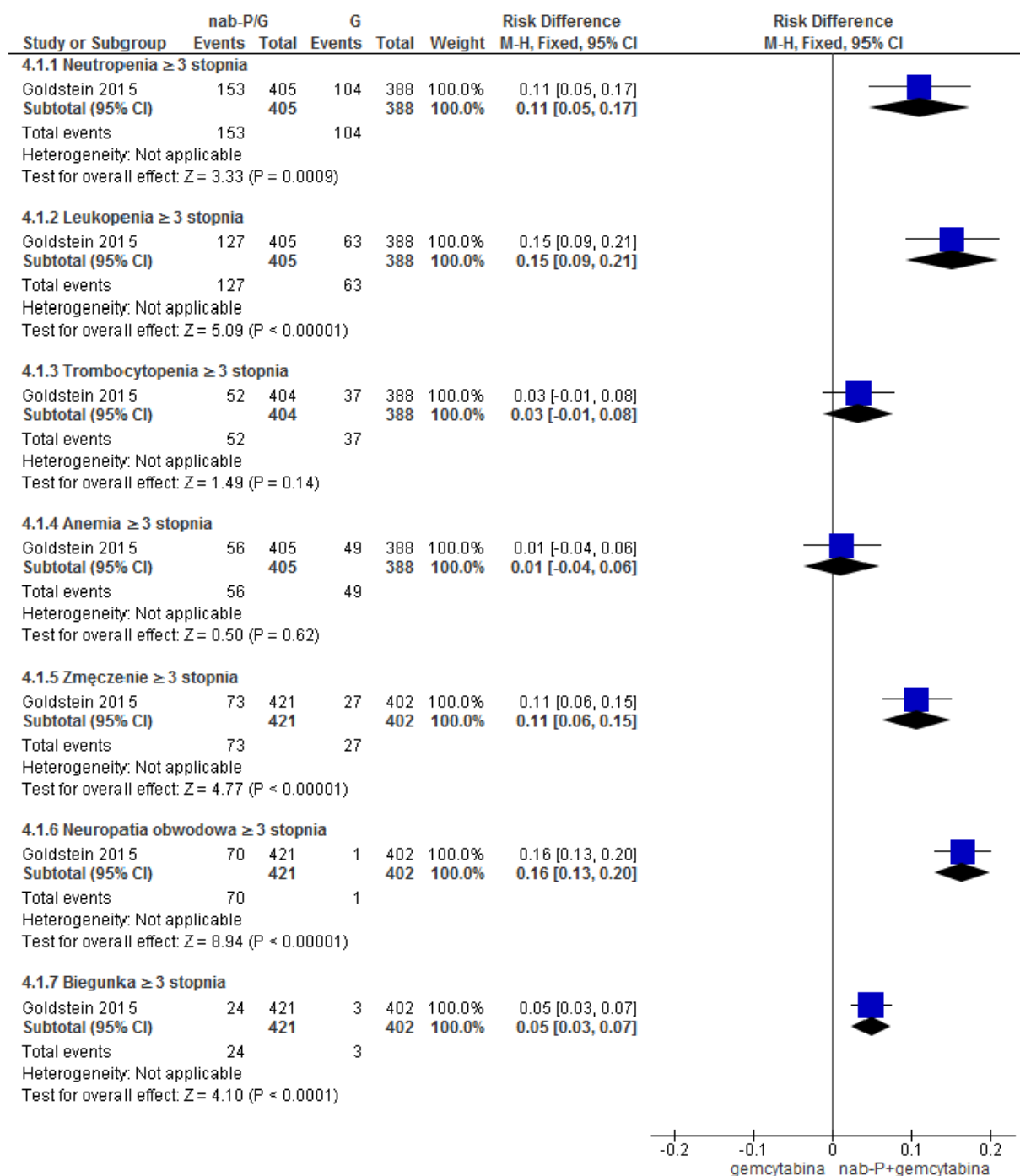
Zdarzenie niepożądane	N <sub>i</sub> /N <sub>k</sub>	RR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
<b>Hematologiczne zdarzenia niepożądane</b>						
Neutropenia $\geq 3$ stopnia†	405/388	1,41 [1,15; 1,73]	0,001	0,11 [0,05; 0,17]	0,0009	10 [6; 23]
Leukopenia $\geq 3$ stopnia†	405/388	1,93 [1,48; 2,52]	<0,00001	0,15 [0,09; 0,21]	<0,00001	7 [5; 11]
Trombocytopenia $\geq 3$ stopnia†	404/388	1,35 [0,91; 2,01]	ns	0,03 [-0,01; 0,08]	ns	na
Anemia $\geq 3$ stopnia†	405/388	1,09 [0,77; 1,56]	ns	0,01 [-0,04; 0,06]	ns	na
<b>Niehematologiczne zdarzenia niepożądane</b>						
Zmęczenie $\geq 3$ stopnia†	421/402	2,58 [1,70; 3,93]	<0,00001	0,11 [0,06; 0,15]	<0,00001	10 [7; 16]
Neuropatia obwodowa $\geq 3$ stopnia†	421/402	66,84 [9,33; 478,90]	<0,0001	0,16 [0,13; 0,20]	<0,00001	7 [6; 8]
Biegunka $\geq 3$ stopnia†	421/402	7,64 [2,32; 25,17]	0,0008	0,05 [0,03; 0,07]	<0,0001	21 [14; 39]

† obserwacja chorych do 09.05.2013 r. (publikacja Goldstein 2015).

Rys. 35. Analiza bezpieczeństwa nab-P + G vs G. Zdarzenia niepożądane stopnia  $\geq 3$  - przedłużona obserwacja (RR).



Rys. 36. Analiza bezpieczeństwa nab-P + G vs G. Zdarzenia niepożądane stopnia  $\geq 3$  – przedłużona obserwacja (RD).



### 5.3 Doniesienia konferencyjne

Odnaleziono 18 doniesień konferencyjnych dotyczących badania MPACT. W 13 z nich przedstawiono dodatkowe wyniki badania, natomiast w 1 – wyniki opisane w ramach dodatkowych dowodów naukowych w rozdziale 5.4. (opracowanie wtórne Reni 2014).

W 4 doniesieniach konferencyjnych przedstawiono jedynie wyniki uwzględnione w publikacjach Hoff 2013<sup>15</sup> i Goldstein 2015<sup>16</sup>. Doniesienia konferencyjne przedstawiające dodatkowe wyniki badania MPACT opisano poniżej.

W doniesieniu konferencyjnym **Tehfe 2015**<sup>23</sup> (abstrakt 439, *2015 Gastrointestinal Cancers Symposium*) przedstawiono wyniki badania MPACT w subpopulacji chorych z Kanady (n=33 w grupie nab-P/G, n=30 w grupie G; 7% populacji całkowitej). Wykazano, że mediana przeżycia całkowitego w tej subpopulacji chorych wynosiła 11,9 miesiąca w grupie nab-paklitakselu w skojarzeniu z gemcytabiną i 7,1 miesiąca w grupie gemcytabiny w monoterapii (HR=0,76, p=0,373). Mediana przeżycia wolnego od progresji choroby wynosiła 7,2 vs 5,2 miesiąca odpowiednio w grupach nab-P/G i G (HR=0,65, p=0,224), natomiast odsetki chorych z odpowiedzią całkowitą lub częściową na leczenie – odpowiednio 27% i 17% (RR=1,64, p=0,312). Chorzy z Kanady włączeni do badania MPACT byli zbliżeni pod względem charakterystyki do chorych w populacji ITT. **Stosowanie nab-paklitakselu w skojarzeniu z gemcytabiną było dobrze tolerowane przez chorych i związane z poprawą przeżycia całkowitego, przeżycia wolnego od progresji choroby i odpowiedzi całkowitej lub częściowej na leczenie. Brak istotności statystycznej wyników spowodowany był prawdopodobnie zbyt małą liczebnością populacji uwzględnionej w analizie.**

W doniesieniu konferencyjnym **Taberero 2014**<sup>24</sup> (abstrakt 513, *Beaujon Conference 2014*) poza wynikami dotyczącymi przeżycia całkowitego chorych do dnia 01.04.2013 (data zakończenia obserwacji w publikacji z badania: 17.09.2012 r.) opisano skuteczność w subpopulacji chorych z Europy Zachodniej (n=38 w grupie nab-P/G, n=38 w grupie G; 9% populacji całkowitej). Wykazano, że mediana przeżycia całkowitego w tej subpopulacji chorych wynosiła 10,7 miesiąca w grupie nab-paklitakselu w skojarzeniu z gemcytabiną i 6,9 miesiąca w grupie gemcytabiny w monoterapii (HR=0,82 [95%CI: 0,482; 1,400], p=0,4705). Mediana przeżycia wolnego od progresji choroby wynosiła 5,3 vs 3,7 miesiąca odpowiednio w grupach nab-P/G i G (HR=0,78 [95%CI: 0,400-1,507], p=0,4547), natomiast odsetki chorych z odpowiedzią całkowitą lub częściową na leczenie (ocena niezależna) – odpowiednio 18% i 5% (RR=3,50 [95%CI: 0,776; 15,777], p=0,0759). **Wyniki badania wykazały >2 miesięczną poprawę przeżycia całkowitego w populacji ITT, która potwierdza większą skuteczność leczenia nab-paklitaksem w skojarzeniu z gemcytabiną w porównaniu do leczenia gemcytabiną w monoterapii. Wyniki badania wykazały dodatkowo >3 miesięczną poprawę przeżycia całkowitego oraz poprawę przeżycia wolnego od progresji choroby i odsetków odpowiedzi na leczenie w subpopulacji chorych z Europy Zachodniej, jednak wyniki były nieistotne statystycznie.**

W doniesieniu konferencyjnym **Taberero 2014**<sup>25</sup> (abstrakt 512, *Beaujon Conference 2014*) opisano wyniki badania MPACT dotyczące średniej długości przeżycia całkowitego. Przy założeniu rozkładu gamma przeżycia całkowitego wykazano, że średnia długość przeżycia całkowitego wynosiła 11,1 miesiąca w grupie nab-paklitakselu w skojarzeniu z gemcytabiną i 8,6 miesiąca w grupie gemcytabiny w monoterapii (p<0,001). **Zakłada-**

jąc rozkład gamma przeżycia całkowitego w badaniu wykazano istotną statystycznie 2,5 miesięczną różnicę średniej długości przeżycia całkowitego w grupach nab-P/G i G. Większa wartość różnicy w przypadku średniej niż w przypadku mediany (2,1 miesiąca,  $p < 0,001$ ) oznacza, że korzyść dotycząca przeżycia całkowitego po osiągnięciu mediany w grupie nab-P/G jest co najmniej utrzymana, a potencjalnie zwiększona.

W doniesieniach konferencyjnych **Ramanathan 2013**<sup>26</sup> i **Ramanathan 2014**<sup>27</sup> (abstrakt 254, *Gastrointestinal Cancers Symposium 2014*) przedstawiono wyniki uzyskane przy pomocy pozytonowej tomografii emisyjnej (PET) oraz związek pomiędzy odpowiedzią metaboliczną na podstawie skanu pozytonowej tomografii emisyjnej (PET) a odpowiedzią na leczenie ocenianą przy pomocy tomografii komputerowej (CT). U 257 chorych, którzy mieli wykonaną pozytonową tomografię emisyjną (PET) na początku badania, odsetek chorych z odpowiedzią metaboliczną na leczenie (odpowieź całkowita lub częściowa) był większy w grupie leczonych nab-P/G niż w grupie G (63% vs 38%,  $p < 0,0001$ ). Odsetki odpowiedzi obiektywnych (odpowieź całkowita lub częściowa) ocenianych przy pomocy CT u tych samych chorych wynosiły odpowiednio 31% i 11%. Spośród 255 chorych (łącznie z grup nab-P/G i G), u 130 (51%) obserwowano odpowiedź metaboliczną na podstawie skanu PET, natomiast u 54 (21%) - całkowitą lub częściową odpowiedź na leczenie mierzoną przy pomocy CT.

Spośród chorych z odpowiedzią metaboliczną na podstawie skanu PET, u 32% obserwowano całkowitą lub częściową odpowiedź, u 43% - chorobę stabilną, natomiast u 16% - progresję choroby na podstawie CT. U chorych z odpowiedzią metaboliczną na podstawie skanu PET i brakiem całkowitej lub częściowej odpowiedzi na podstawie CT ( $n=88$ ) mediana przeżycia całkowitego wynosiła 10 miesięcy. U chorych, którzy mieli wykonaną pozytonową tomografię emisyjną na początku badania mediana przeżycia całkowitego była większa niż w populacji ITT pomimo zbliżonej charakterystyki wyjściowej. W każdym ramieniu chorzy z odpowiedzią metaboliczną na leczenie na podstawie skanu PET charakteryzowali się większym odsetkiem odpowiedzi na podstawie CT oraz lepszym przeżyciem całkowitym i przeżyciem wolnym od progresji choroby, w porównaniu do chorych, u których nie stwierdzono odpowiedzi metabolicznych na podstawie skanu PET.

**Odsetki odpowiedzi metabolicznych na podstawie skanu PET w badaniu były >2-krotnie większe niż odsetki odpowiedzi mierzone przy pomocy CT, co wskazuje, że PET może stanowić bardziej czułą metodę oceny odpowiedzi nowotworu na leczenie.**

W doniesieniu konferencyjnym **Moore 2013**<sup>28</sup> opisano czynniki prognostyczne przeżycia chorych w badaniu MPACT. Najważniejsze predyktory przeżycia całkowitego chorych stanowią: stan sprawności w skali Karnofsky'ego (70-80 vs 90-100: HR=1,60,  $p < 0,0001$ ), wiek (<65 vs  $\geq 65$  lat: HR=0,81,  $p=0,0190$ ), obecność przerzutów do wątroby (obecne vs nieobecne: HR=1,81,  $p < 0,0001$ ), liczba miejsc przerzutów oraz region geo-



graficzny (Europa Wschodnia vs Ameryka północna: HR=1,22, p=0,0765). Niezależnym istotnym czynnikiem prognostycznym poprawy przeżycia całkowitego jest także przydział do grupy nab-paklitakselu w skojarzeniu z gemcytabiną (nab-P/G vs G: HR=0,72, p=0,0001).

W doniesieniu konferencyjnym **Taberero 2013**<sup>29</sup> przedstawiono czynniki prognostyczne przeżycia całkowitego i przeżycia wolnego od progresji choroby dla chorych w badaniu MPACT. Z gorszym przeżyciem całkowitym związane były: region Europy Wschodniej (Europa Wschodnia vs Ameryka Północna, HR=1,22, p=0,0765), wiek  $\geq 65$  lat (<65 lat vs.  $\geq 65$  lat, HR=0,81, p=0,190), stan sprawności 70-80 w skali Karnofsky'ego (70-80 vs. 90-100, HR=1,60, p<0,0001), obecność przerzutów do wątroby (przerzuty do wątroby vs brak przerzutów, HR=1,81, p<0,0001) oraz większa liczba miejsc przerzutów (HR=1,08, p=0,0864). Wyniki analizy dla przeżycia wolnego od progresji choroby wskazały, że z gorszym przeżyciem wolnym od progresji choroby związane były: region Australii (Australia vs. Ameryka Północna, HR=1,25, p=0,0928), wiek  $\geq 65$  lat (<65 lat vs.  $\geq 65$  lat, HR=0,83, p=0,0519), stan sprawności 70-80 w skali Karnofsky'ego (70-80 vs. 90-100, HR=1,56, p<0,0001) oraz obecność przerzutów do wątroby (przerzuty do wątroby vs brak przerzutów, HR=1,79, p=0,0002). Mniejsza liczba miejsc występowania przerzutów związana była z dłuższym przeżyciem całkowitym, ale nie z dłuższym przeżyciem wolnym od progresji choroby. Niezależnym istotnym czynnikiem prognostycznym poprawy przeżycia całkowitego jest także przydział do grupy nab-paklitakselu w skojarzeniu z gemcytabiną (dla OS: HR=0,72, p=0,0001; dla PFS: HR=0,66, p<0,0001).

W doniesieniu konferencyjnym **Chiorean 2013**<sup>30</sup> opisano wpływ poziomu CA19-9 na przeżycie całkowite chorych w badaniu MPACT. W badaniu wykazano, że w grupie chorych leczonych nab-paklitaksem w skojarzeniu z gemcytabiną istotnie statystycznie częściej niż w grupie chorych leczonych gemcytabiną w monoterapii obserwowano redukcję poziomu CA19-9 o co najmniej 20% (61% vs 44%) oraz o co najmniej 90% (31% vs 14%). U chorych, u których obserwowano redukcję poziomu CA19-9 o co najmniej 20% lub o co najmniej 90% po 8 tygodniach mediana przeżycia całkowitego była istotnie statystycznie większa w grupie nab-P/G niż w grupie G (redukcja o  $\geq 20\%$  odpowiednio: 13,2 miesiąca vs 9,4 miesiąca, HR=0,59, p<0,001; redukcja o  $\geq 90\%$  odpowiednio: 13,4 miesiąca vs 9,4 miesiąca, HR=0,44, p=0,0022). Podobne wyniki uzyskano w doniesieniu konferencyjnym **Renì 2013**,<sup>31</sup> w którym również opisano wpływ poziomu CA19-9 na przeżycie całkowite chorych w badaniu MPACT. Wykazano, że poziom redukcji CA19-9 podczas pierwszych 8 tygodni był o 37% większy w grupie nab-paklitakselu w skojarzeniu z gemcytabiną niż w grupie gemcytabiny w monoterapii. U większego odsetka chorych w grupie nab-P/G niż w grupie G obserwowano redukcję poziomu CA19-9 o  $\geq 20\%$ ,  $\geq 50\%$ ,  $\geq 70\%$  i  $\geq 90\%$  po 8 tygodniach (odpowiednio: 52% vs 38%, 45% vs 29%, 33% vs 20% oraz 16% vs 9%). Mediana przeżycia całkowitego była istotnie większa w grupie nab-P/G niż w grupie G dla chorych z każdym poziomem redukcji CA19-9 (odpowiednio dla redukcji o  $\geq 20\%$ ,  $\geq 50\%$ ,  $\geq 70\%$  i  $\geq 90\%$ : 13,2 mies. vs 9,4 mies.; 13,4 mies. vs 9,9 mies.; 14,2 mies. vs 9,8 mies. oraz 13,4 mies. vs 9,8 mies.).

W doniesieniach konferencyjnych **Kunzmann 2015a**<sup>32</sup> i **Kunzmann 2015b**<sup>33</sup> przedstawiono ocenę wielkości nowotworów (zarówno lokalizacji pierwotnej, jak i przerzutów) u chorych uczestniczących w badaniu MPACT. Ocenę wielkości nowotworu trzustki przeprowadzono u 334 chorych w grupie nab-P/G i 318 chorych w grupie G. Wykazano, że stosowanie nab-paklitakselu w skojarzeniu z gemcytabiną związane jest z większą redukcją wielkości zarówno nowotworu trzustki (22,15% vs 7,02%), jak i przerzutów nowotworowych (24,27% vs 8,74%) w porównaniu do stosowania gemcytabiny w monoterapii.

W doniesieniu konferencyjnym **Goldstein 2013**<sup>34</sup> (abstrakt 2.583, *European Cancer Congress 2013*) oceniano częstości występowania, długości trwania i ciężkości neuropatii obwodowej w badaniu MPACT.

Częstość występowania neuropatii obwodowej (wszystkie stopnie) była wyższa w grupie nab-P/G (54%) niż w grupie G (13%), jednak większość stanowiły zdarzenia stopnia  $\leq 2$ . Nie raportowano wystąpienia neuropatii stopnia 4. Neuropatia obwodowa stopnia 3 powodująca redukcję dawki nab-P wystąpiła u 6% chorych, powodująca ominięcie dawki – u 8%, natomiast powodująca przerwanie leczenia – u 8%.

Mediana czasu do wystąpienia neuropatii obwodowej stopnia 3 związanej z leczeniem nab-P/G wynosiła 140 dni. U większości chorych poprawę obserwowano w ciągu 1 miesiąca.

Chorzy, u których wystąpiła neuropatia stopnia 3 (n=70), przyjęli więcej dawek nab-paklitakselu niż chorzy z populacji ITT (mediana 6 vs 3 cykle). Charakterystyka wyjściowa chorych, u których wystąpiła neuropatia stopnia 3, nie różniła się znacząco od charakterystyki populacji ITT. Częstość występowania neuropatii obwodowej stopnia 3 w grupie nab-P/G, którzy otrzymali do 3 cykli leczenia (mediana cykli stosowanych w grupie) wynosiła 7%.

Mediana przeżycia całkowitego w grupie chorych leczonych nab-P/G z neuropatią obwodową stopnia 3 wynosiła 14,9 miesiąca, natomiast mediana przeżycia wolnego od progresji choroby – 9,1 miesiąca. Większa skuteczność leczenia obserwowana w tej subpopulacji chorych może być związana z większą liczbą dawek nab-P przyjętych przez chorych. **Niezbędne jest przeprowadzenie dodatkowych badań klinicznych w celu oceny wpływu wystąpienia neuropatii związanej z leczeniem nab-paklitakselem na wyniki końcowe.**

W doniesieniu konferencyjnym **Scheithauer 2013**<sup>35</sup> opisano dawkowanie leków w badaniu MPACT. Wykazano, że częstość występowania zdarzeń niepożądanych powodujących redukcję dawki była większa w grupie chorych leczonych nab-paklitakselem w skojarzeniu z gemcytabiną (38% dla dawki nab-P i 44% dla dawki G) niż w grupie chorych leczonych gemcytabiną w monoterapii (31%). W grupie nab-P/G redukcja dawki występowała częściej niż w grupie G. Zdarzenia niepożądane powodujące redukcję dawki nab-P stanowiły w większości: neutropenia, trombocytopenia i neuropatia obwodowa. Czę-

ność występowania redukcji dawki nab-P wzrastała wraz z liczbą stosowanych cykli leczenia.

## 5.4 Dodatkowe dowody naukowe

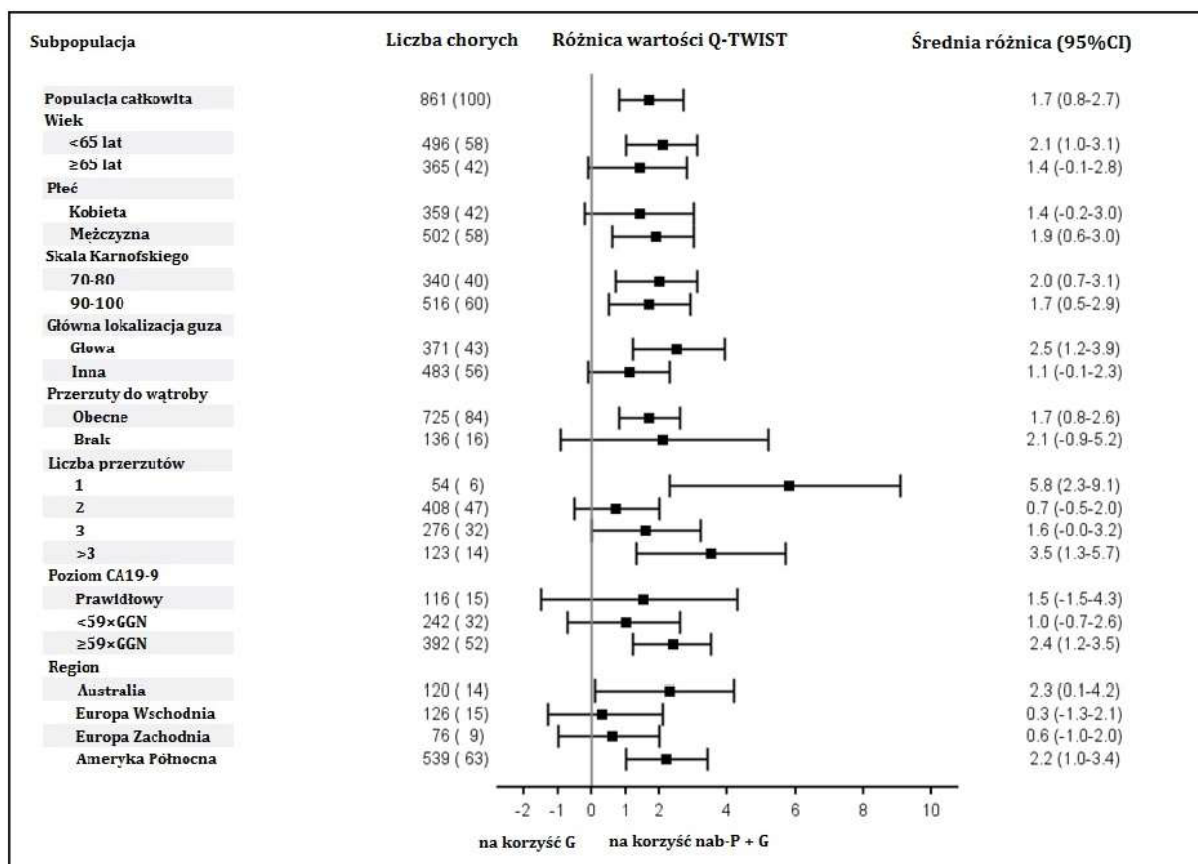
W ramach dodatkowych dowodów naukowych dotyczących badania randomizowanego MPACT przedstawiono opracowanie wtórne Reni 2014<sup>18</sup> oceniające przeżycie całkowite skorygowane o jakość w oparciu dane z badania MPACT (analiza *Quality-adjusted Time Without Symptoms of disease progression or Toxicity of treatment*, Q-TWIST). W badaniu w ramach całkowitego czasu przeżycia określono czas do progresji choroby bez toksyczności stopnia  $\geq 3$  (*time before disease progression without grade  $\geq 3$  toxicity*, TWIST), czas z toksycznością stopnia  $\geq 3$  (*time with grade  $\geq 3$  toxicity*, TOX) oraz czas w nawrocie choroby po progresji (*time in relapse after disease progression*, REL). Średnia wartość Q-TWIST została oszacowana jako iloczyn czasu spędzonego w danym stanie i jego użyteczności (w analizie podstawowej przyjęto wartość użyteczności 1,0 dla stanu TWIST i 0,5 dla stanów TOX i REL).

Chorzy w grupie nab-P/G spędzili więcej czasu w każdym ze stanów (różnica dla TOX: 0,6 [95%CI: 0,4; 0,8], różnica dla TWIST: 1,0 [95%CI: 0,1; 1,9], różnica dla REL: 0,9 [95%CI: 0,01; 1,8]).

U chorych w grupie nab-paklitakselu w skojarzeniu z gemcytabiną obserwowano istotnie statystycznie większe wartości Q-TWIST niż u chorych w grupie gemcytabiny w monoterapii (8,2 mies. [95%CI: 7,5; 8,9] vs 6,5 mies. [95%CI: 5,8; 7,0]; różnica 1,7 mies. [95%CI: 0,8; 2,7]).

Różnica wartości Q-TWIST wskazywała na korzyść leczenia skojarzonego nab-paklitaksem i gemcytabiną w porównaniu do stosowania gemcytabiny w monoterapii w większości predefiniowanych subpopulacji chorych (patrz poniższy rysunek).

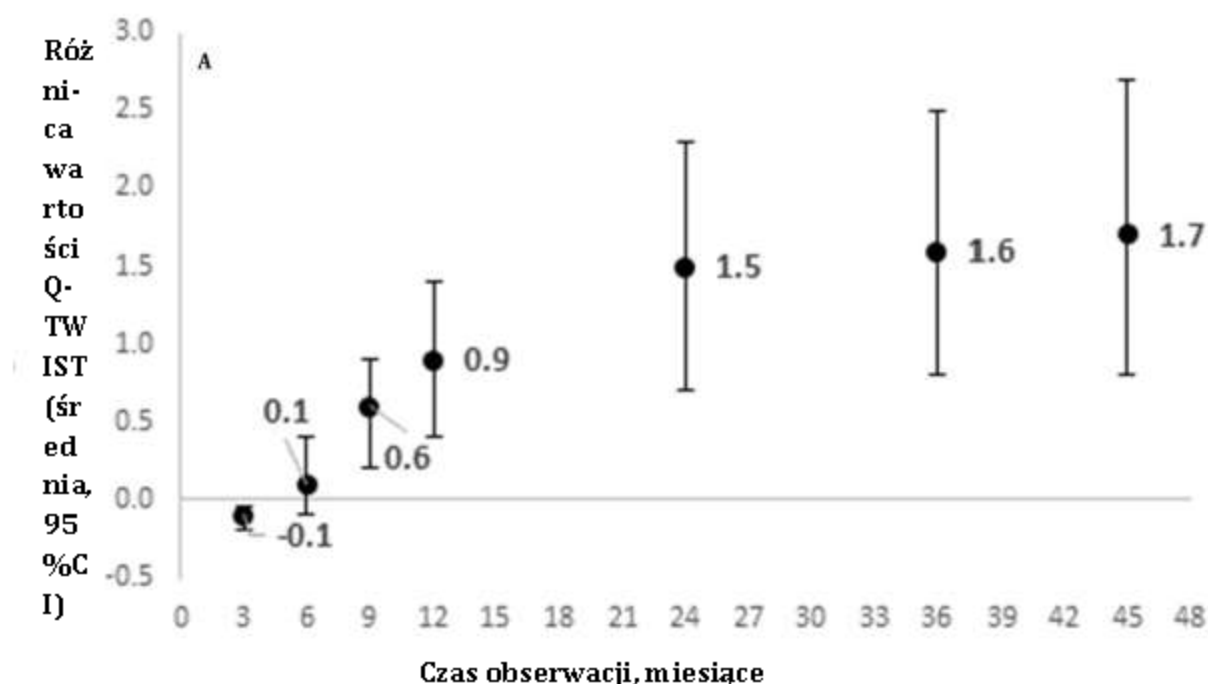
Rys. 37. Różnica wartości Q-TWIST w subpopulacjach chorych (źródło: Reni 2014).



Istotnie statystycznie większe wartości Q-TWIST w grupie nab-paklitakselu w skojarzeniu z gemcytabiną obserwowano dla subpopulacji: chorych w wieku <65 lat, mężczyzn, chorych ze stanem sprawności w skali Karnofskiego 70-80 i 90-100, chorych z guzem pierwotnym zlokalizowanym w głowie trzustki, chorych z przerzutami nowotworowymi do wątroby, chorych z 1 lub >3 miejscami przerzutów, chorych z poziomem CA19-9 ≥59×GGN oraz chorych z Ameryki Północnej i Australii.

Na poniższym rysunku przedstawiono różnice wartości Q-TWIST w różnych punktach czasowych.

Rys. 38. Różnice wartości Q-TWIST w różnych punktach czasowych (źródło: Reni 2014).



Różnica wartości Q-TWIST wskazywała na korzyść leczenia gemcytabiną w monoterapii jedynie po uwzględnieniu danych po 3 miesiącach obserwacji. Po uwzględnieniu danych po obserwacji 6-miesięcznej i dłuższej (do 45 miesięcy) uzyskane wyniki wskazują na korzyść leczenia skojarzonego nab-paklitaksellem i gemcytabiną.

Niezależnie od wartości użyteczności przypisanej dla stanów TOX i REL (0,0-1,0) stosowanie nab-paklitakselu w skojarzeniu z gemcytabiną związane jest z istotnie statystycznie i istotnie klinicznie większym zyskiem przeżycia całkowitego skorygowanego o jakość w porównaniu do stosowania gemcytabiny w monoterapii.

## 6 Pozostałe dowody naukowe

W poniższej tabeli przedstawiono charakterystykę badań opisowych włączonych do analizy. Badania opisowe kwalifikowano do przeglądu jakościowego, ale nie włączano do metaanalizy ze względu na brak grupy kontrolnej.

Tab. 43. Charakterystyka badań opisowych włączonych do opracowania.

Badanie	Metoda badania	Liczba ośrodków i ich lokalizacja	Liczebność populacji	Czas obserwacji	Populacja	Porównywane interwencje, n
<b>Hoff 2011</b> <sup>36</sup>	wieloośrodkowe badanie kliniczne fazy I/II, przeprowadzone bez zaślepienia i bez randomizacji (IVA wg AOTMiT)	4 ośrodki w USA	67	bd (mediana przeżycia całkowitego wynosiła 10,3 mies.)	chorzy w wieku od 18 lat z potwierdzonym przerzutowym gruczolakorakiem przewodów trzustkowych i stopniem sprawności ECOG 0-1 (opis skali w aneksie 11.5), nieleczeni wcześniej z powodu choroby przerzutowej	<ul style="list-style-type: none"> <li>• nab-P 100 mg/m<sup>2</sup> pc. /G 1000 mg/m<sup>2</sup> pc., n= 20;</li> <li>• nab-P 125 mg/m<sup>2</sup> pc. /G 1000 mg/m<sup>2</sup> pc., n= 44;</li> <li>• nab-P 150 mg/m<sup>2</sup> pc. /G 1000 mg/m<sup>2</sup> pc., n= 3.</li> </ul>
<b>Zhang 2013</b> <sup>37</sup>	badanie kliniczne fazy I/II, przeprowadzone bez zaślepienia i bez randomizacji (IVA wg AOTMiT)	bd	21	od kwietnia 2010 do 1 maja 2012 (mediana przeżycia całkowitego wynosiła 12,17 mies.)	chorzy z Chin w wieku 18-74 lat z potwierdzonym przerzutowym gruczolakorakiem przewodów trzustkowych i stopniem sprawności ECOG 0-1 (opis skali w aneksie 11.5), nieleczeni wcześniej z powodu choroby przerzutowej	<ul style="list-style-type: none"> <li>• nab-P 80 mg/m<sup>2</sup> pc. /G 1000 mg/m<sup>2</sup> pc., n= 3;</li> <li>• nab-P 100 mg/m<sup>2</sup> pc. /G 1000 mg/m<sup>2</sup> pc., n= 6;</li> <li>• nab-P 120 mg/m<sup>2</sup> pc. /G 1000 mg/m<sup>2</sup> pc., n= 12.</li> </ul>

nab-P – nab-paklitaksel; G – gemcytabina.

**Tab. 44. Charakterystyka badań opisowych włączonych do opracowania – cd.**

Badanie	Sponsor badania	Kryteria włączenia i wykluczenia	Punkty końcowe	Proces przypisania osób badanych do technologii	Hipoteza	Charakterystyka populacji	Pacjenci, którzy nie ukończyli badania
<b>Hoff 2011</b> <sup>36</sup>	Abraxis Bio-Science	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>wiek <math>\geq 18</math> lat;</li> <li>histologicznie lub cytologicznie potwierdzony rak trzustki z przerzutami stwierdzonymi na podstawie tomografii komputerowej;</li> <li>brak wcześniejszego leczenia z powodu choroby przerzutowej (dopuszczono stosowanie fluorouracylu lub gemcytabiny leczenie adjuwantowe w ramach chemioradioterapii, w skojarzeniu z radioterapią co najmniej 6 m-cy przed randomizacją);</li> <li>stopień sprawności ECOG 0-1;</li> <li>prawidłowe wyniki hematologiczne i prawidłowe funkcje wątroby i nerek.</li> </ul> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>bd.</li> </ul>	<p><u>Pierwszorzędowy punkt końcowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>określenie maksymalnej tolerowanej dawki leczenia nab-paklitakselem w skojarzeniu z gemcytabiną;</li> </ul> <p><u>Pozostałe punkty końcowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>przeżycie całkowite;</li> <li>przeżycie wolne od progresji;</li> <li>odsetek chorych z odpowiedzią na leczenie wg RECIST 1.0;</li> <li>odsetek chorych z redukcją poziomu CA19-9 o 20% i 50%;</li> <li>bezpieczeństwo.</li> </ul>	na podstawie obserwowanej skuteczności i bezpieczeństwa	nd	<p><u>Mediana wieku chorych:</u></p> <p>62 lat (zakres: 30-86) w gr.nab-P 100 mg/m<sup>2</sup>;</p> <p>61 lat (zakres: 28-78) w gr.nab-P 125 mg/m<sup>2</sup>;</p> <p>69 lat (zakres: 53-72) w gr.nab-P 150 mg/m<sup>2</sup>.</p> <p><u>Odsetek kobiet:</u></p> <p>45% w gr.nab-P 100 mg/m<sup>2</sup>;</p> <p>57% w gr.nab-P 125 mg/m<sup>2</sup>;</p> <p>33% w gr.nab-P 150 mg/m<sup>2</sup>.</p>	<p><u>Przerwanie leczenia u wszystkich chorych:</u></p> <p>48% - progresja choroby;</p> <p>18% - toksyczność bez progresji choroby;</p> <p>17% - decyzja pacjenta;</p> <p>8% - decyzja badacza;</p> <p>8% - zdarzenia niepożądane;</p> <p>2% - pozostałe przyczyny</p>



Badanie	Sponsor badania	Kryteria włączenia i wykluczenia	Punkty końcowe	Proces przypisania osób badanych do technologii	Hipoteza	Charakterystyka populacji	Pacjenci, którzy nie ukończyli badania
<b>Zhang 2013</b> <sup>37</sup>	<i>National Natural Science Foundation of China Grant</i>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>wiek: 18-74 lat;</li> <li>histologicznie lub cytologicznie potwierdzony rak trzustki z przerzutami;</li> <li>dopuszczono stosowanie fluorouracylu lub gemcytabiny leczenie adjuwantowe w ramach chemioradioterapii, w skojarzeniu z radioterapią co najmniej 6 m-cy przed randomizacją;</li> <li>stopień sprawności ECOG 0-1;</li> <li>przewidywane przeżycie &gt;60 dni;</li> <li>prawidłowe wyniki hematologiczne i prawidłowe funkcje wątroby i nerek.</li> </ul> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>zabieg chirurgiczny w ciągu 4 mies. przed włączeniem do badania;</li> <li>neuropatia czuciowa stopnia <math>\geq 2</math>;</li> <li>ciężkie choroby współistniejące, takie jak: ciężka choroba serca, zwłóknienie płuc, niekontrolowane infekcje i zaburzenia psychiczne, HIV, zapalenie wątroby typu B lub C.</li> </ul>	<p><u>Pierwszorzędowy punkt końcowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>określenie maksymalnej tolerowanej dawki leczenia nab-paklitaksellem w skojarzeniu z gemcytabiną;</li> </ul> <p><u>Pozostałe punkty końcowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>przeżycie całkowite;</li> <li>przeżycie wolne od progresji;</li> <li>odsetek chorych z odpowiedzią na leczenie wg RECIST 1.0;</li> <li>bezpieczeństwo.</li> </ul>	na podstawie obserwowanej skuteczności i bezpieczeństwa	nd	<p><u>Mediana wieku chorych:</u></p> <p>55 lat (zakres: 32-74)</p> <p><u>Odsetek kobiet:</u></p> <p>28,57%</p>	<p><u>Przerwanie leczenia u wszystkich chorych:</u></p> <p>95,24% - progresja choroby;</p> <p>4,76% - toksyczność bez progresji choroby.</p>

nd – nie dotyczy; nab-P – nab-paklitaksel; G – gemcytabina.

## 6.1 Hoff 2011

Badanie Hoff 2011<sup>36</sup> było wieloośrodkowym badaniem klinicznym fazy I/II, przeprowadzonym bez zaślepienia i bez randomizacji. Celem badania było określenie maksymalnej tolerowanej dawki (ang. *maximum-tolerated dose*, MTD) leczenia nab-paklitakselem w skojarzeniu z gemcytabiną w I linii, w populacji chorych z gruczolakorakiem trzustki oraz ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowanego leczenia.

Badanie było sponsorowane przez Abraxis BioScience i przeprowadzone w 4 ośrodkach w Stanach Zjednoczonych.

Do badania włączono chorych w wieku od 18 lat z potwierdzonym przerzutowym gruczolakorakiem przewodów trzustkowych i stopniem sprawności ECOG 0-1 (opis skali w aneksie 11.5), nieleczonych wcześniej z powodu choroby przerzutowej. Do badania włączono łącznie 67 chorych.

Stosowana w badaniu dawka nab-paklitakselu wynosiła 100, 125 lub 150 mg/m<sup>2</sup> pc. (odpowiednio u 20, 44 i 3 chorych) w 1., 8. i 15. dniu każdego 28-dniowego cyklu. Jednoczesna dawka gemcytabiny wynosiła 1000 mg/m<sup>2</sup> pc., w 1., 8. i 15. dniu każdego 28-dniowego cyklu. Mediana liczby cykli wynosiła 6,0 (zakres: 1-24).

Mediana wieku chorych wynosiła 62, 61 i 69 lat odpowiednio u chorych leczonych nab-paklitakselem w dawce 100, 125 i 150 mg/m<sup>2</sup>. Kobiety stanowiły 52%.

Skuteczność i bezpieczeństwo oceniano w populacji chorych, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku.

W grupie chorych leczonych nab-paklitakselem w dawce 125 mg/m<sup>2</sup> (N=44) mediana przeżycia całkowitego wynosiła 12,2 miesiąca [95%CI: 8,9; 17,9]. Odsetek chorych przeżywających 12 miesięcy wynosił 48%.

Mediana przeżycia wolnego od progresji choroby wynosiła 7,9 miesiąca [95%CI: 5,8; 11,0].

Częściowa odpowiedź na leczenie w grupie nab-paklitakselu 125 mg/m<sup>2</sup> wystąpiła u 48% chorych, natomiast choroba kontrolowana (stabilna choroba przez  $\geq 16$  tyg., potwierdzona całkowita odpowiedź na leczenie lub potwierdzona częściowa odpowiedź na leczenie) - u 68% chorych. Chorobę stabilną ( $\geq 16$  tygodni) obserwowano u 20% chorych, a progresję choroby - u 16%.

W grupie nab-paklitakselu 125 mg/m<sup>2</sup> redukcję CA19-9 o co najmniej 20% obserwowano u 92% chorych (34 z 37), redukcję o co najmniej 50% - u 78% (29 z 37), redukcję o co najmniej 70% - u 70% (26 z 37).

Redukcja dawki nab-paklitakselu wystąpiła u 20% chorych w grupie nab-paklitakselu 125 mg/m<sup>2</sup>, natomiast redukcja dawki gemcytabiny - u 43% chorych.

Toksyczności powodujące zmianę dawki stanowiły posocznica i neutropenia. Najczęściej występującymi zdarzeniami niepożądanymi związanymi z leczeniem u wszystkich chorych były: anemia (98%), leukopenia (91%), neutropenia (89%), trombocytopenia (83%), zmęczenie (76%), łysienie (76%), neuropatia (63%) oraz nudności (48%). W poniższej tabeli przedstawiono zdarzenia niepożądane związane z leczeniem występujące w grupie nab-paklitakselu 125 mg/m<sup>2</sup>.

**Tab. 45. Wybrane zdarzenia niepożądane związane z leczeniem występujące w grupie nab-paklitakselu 125 mg/m<sup>2</sup> (N=44)**

Niehematologiczne ZN	n (%)	Hematologiczne ZN	n (%)
<b>Biegunka</b>		<b>Anemia</b>	
Stopnia 1	7 (16)	Stopnia 1	10 (23)
Stopnia 2	6 (14)	Stopnia 2	27 (63)
Stopnia 3	1 (2)	Stopnia 3	6 (14)
Stopnia 4	0 (0)	Stopnia 4	0 (0)
<b>Zmęczenie</b>		<b>Leukopenia</b>	
Stopnia 1	10 (23)	Stopnia 1	6 (14)
Stopnia 2	13 (30)	Stopnia 2	9 (21)
Stopnia 3	12 (27)	Stopnia 3	16 (37)
Stopnia 4	0 (0)	Stopnia 4	8 (19)
<b>Nudności</b>		<b>Neutropenia</b>	
Stopnia 1	11 (25)	Stopnia 1	6 (14)
Stopnia 2	9 (20)	Stopnia 2	1 (2)
Stopnia 3	1 (2)	Stopnia 3	11 (26)
Stopnia 4	0 (0)	Stopnia 4	21 (49)
<b>Neuropatia</b>		<b>Gorączka neutropeniczna</b>	
Stopnia 1	15 (34)	Stopnia 1	0 (0)
Stopnia 2	9 (20)	Stopnia 2	0 (0)
Stopnia 3	9 (20)	Stopnia 3	1 (2)
Stopnia 4	0 (0)	Stopnia 4	0 (0)
<b>Wymioty</b>		<b>Trombocytopenia</b>	
Stopnia 1	10 (23)	Stopnia 1	18 (42)
Stopnia 2	3 (7)	Stopnia 2	9 (21)
Stopnia 3	3 (7)	Stopnia 3	8 (19)
Stopnia 4	0 (0)	Stopnia 4	4 (9)

**Jako rekomendowaną dawkę dla badań fazy III uznano dawkę nab-paklitakselu 125 mg/m<sup>2</sup> w skojarzeniu z gemcytabiną 1000 mg/m<sup>2</sup>. Leczenie nab-paklitaksem w skojarzeniu z gemcytabiną charakteryzuje się tolerowanym pro-**

filem bezpieczeństwa i znaczną skutecznością przeciwnowotworową, co uzasadnia przeprowadzenie badań fazy III.

## 6.2 Zhang 2013

Badanie Zhang 2013<sup>37</sup> było badaniem klinicznym fazy I/II, przeprowadzonym bez zaślepienia i bez randomizacji. Celem badania była ocena toksyczności powodujących zmianę dawki (ang. *dose-limiting toxicities*) oraz określenie maksymalnej tolerowanej dawki (ang. *maximum-tolerated dose*, MTD) leczenia nab-paklitakselem w skojarzeniu z gemcytabiną w I linii, w populacji chorych z Chin z gruczolakorakiem trzustki.

Do badania włączono chorych w wieku 18-74 lat z potwierdzonym przerzutowym gruczolakorakiem przewodów trzustkowych i stopniem sprawności ECOG 0-1 (opis skali w aneksie 11.5), nieleczonych wcześniej z powodu choroby przerzutowej. Do badania włączono łącznie 21 chorych.

Stosowana w badaniu dawka nab-paklitakselu wynosiła 80, 100 lub 120 mg/m<sup>2</sup> pc. (odpowiednio u 3, 6 i 12 chorych) w 1., 8. i 15. dniu każdego 28-dniowego cyklu. Jednoczesna dawka gemcytabiny wynosiła 1000 mg/m<sup>2</sup> pc., w 1., 8. i 15. dniu każdego 28-dniowego cyklu. Mediana liczby cykli wynosiła 4,0 (zakres: 2-7).

Mediana wieku chorych wynosiła 55 lat (zakres 32-74). Kobiety stanowiły 29%.

Skuteczność i bezpieczeństwo oceniano w populacji chorych, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku.

W grupie chorych leczonych nab-paklitakselem w dawce 120 mg/m<sup>2</sup> (N=12) mediana przeżycia wolnego od progresji choroby wynosiła 5,23 miesiąca [95%CI: 3,42; 7,04], natomiast mediana przeżycia całkowitego - 12,17 miesiąca [95%CI: 4,09; 20,14].

Częściowa odpowiedź na leczenie w grupie nab-paklitakselu 120 mg/m<sup>2</sup> wystąpiła u 42% chorych, natomiast choroba kontrolowana (stabilna choroba przez  $\geq 12$  tyg., całkowita odpowiedź na leczenie lub częściowa odpowiedź na leczenie) - u 83% chorych. Chorobę stabilną ( $\geq 12$  tygodni) obserwowano u 42% chorych, a progresję choroby - u 17%.

Najczęściej występującymi hematologicznymi zdarzeniami niepożądanymi związanymi z leczeniem u wszystkich chorych biorących udział w badaniu były: neutropenia (57%), anemia (33%) i trombocytopenia (19%). Najczęściej występującymi niehematologicznymi zdarzeniami niepożądanymi związanymi z leczeniem u wszystkich chorych biorących udział w badaniu były: nudności-wymioty (62%), łysienie (43%) i zmęczenie (38%). W poniższej tabeli przedstawiono zdarzenia niepożądane związane z leczeniem występujące w grupie nab-paklitakselu 120 mg/m<sup>2</sup>.

**Tab. 46. Wybrane zdarzenia niepożądane związane z leczeniem występujące w grupie nab-paklitakselu 120 mg/m<sup>2</sup> (N=12)**

Niehematologiczne ZN	n	Hematologiczne ZN	n
<b>Biegunka</b>		<b>Neutropenia</b>	
Stopnia 1	1	Stopnia 1	2
Stopnia 2	0	Stopnia 2	5
Stopnia 3	0	Stopnia 3	1
Stopnia 4	0	Stopnia 4	1
<b>Nudności-wymioty</b>		<b>Gorączka neutropeniczna</b>	
Stopnia 1	7	Stopnia 1	0
Stopnia 2	1	Stopnia 2	0
Stopnia 3	0	Stopnia 3	0
Stopnia 4	0	Stopnia 4	1
<b>Neuropatia</b>		<b>Trombocytopenia</b>	
Stopnia 1	1	Stopnia 1	2
Stopnia 2	0	Stopnia 2	0
Stopnia 3	1	Stopnia 3	1
Stopnia 4	0	Stopnia 4	0
<b>Łysienie</b>		<b>Anemia</b>	
Stopnia 1	6	Stopnia 1	3
Stopnia 2	1	Stopnia 2	3
Stopnia 3	0	Stopnia 3	0
Stopnia 4	0	Stopnia 4	0
<b>Zwiększony poziom aminotransferazy alaninowej/ aminotransferazy asparaginianowej/bilirubiny</b>			
Stopnia 1	0		
Stopnia 2	0		
Stopnia 3	0		
Stopnia 4	0		
<b>Zmęczenie</b>			
Stopnia 1	5		
Stopnia 2	0		
Stopnia 3	0		
Stopnia 4	0		
<b>Wysypka</b>			

Niehematologiczne ZN	n	Hematologiczne ZN	n
Stopnia 1	0		
Stopnia 2	0		
Stopnia 3	0		
Stopnia 4	0		

W populacji chorych z Chin leczenie nab-paklitakselem w dawce 120 mg/m<sup>2</sup> w skojarzeniu z gemcytabiną 1000 mg/m<sup>2</sup> charakteryzowało się korzystnym profilem bezpieczeństwa i działaniem przeciwnowotworowym.

## 7 Ograniczenia

Do niniejszej analizy włączono 1 opublikowane randomizowane badanie kliniczne (4 publikacje pełnotekstowe oraz 18 abstraktów konferencyjnych). Dodatkowo, w celu uwzględnienia pełnego efektu terapeutycznego, do analizy włączono także 2 badania z niższego poziomu wiarygodności (2 badania opisowe).

W badaniu randomizowanym MPACT analizę skuteczności klinicznej przeprowadzono zgodnie z zaplanowanym leczeniem (populacja ITT, ang. *intention-to-treat*, zdefiniowana jako populacja wszystkich chorych randomizowanych). Do analizy bezpieczeństwa włączono chorych, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku. W badaniach opisowych Hoff 2011 i Zhang 2013 skuteczność i bezpieczeństwo oceniano w populacji chorych, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku.

Ograniczeniem analizy jest jedno włączone badanie randomizowane (z najwyższego poziomu wiarygodności, poziom IIA klasyfikacji doniesień naukowych wg Agencji Oceny Technologii Medycznych) oceniające stosowanie nab-paklitakselu w skojarzeniu z gemcytabiną w leczeniu pierwszego rzutu przerzutowego gruczolaka trzustki u dorosłych w porównaniu z gemcytabiną w monoterapii. Brak innych badań z grupą kontrolną uniemożliwił przeprowadzenie metaanaliz.

W celu uwzględnienia pełnego efektu terapeutycznego, dla nab-paklitakselu poszukiwano także badań obserwacyjnych z grupą kontrolną (badania kohortowe oraz kliniczno-kontrolne), badań opisowych (serie przypadków, badania grupy pacjentów; poziom IVA-C klasyfikacji doniesień naukowych wg Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, AOTMiT) oraz abstraktów konferencyjnych dotyczących badań randomizowanych. Do analizy włączono 2 badania obserwacyjne dotyczące analizowanego problemu decyzyjnego: Hoff 2011 i Zhang 2013, których wyniki dostarczają dodatkowych dowodów w kontekście oceny bezpieczeństwa stosowania nab-paklitakselu w I linii leczenia populacji chorych z zaawansowanym rakiem trzustki. Ze względu na brak grupy kontrolnej (ocena różnych dawek nab-paklitakselu w badaniach Hoff 2011 i Zhang 2013) badania opisowe kwalifikowano do przeglądu jakościowego, ale nie włączano do metaanalizy.

Ograniczeniem badań Hoff 2011 i Zhang 2013 jest niewielka liczebność populacji chorych włączonych do badań: odpowiednio 67 i 21 chorych przyjmujących którąkolwiek dawkę nab-paklitakselu oraz odpowiednio 44 i 12 chorych przyjmujących nab-paklitaxsel w zalecanej dawce (125 mg/m<sup>2</sup> w populacji chorych ze Stanów Zjednoczonych oraz 120 mg/m<sup>2</sup> w populacji chorych z Chin).

Wiarygodność włączonych do analizy doniesień konferencyjnych dotyczących badania randomizowanego MPACT, ze względu na brak publikacji pełnotekstowej, może być obniżona.

## 8 Dyskusja

Do analizy efektywności klinicznej włączono badania uzyskane w wyniku przeglądu systematycznego piśmiennictwa w systemach baz danych: MEDLINE, EMBASE, *The Cochrane Library* oraz na stronach agencji HTA zrzeszonych w INAHTA. Pod kątem doniesień konferencyjnych dotyczących badań randomizowanych przeszukano abstrakty z następujących konferencji: *Beaujon Conference, European Cancer Congress, World Congress on Gastrointestinal Cancer, American Society of Clinical Oncology Gastrointestinal Cancer Symposium* oraz *American Society of Clinical Oncology Annual Meeting*. Korzystano z referencji odnalezionych doniesień. Poszukiwano badań spełniających zdefiniowane kryteria włączenia. Jakość badań pierwotnych oceniano za pomocą skali Jadad. Dane ekstrahowano za pomocą skonstruowanego wcześniej formularza.

Do dnia 10.06.2015 r. zidentyfikowano 1 opublikowane randomizowane badanie kliniczne (4 publikacje pełnotekstowe oraz 18 abstraktów konferencyjnych).

Dodatkowo, w celu uwzględnienia pełnego efektu terapeutycznego, do analizy włączono także 2 badania z niższego poziomu wiarygodności (2 badania opisowe), których wyniki dostarczają dodatkowych dowodów w kontekście oceny bezpieczeństwa stosowania nab-paklitakselu w I linii leczenia populacji chorych z zaawansowanym rakiem trzustki.

Badanie randomizowane MPACT włączone do przeglądu systematycznego charakteryzowało się umiarkowaną jakością. Badanie MPACT według klasyfikacji doniesień naukowych było badaniem eksperymentalnym z randomizacją (podtyp IIA). Jakość badania oceniono na 2 pkt. Krytyczna ocena badania wynikała z braku szczegółowego opisu metod randomizacji oraz braku zaślepienia. Opis chorych, którzy nie ukończyli badania uznano za wystarczający. Należy zaznaczyć, że większość badań klinicznych w onkologii nie może zostać przeprowadzona metodą podwójnie ślepej próby z uwagi na różnice pomiędzy wykonywanymi procedurami (różne schematy dawkowanie, różny sposób podania) oraz różnice w toksyczności ocenianych interwencji, które są oczywiste zarówno dla pracowników służby zdrowia, jak i dla pacjentów. Z tego powodu, ze względów praktycznych, w onkologii często przeprowadza się badania bez zaślepienia.<sup>38,39</sup> W celu zminimalizowania błędu związanego z oceną chorych, w badaniu MPACT odpowiedź na leczenie oraz progresję choroby oceniano przy pomocy zaślepionej centralnej oceny wyników badań. Zgodnie z wytycznymi FDA z 2007 roku dotyczącymi wyników końcowych w badaniach klinicznych dla leków stosowanych w nowotworach i terapii biologicznych w przypadku oceny przeżycia całkowitego zaślepienie badanie nie jest niezbędne.<sup>17</sup>

W badaniu randomizowanym MPACT analizę skuteczności klinicznej przeprowadzono zgodnie z zaplanowanym leczeniem (populacja ITT, ang. *intention-to-treat*, zdefiniowana jako populacja wszystkich chorych randomizowanych). Do analizy bezpieczeństwa włączono chorych, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku. Skuteczność nab-paklitakselu w skojarzeniu z gemcytabiną w porównaniu z gemcytabiną w monoterapii



w badaniu MPACT oceniano łącznie w populacji 861 chorych (431 chorych w grupie nab-paklitakselu w skojarzeniu z gemcytabiną i 430 chorych w grupie gemcytabiny), zaś bezpieczeństwo – w populacji 823 chorych.

W randomizowanym badaniu MPACT wykazano, że stosowanie nab-paklitakselu w skojarzeniu z gemcytabiną w I linii leczenia dorosłych chorych z przerzutowym gruczolakorakiem trzustki związane jest z wydłużeniem przeżycia chorych oraz wydłużeniem przeżycia wolnego od progresji choroby. U chorych z grupy nab-paklitakselu w skojarzeniu z gemcytabiną obserwowano istotnie statystycznie większą medianą przeżycia całkowitego (HR=0,72 [95%CI: 0,62; 0,83],  $p<0,001$ ) i istotnie statystycznie większą medianą przeżycia wolnego od progresji choroby niż u chorych leczonych gemcytabiną w monoterapii (ocena niezależna: HR=0,69 [95%CI: 0,58; 0,82,  $p<0,001$ ), ocena badacza: HR=0,61 [95%CI: 0,52; 0,71,  $p<0,001$ ). Dodatkowo odsetki chorych przeżywających odpowiednio 6, 12, 18, 24, 36, 40 i 42 miesiące były istotnie statystycznie większe w grupie chorych leczonych nab-paklitakselem w skojarzeniu z gemcytabiną niż w grupie chorych leczonych gemcytabiną w monoterapii. Podobne wyniki obserwowano dla odsetków chorych bez progresji choroby (chorzy, u których nie wystąpił zgon ani progresja choroby) po 6 i 12 miesiącach (wyniki istotne statystycznie na korzyść leczenia skojarzonego nab-paklitakselem i gemcytabiną).

Leczenie skojarzone nab-paklitakselem i gemcytabiną w badaniu MPACT było również związane z istotnie statystycznie większym odsetkiem odpowiedzi obiektywnych na leczenie (odpowiedź całkowita lub częściowa; ocena niezależna: RR=3,19 [95%CI: 2,18; 4,66],  $p<0,00001$ , ocena badacza: RR=3,81 [95%CI: 2,66; 5,46],  $p<0,00001$ ).

Zgodnie z wytycznymi Amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (ang. *U.S. Food and Drug Administration, FDA*) z 2007 r., przeżycie całkowite, przeżycie wolne od progresji choroby oraz odsetek odpowiedzi na leczenie należą do ważnych punktów końcowych dotyczących wyników końcowych w badaniach klinicznych dla leków stosowanych w nowotworach i terapii biologicznych.<sup>40</sup>

Wyniki przedłużonej obserwacji badania MPACT opisane w publikacji Goldstein 2015 (obserwacja do dnia 09.05.2013 r.) wskazują na trwałą różnicę przeżycia całkowitego chorych leczonych nab-paklitakselem i gemcytabiną w porównaniu do obserwowanej u chorych leczonych gemcytabiną w monoterapii. Wyniki przedłużonej obserwacji potwierdzają lepszą skuteczność leczenia nab-paklitakselem w skojarzeniu z gemcytabiną w porównaniu do stosowania gemcytabiny w monoterapii. Wykazano, że 3-letnie przeżycie całkowite chorych wynosi 4% w grupie nab-paklitakselu i 0% w grupie gemcytabiny.

Analiza skuteczności leczenia w predefiniowanych subpopulacjach chorych wykazała, że większa redukcja ryzyka zgonu oraz ryzyka progresji choroby lub zgonu związana ze stosowaniem nab-paklitakselu występuje u chorych z bardziej zaawansowaną chorobą (chorych z gorszym stanem sprawności, przerzutami nowotworowymi do wątroby, >3

miejscami przerzutów nowotworowych oraz poziomem CA19-9 59 razy powyżej górnej granicy normy).

Stosowanie nab-paklitakselu w skojarzeniu z gemcytabiną w badaniu MPACT związane było z istotnie statystycznie częstszym występowaniem ciężkich zdarzeń niepożądanych (RR=1,16 [95%CI: 1,005; 1,35], p=0,04) niż w przypadku stosowania gemcytabiny w monoterapii. Spośród zdarzeń niepożądanych stopnia  $\geq 3$  w grupie nab-paklitakselu istotnie statystycznie częściej niż w grupie gemcytabiny raportowano: neutropenię (RR=1,42 [95%CI: 1,16; 1,75], p=0,0009), leukopenię (RR=1,89 [95%CI: 1,44; 2,47], p<0,00001), zmęczenie (RR=2,48 [95%CI: 1,62; 3,78], p<0,0001), neuropatię obwodową (RR=22,28 [95%CI: 7,07; 70,19], p<0,00001) oraz biegunkę (RR=7,64 [95%CI: 2,32; 25,17], p=0,0008). Zdarzenia niehematologiczne zostały ocenione jako mające związek z zastosowanym leczeniem.

Największą różnicę w częstości występowania zdarzeń niepożądanych w obu porównywanych grupach obserwowano dla neuropatii obwodowej stopnia 3, jednak mediana czasu do poprawy neuropatii od stopnia 3 do stopnia 2 wynosiła 21 dni w grupie nab-paklitakselu i 29 dni w grupie gemcytabiny, natomiast mediana czasu do poprawy do stopnia 1 lub ustąpienia zdarzenia - 29 dni w grupie nab-paklitakselu. W grupie gemcytabiny nie osiągnięto takiej poprawy. Spośród chorych, u których wystąpiła neuropatia obwodowa stopnia 3, 31 (44%) wznowiło leczenie nab-paklitakselem w mniejszej dawce po 23 dniach (mediana) po wystąpieniu pierwszego epizodu zdarzenia stopnia 3.

Częstości występowania zapalenia płuc i posocznicy również były istotnie statystycznie większe u chorych leczonych nab-paklitakselem.

Przedłużona obserwacja badania MPACT (do 09.05.2013 r., publikacja Goldstein 2015) potwierdziła wyniki bezpieczeństwa opisane w publikacji pierwotnej (Hoff 2013).

Zdarzenia niepożądane raportowane w badaniu MPACT zostały uwzględnione w Charakterystyce Produktu Leczniczego. Mając na uwadze korzyści związane z wydłużeniem życia zdarzenia niepożądane wydają się być akceptowalne.

Nab-paklitaksel został uwzględniony w najnowszych wytycznych *National Comprehensive Cancer Network* z 2014 roku. Zgodnie z treścią wytycznych nab-paklitaksel w skojarzeniu z gemcytabiną może być stosowany u chorych z przerzutowym rakiem trzustki i dobrym stanem sprawności. Oprócz leczenia chorych z przerzutowym rakiem trzustki leczenie skojarzone gemcytabiną i nab-paklitakselem może być stosowane u chorych z lokalnie zaawansowanym rakiem trzustki i dobrym stanem sprawności. Rekomendacje dla leczenia skojarzonego gemcytabiną i nab-paklitakselem w tej populacji chorych są oparte na ekstrapolacji wyników randomizowanych badań klinicznych przeprowadzonych w populacji chorych z przerzutowym rakiem trzustki. Zgodnie z treścią wytycznych nab-paklitaksel w skojarzeniu z gemcytabiną stanowi także akceptowalny schemat chemioterapii neoadjuwantowej.<sup>41</sup>

Nab-paklitaxel w skojarzeniu z gemcytabiną pierwszego rzutu przerzutowego gruczolakoraka trzustki u dorosłych został uwzględniony w wytycznych Polskiej Unii Onkologii z 2013 roku<sup>3</sup> oraz jest rekomendowany przez *Haute Autorité de Santé*,<sup>42,43</sup> *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee*,<sup>44</sup> *All Wales Medicines Strategy Group*,<sup>45</sup> *Scottish Medicines Consortium*,<sup>46</sup> i *Canadian Expert Drug Advisory Committee*.<sup>47</sup>

## 9 Wyniki końcowe

Do dnia 10 czerwca 2015 r. zidentyfikowano 1 randomizowane badanie kliniczne oceniające skuteczność i bezpieczeństwo stosowania nab-paklitakselu (Abraxane®, Celgene) w skojarzeniu z gemcytabiną w leczeniu pierwszego rzutu przerzutowego gruczolakoraka trzustki u dorosłych w porównaniu z gemcytabiną w monoterapii (4 publikacje pełnotekstowe oraz 18 abstraktów konferencyjnych). Dodatkowo, w celu uwzględnienia pełnego efektu terapeutycznego, do analizy włączono także 2 badania z niższego poziomu wiarygodności (2 badania opisowe).

Ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania nab-paklitakselu w skojarzeniu z gemcytabiną w leczeniu pierwszego rzutu przerzutowego gruczolakoraka trzustki u dorosłych w porównaniu z gemcytabiną w monoterapii na podstawie badania MPACT wykazała:

- **dla analizy skuteczności:**
  - mediana przeżycia całkowitego wynosiła 8,5 miesiąca [95%CI: 7,89; 9,53] w grupie nab-paklitakselu w skojarzeniu z gemcytabiną i 6,7 miesiąca [95%CI: 6,01; 7,23] w grupie gemcytabiny:
    - w grupie nab-paklitakselu w skojarzeniu z gemcytabiną u chorych obserwowano istotnie statycznie mniejsze ryzyko zgonu niż w grupie gemcytabiny w monoterapii (HR=0,72 [95%CI: 0,62; 0,83],  $p<0,001$ );
  - przedłużona obserwacja badania (do 09.05.2013 r.) wykazała, że w populacji ITT mediana przeżycia całkowitego wynosiła 8,7 miesiąca [95%CI: 7,89; 9,69] w grupie nab-paklitakselu w skojarzeniu z gemcytabiną i 6,6 miesiąca [95%CI: 6,01; 7,20] w grupie gemcytabiny.
    - w grupie nab-paklitakselu w skojarzeniu z gemcytabiną u chorych obserwowano istotnie statycznie mniejsze ryzyko zgonu niż w grupie gemcytabiny w monoterapii (HR=0,72 [95%CI: 0,62; 0,83],  $p<0,001$ );
  - odsetki chorych przeżywających odpowiednio 6, 12, 18 i 24 miesiące były istotnie statystycznie większe w grupie chorych leczonych nab-paklitakselem w skojarzeniu z gemcytabiną niż w grupie chorych leczonych gemcytabiną w monoterapii (odpowiednio: RR=1,22 [95%CI: 1,09; 1,36],  $p=0,0004$ ; RD=0,12 [95%CI: 0,05; 0,18],  $p=0,003$ ;  $NNT_{6\text{ mies.}}=9$  [95%CI: 6; 19]; RR=1,59 [95%CI: 1,27; 1,97],  $p<0,0001$ ; RD=0,13 [95%CI: 0,07; 0,19],  $p<0,0001$ ;  $NNT_{12\text{ mies.}}=8$  [95%CI: 6; 15]; RR=1,77 [95%CI: 1,22; 2,55],  $p=0,003$ ; RD=0,07 [95%CI: 0,03; 0,11],  $p=0,002$ ;  $NNT_{18\text{ mies.}}=15$  [95%CI: 9; 40] oraz RR=2,29 [95%CI: 1,32; 3,98],  $p=0,003$ ; RD=0,05 [95%CI: 0,02; 0,08],  $p=0,002$ ;  $NNT_{24\text{ mies.}}=20$  [95%CI: 12; 55]);

- przedłużona obserwacja badania (do 09.05.2013 r.) wykazała, że odsetki chorych przeżywających odpowiednio 6, 12, 24, 36, 40 i 42 miesiące były istotnie statystycznie większe w grupie chorych leczonych nab-paklitaksem w skojarzeniu z gemcytabiną niż w grupie chorych leczonych gemcytabiną w monoterapii (odpowiednio: RR=1,20 [95%CI: 1,07; 1,33], p=0,001; RD=0,11 [95%CI: 0,04; 0,17], p=0,001; NNT<sub>6 mies.</sub>=10 [95%CI: 6; 24]; RR=1,59 [95%CI: 1,27; 1,97], p<0,0001; RD=0,13 [95%CI: 0,07; 0,19], p<0,0001; NNT<sub>12 mies.</sub>=8 [95%CI: 6; 15]; RR=1,95 [95%CI: 1,19; 3,20], p=0,008; RD=0,05 [95%CI: 0,01; 0,08], p=0,007; NNT<sub>24 mies.</sub>=21 [95%CI: 12; 75]; RR=34,92 [95%CI: 2,11; 578,82], p=0,01; RD=0,04 [95%CI: 0,02; 0,06], p<0,0001; NNT<sub>36 mies.</sub>=26 [95%CI: 18; 49]; RR=26,94 [95%CI: 1,61; 451,71], p=0,02; RD=0,03 [95%CI: 0,01; 0,05], p=0,0004; NNT<sub>40 mies.</sub>=34 [95%CI: 22; 75] oraz RR=26,94 [95%CI: 1,61; 451,71], p=0,02; RD=0,03 [95%CI: 0,01; 0,05], p=0,0004; NNT<sub>42 mies.</sub>=34 [95%CI: 22; 75]);
- mediana przeżycia wolnego od progresji choroby według oceny niezależnej wynosiła 5,5 miesiąca [95%CI: 4,5; 5,9] w grupie nab-paklitakselu w skojarzeniu z gemcytabiną i 3,7 miesiąca [95%CI: 3,6; 4,0] w grupie gemcytabiny:
  - w grupie nab-paklitakselu w skojarzeniu z gemcytabiną ryzyko progresji lub zgonu było o 31% niższe niż w grupie gemcytabiny w monoterapii (ocena niezależna: HR=0,69 [95%CI: 0,58; 0,82, p<0,001]);
- mediana przeżycia wolnego od progresji choroby według oceny badacza wynosiła 5,3 miesiąca [95%CI: 4,4; 5,5] w grupie nab-paklitakselu w skojarzeniu z gemcytabiną i 3,5 miesiąca [95%CI: 3,2; 3,6] w grupie gemcytabiny:
  - w grupie nab-paklitakselu w skojarzeniu z gemcytabiną ryzyko progresji lub zgonu było o 39% niższe niż w grupie gemcytabiny w monoterapii (ocena badacza: HR=0,61 [95%CI: 0,52; 0,71, p<0,001]);
- odsetki chorych bez progresji choroby (chorzy, u których nie wystąpił zgon ani progresja choroby) po 6 i 12 miesiącach były istotnie statystycznie większe w grupie chorych leczonych nab-paklitaksem w skojarzeniu z gemcytabiną niż w grupie chorych leczonych gemcytabiną w monoterapii (odpowiednio: RR=1,76 [95%CI: 1,44; 2,13], p<0,00001; RD=0,19 [95%CI: 0,13; 0,25], p<0,00001; NNT<sub>6 mies.</sub>=6 [95%CI: 4; 8] oraz RR=1,77 [95%CI: 1,22; 2,55], p=0,003; RD=0,07 [95%CI: 0,03; 0,11], p=0,002; NNT<sub>12 mies.</sub>=15 [95%CI: 9; 40]);
- obiektywna odpowiedź na leczenie (odpowiedź całkowita lub częściowa) występowała istotnie statystycznie częściej w grupie chorych leczonych nab-paklitaksem w skojarzeniu z gemcytabiną niż w grupie chorych le-

- czonych gemcytabiną w monoterapii (ocena niezależna: RR=3,19 [95%CI: 2,18; 4,66],  $p<0,00001$ ; RD=0,16 [95%CI: 0,11; 0,20],  $p<0,00001$ ; NNT<sub>36 mies.</sub>=7 [95%CI: 5; 10]; ocena badacza RR=3,81 [95%CI: 2,66; 5,46],  $p<0,00001$ ; RD=0,22 [95%CI: 0,17; 0,27],  $p<0,00001$ ; NNT<sub>36 mies.</sub>=5 [95%CI: 4; 7]);
- w grupie chorych leczonych nab-paklitakselem w skojarzeniu z gemcytabiną istotnie statystycznie częściej niż w grupie chorych leczonych gemcytabiną w monoterapii występowała częściowa odpowiedź na leczenie (ocena niezależna, RR=3,15 [95%CI: 2,15; 4,62],  $p<0,00001$ ; RD=0,16 [95%CI: 0,11; 0,20],  $p<0,00001$ ; NNT<sub>36 mies.</sub>=7 [95%CI: 5; 10]);
  - częstość występowania progresji choroby była większa w grupie gemcytabiny w monoterapii niż w grupie nab-paklitakselu w skojarzeniu z gemcytabiną, jednak istotność statystyczną uzyskano jedynie dla parametru RD (ocena niezależna, RR=0,78 [95%CI: 0,61; 1,00003],  $p=0,05$  - wynik nieistotny statystycznie; RD=-0,06 [95%CI: -0,11; -0,004],  $p=0,05$  - wynik istotny statystycznie; NNT<sub>36 mies.</sub>=na);
  - częstości występowania całkowitej odpowiedzi na leczenie oraz choroby stabilnej były zbliżone w grupach nab-paklitakselu i gemcytabiny (ocena niezależna, odpowiednio: RR=2,99 [95%CI: 0,12; 73,27],  $p=ns$ ; RD=0,002 [95%CI: -0,004; 0,01],  $p=ns$ ; NNT<sub>36 mies.</sub>=na oraz RR=0,96 [95%CI: 0,78; 1,20],  $p=ns$ ; RD=-0,01 [95%CI: -0,07; 0,05],  $p=ns$ ; NNT<sub>36 mies.</sub>=na);
  - w grupie chorych leczonych nab-paklitakselem w skojarzeniu z gemcytabiną istotnie statystycznie częściej niż w grupie chorych leczonych gemcytabiną w monoterapii występowała choroba kontrolowana (stabilna choroba przez  $\geq 16$  tyg, potwierdzona całkowita odpowiedź na leczenie lub potwierdzona częściowa odpowiedź na leczenie; RR=1,46 [95%CI: 1,23; 1,72],  $p<0,0001$ ; RD=0,15 [95%CI: 0,09; 0,21],  $p<0,00001$ ; NNT<sub>36 mies.</sub>=7 [95%CI: 5; 12]);
  - mediana czasu do utraty kontroli choroby według oceny niezależnej wynosiła 5,1 miesiąca [95%CI: 4,1; 5,5] w grupie nab-paklitakselu w skojarzeniu z gemcytabiną i 3,6 miesiąca [95%CI: 3,5; 3,9] w grupie gemcytabiny:
    - w grupie nab-paklitakselu w skojarzeniu z gemcytabiną u chorych obserwowano istotnie statycznie mniejsze ryzyko wystąpienia utraty kontroli choroby niż w grupie gemcytabiny w monoterapii (HR=0,70 [95%CI: 0,60; 0,80],  $p<0,001$ );
  - w grupie chorych leczonych nab-paklitakselem w skojarzeniu z gemcytabiną istotnie statystycznie częściej niż w grupie chorych leczonych gemcytabiną w monoterapii obserwowano redukcję poziomu CA19-9 o co najmniej 20% oraz o co najmniej 90% (odpowiednio: RR=1,39 [95%CI: 1,21; 1,60],  $p<0,00001$ ; RD=0,17 [95%CI: 0,10; 0,24],  $p<0,00001$ ; NNT<sub>36 mies.</sub>=6

[95%CI: 5; 11] oraz RR=2,20 [95%CI: 1,64; 2,95], p<0,00001; RD=0,17 [95%CI: 0,11; 0,23], p<0,00001; NNT<sub>36 mies.</sub>=6 [95%CI: 5; 10]);

• **dla analizy bezpieczeństwa:**

- ciężkie zdarzenia niepożądane występowały istotnie statystycznie częściej w grupie chorych leczonych nab-paklitakselem w skojarzeniu z gemcytabiną niż w grupie gemcytabiny w monoterapii (RR=1,16 [95%CI: 1,005; 1,35], p=0,04; RD=0,07 [95%CI: 0,003; 0,14], p=0,04; NNH<sub>36 mies.</sub>=14 [95%CI: 7; 352]);
- częstości występowania zdarzeń niepożądanych prowadzących do zgonu były porównywalne w grupach nab-paklitakselu w skojarzeniu z gemcytabiną i gemcytabiny w monoterapii (RR=0,95 [95%CI: 0,50; 1,81], p=ns; RD=-0,002 [95%CI: -0,03; 0,03], p=ns; NNH<sub>36 mies.</sub>=na);
- w grupie gemcytabiny w monoterapii chorzy istotnie statystycznie częściej przerywali leczenie z powodu progresji choroby niż w grupie nab-paklitakselu w skojarzeniu z gemcytabiną (RR=0,77 [95%CI: 0,67; 0,87], p<0,0001; RD=-0,14 [95%CI: -0,21; -0,07], p<0,0001; NNH<sub>36 mies.</sub>=na);
- w grupie nab-paklitakselu toksyczność powodująca przerwanie leczenia (brak szczegółowej definicji) występowała istotnie statystycznie częściej niż w grupie gemcytabiny (RR=2,85 [95%CI: 1,91; 4,24], p<0,00001; RD=0,13 [95%CI: 0,09; 0,18], p<0,00001; NNH<sub>36 mies.</sub>=7 [95%CI: 5; 11]);
- przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych występowało ze zbliżoną częstością w grupach nab-paklitakselu i gemcytabiny (RR=0,92 [95%CI: 0,61; 1,37], p=ns; RD=-0,01 [95%CI: -0,05; 0,03], p=ns; NNH<sub>36 mies.</sub>=na);
- zapalenie płuc i posocznica występowały istotnie statystycznie częściej w grupie chorych leczonych nab-paklitakselem w skojarzeniu z gemcytabiną niż w grupie gemcytabiny w monoterapii (odpowiednio: RR=4,06 [95%CI: 1,38; 11,96], p=0,01; RD=0,03 [95%CI: 0,01; 0,05], p=0,005; NNH<sub>36 mies.</sub>=32 [95%CI: 19; 107] i RR=2,51 [95%CI: 1,12; 5,59], p=0,02; RD=0,03 [95%CI: 0,01; 0,05], p=0,02; NNH<sub>36 mies.</sub>=33 [95%CI: 18; 195]);
- w grupie nab-paklitakselu w skojarzeniu z gemcytabiną chorzy istotnie statystycznie częściej niż w grupie gemcytabiny stosowali czynniki wzrostu kolonii białych krwinek (RR=1,75 [95%CI: 1,32; 2,31], p<0,0001; RD=0,11 [95%CI: 0,06; 0,16], p<0,0001; NNH<sub>36 mies.</sub>=9 [95%CI: 6; 17]);
- częstości występowania gorączki neutropenicznej były zbliżone w porównywanych grupach (RR=2,23 [95%CI: 0,86; 5,74], p=0,10; RD=0,02 [95%CI: -0,003; 0,04], p=0,08; NNH<sub>36 mies.</sub>=na);
- przedłużona obserwacja badania (do 09.05.2013 r.) wykazała, że spośród hematologicznych i niehematologicznych zdarzeń niepożądanych w grupie chorych leczonych nab-paklitakselem w skojarzeniu z gemcytabiną istotnie statystycznie częściej niż w grupie gemcytabiny w monoterapii obserwowano występowanie neutropenii (RR=1,26 [95%CI: 1,14; 1,40],

- $p < 0,00001$ ;  $RD = 0,15$  [95%CI: 0,09; 0,22],  $p < 0,00001$ ;  $NNH_{42 \text{ mies.}} = 7$  [95%CI: 5; 12]), leukopenii (RR=1,15 [95%CI: 1,08; 1,23],  $p < 0,0001$ ;  $RD = 0,11$  [95%CI: 0,06; 0,17],  $p < 0,0001$ ;  $NNH_{42 \text{ mies.}} = 9$  [95%CI: 7; 17]), zmęczenia (RR=1,48 [95%CI: 1,27; 1,73],  $p < 0,00001$ ;  $RD = 0,18$  [95%CI: 0,11; 0,24],  $p < 0,00001$ ;  $NNH_{42 \text{ mies.}} = 6$  [95%CI: 5; 10]), neuropatii obwodowej (RR=10,05 [95%CI: 6,56; 15,39],  $p < 0,00001$ ;  $RD = 0,47$  [95%CI: 0,42; 0,53],  $p < 0,00001$ ;  $NNH_{42 \text{ mies.}} = 3$  [95%CI: 2; 3]) oraz biegunki (RR=2,83 [95%CI: 2,14; 3,74],  $p < 0,00001$ ;  $RD = 0,24$  [95%CI: 0,18; 0,30],  $p < 0,00001$ ;  $NNH_{42 \text{ mies.}} = 5$  [95%CI: 4; 6]). Częstości występowania trombocytopenii i anemii były porównywalne w grupach nab-paklitakselu w skojarzeniu z gemcytabiną i gemcytabiny w monoterapii (odpowiednio: RR=1,07 [95%CI: 0,98; 1,16],  $p = ns$ ;  $RD = 0,05$  [95%CI: -0,02; 0,11],  $p = ns$ ;  $NNH_{42 \text{ mies.}} = na$  oraz RR=1,01 [95%CI: 0,98; 1,03],  $p = ns$ ;  $RD = 0,01$  [95%CI: -0,02; 0,03],  $p = ns$ ;  $NNH_{42 \text{ mies.}} = na$ ).
- o spośród zdarzeń niepożądanych stopnia  $\geq 3$  w grupie chorych leczonych nab-paklitakselem w skojarzeniu z gemcytabiną istotnie statystycznie częściej niż w grupie gemcytabiny w monoterapii obserwowano występowanie neutropenii (RR=1,42 [95%CI: 1,16; 1,75],  $p = 0,0009$ ;  $RD = 0,11$  [95%CI: 0,05; 0,18],  $p = 0,0006$ ;  $NNH_{36 \text{ mies.}} = 8$  [95%CI: 5; 20]), leukopenii (RR=1,89 [95%CI: 1,44; 2,47],  $p < 0,00001$ ;  $RD = 0,14$  [95%CI: 0,09; 0,20],  $p < 0,00001$ ;  $NNH_{36 \text{ mies.}} = 6$  [95%CI: 4; 11]), zmęczenia (RR=2,48 [95%CI: 1,62; 3,78],  $p < 0,0001$ ;  $RD = 0,10$  [95%CI: 0,06; 0,14],  $p < 0,00001$ ;  $NNH_{36 \text{ mies.}} = 10$  [95%CI: 7; 17]), neuropatii obwodowej (RR=22,28 [95%CI: 7,07; 70,19],  $p < 0,00001$ ;  $RD = 0,16$  [95%CI: 0,12; 0,20],  $p < 0,00001$ ;  $NNH_{36 \text{ mies.}} = 6$  [95%CI: 5; 8]) oraz biegunki (RR=7,64 [95%CI: 2,32; 25,17],  $p = 0,0008$ ;  $RD = 0,05$  [95%CI: 0,03; 0,07],  $p < 0,0001$ ;  $NNH_{36 \text{ mies.}} = 20$  [95%CI: 13; 38]). Częstości występowania trombocytopenii stopnia  $\geq 3$  i anemii stopnia  $\geq 3$  były porównywalne w grupach nab-paklitakselu w skojarzeniu z gemcytabiną i gemcytabiny w monoterapii (odpowiednio: RR=1,38 [95%CI: 0,93; 2,07],  $p = ns$ ;  $RD = 0,04$  [95%CI: -0,01; 0,08],  $p = ns$ ;  $NNH_{36 \text{ mies.}} = na$  oraz RR=1,06 [95%CI: 0,73; 1,52],  $p = ns$ ;  $RD = 0,01$  [95%CI: -0,04; 0,05],  $p = ns$ ;  $NNH_{36 \text{ mies.}} = na$ );
  - o przedłużona obserwacja badania (do 09.05.2013 r.) wykazała, że spośród zdarzeń niepożądanych stopnia  $\geq 3$  w grupie chorych leczonych nab-paklitakselem w skojarzeniu z gemcytabiną istotnie statystycznie częściej niż w grupie gemcytabiny w monoterapii obserwowano występowanie neutropenii (RR=1,41 [95%CI: 1,15; 1,73],  $p = 0,001$ ;  $RD = 0,11$  [95%CI: 0,05; 0,17],  $p = 0,0009$ ;  $NNH_{42 \text{ mies.}} = 10$  [95%CI: 6; 23]), leukopenii (RR=1,93 [95%CI: 1,48; 2,52],  $p < 0,00001$ ;  $RD = 0,15$  [95%CI: 0,09; 0,21],  $p < 0,00001$ ;  $NNH_{42 \text{ mies.}} = 7$  [95%CI: 5; 11]), zmęczenia (RR=2,58 [95%CI: 1,70; 3,93],  $p < 0,00001$ ;  $RD = 0,11$  [95%CI: 0,06; 0,15],  $p < 0,00001$ ;  $NNH_{42 \text{ mies.}} = 10$  [95%CI: 7; 16]), neuropatii obwodowej (RR=66,84 [95%CI: 9,33; 478,90],



$p < 0,0001$ ; RD=0,16 [95%CI: 0,13; 0,20],  $p < 0,00001$ ; NNH<sub>42 mies.</sub>=7 [95%CI: 6; 8]) oraz biegunki (RR=7,64 [95%CI: 2,32; 25,17],  $p = 0,0008$ ; RD=0,05 [95%CI: 0,03; 0,07],  $p < 0,0001$ ; NNH<sub>42 mies.</sub>=21 [95%CI: 14; 39]). Częstości występowania trombocytopenii stopnia  $\geq 3$  i anemii stopnia  $\geq 3$  były porównywalne w grupach nab-paklitakselu w skojarzeniu z gemcytabiną i gemcytabiny w monoterapii (odpowiednio: RR=1,35 [95%CI: 0,91; 2,01],  $p = ns$ ; RD=0,03 [95%CI: -0,01; 0,08],  $p = ns$ ; NNH<sub>42 mies.</sub>=na oraz RR=1,09 [95%CI: 0,77; 1,56],  $p = ns$ ; RD=0,01 [95%CI: -0,04; 0,06],  $p = ns$ ; NNH<sub>42 mies.</sub>=na).

Ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania nab-paklitakselu w skojarzeniu z gemcytabiną w porównaniu z gemcytabiną w monoterapii w predefiniowanych subpopulacjach chorych w badaniu MPACT wykazała, że większa redukcja ryzyka zgonu oraz ryzyka progresji choroby lub zgonu związana ze stosowaniem nab-paklitakselu występuje u chorych z bardziej zaawansowaną chorobą, tj.: chorych z gorszym stanem sprawności (stan sprawności w skali Karnofsky'ego 70-80 vs 90-100), przerzutami nowotworowymi do wątroby (przerzuty obecne vs przerzuty nieobecne), większą liczbą miejsc przerzutów nowotworowych (>3 miejsca przerzutów vs 2-3 miejsca przerzutów) oraz wyższym poziomem CA19-9 (poziom CA19-9 59 razy powyżej górnej granicy normy vs prawidłowy poziom CA19-9).

W artykule Reni 2014 oceniającym przeżycie całkowite skorygowane o jakość w badaniu MPACT na podstawie analizy Q-TWIST wykazano, że stosowanie nab-paklitakselu w skojarzeniu z gemcytabiną związane jest z istotnie statystycznie i istotnie klinicznie większym zyskiem przeżycia całkowitego skorygowanego o jakość w porównaniu do stosowania gemcytabiny w monoterapii.

W 2 badaniach opisowych wykazano, że leczenie nab-paklitaksem w dawce 125 mg/m<sup>2</sup> w populacji chorych ze Stanów Zjednoczonych oraz w dawce 120 mg/m<sup>2</sup> w populacji chorych z Chin, w skojarzeniu z gemcytabiną charakteryzuje się tolerowanym profilem bezpieczeństwa i znaczną skutecznością przeciwnowotworową.

## 10 Wnioski

Skuteczność i bezpieczeństwo nab-paklitakselu w skojarzeniu z gemcytabiną w leczeniu pierwszego rzutu przerzutowego gruczolakoraka trzustki u dorosłych chorych, w porównaniu z gemcytabiną w monoterapii oceniano na podstawie 1 opublikowanego randomizowanego badania klinicznego (4 publikacje pełnotekstowe oraz 18 abstraktów konferencyjnych) oraz 2 badań obserwacyjnych o niższej wiarygodności.

Leczenie skojarzone nab-paklitakselem i gemcytabiną charakteryzuje się większą skutecznością niż monoterapia gemcytabiną zarówno w kontekście przeżycia całkowitego i przeżycia wolnego od progresji choroby, jak i odpowiedzi na leczenie.

Stosowanie nab-paklitakselu związane jest z istotnie statystycznie częstszym występowaniem ciężkich zdarzeń niepożądanych oraz zdarzeń niepożądanych stopnia  $\geq 3$  takich jak: neutropenia, leukopenia, zmęczenie, neuropatia obwodowa i biegunka. Zdarzenia te zostały uwzględnione w Charakterystyce Produktu Leczniczego.

Dostęp do leczenia nab-paklitakselem umożliwi dostęp do terapii o udowodnionej skuteczności chorym z zaawansowanym rakiem trzustki, który charakteryzuje się złym rokowaniem i niewielkim odsetkiem przeżycia długoterminowego.

Wykazane istotne korzyści dla kliniczne istotnych punktów końcowych, w tym przedłużenie życia, przewyższają ryzyko związane ze stosowaniem terapii, wskazując na nab-paklitaksel stosowany w skojarzeniu z gemcytabiną, jako na technologię bardziej skuteczną niż gemcytabina w monoterapii.

Jakość badania randomizowanego MPACT została uznana za umiarkowaną (2 pkt). Ocena badania wynikała z braku szczegółowego opisu metod randomizacji oraz braku zaślepienia. Opis chorych, którzy nie ukończyli badania uznano za wystarczający. Za podwyższeniem jakości dowodów przemawia liczna populacja chorych (N=861) oraz zaślepienia centralna ocena wyników badań dotyczących odpowiedzi na leczenie i progresji choroby w badaniu.

## 11 Aneks

### 11.1 Arkusz oceny badania wg Jadad

Tab. 47. Arkusz oceny badania wg Jadad.

Kryterium		Odpowiedź	Punktacja	Ocena
randomizacja		tak/nie	1 lub 0	
	opisana, poprawna metodologia randomizacji	tak/nie	1 lub -1	
metoda podwójnie ślepej próby		tak/nie	1 lub 0	
	poprawna metodologia zaślepienia	tak/nie	1 lub -1	
opis utraty pacjentów w badaniu		tak/nie	1 lub 0	
suma (max 5)				

Opracowano na podstawie: Jadad AR, Moore RA, Carroll D i wsp. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? Control Clin Trials 1996;17:1-12.

## 11.2 Spis badań włączonych do przeglądu

Tab. 48. Badania włączone do przeglądu systematycznego.

Nr	Oznaczenie	Publikacja
Badania pierwotne		
1	MPACT	<p>Von Hoff DD, Ervin T, Arena FP, Chiorean EG, Infante J, Moore M, Seay T, Tjulandin SA, Ma WW, Saleh MN, Harris M, Reni M, Dowden S, Laheru D, Bahary N, Ramanathan RK, Tabernero J, Hidalgo M, Goldstein D, Van Cutsem E, Wei X, Iglesias J, Renschler MF. Increased survival in pancreatic cancer with nab-paclitaxel plus gemcitabine. <i>N Engl J Med</i>. 2013 Oct 31;369(18):1691-703.</p> <p>Goldstein D, El-Maraghi RH, Hammel P, Heinemann V, Kunzmann V, Sastre J, Scheithauer W, Siena S, Tabernero J, Teixeira L, Tortora G, Van Laethem JL, Young R, Penenberg DN, Lu B, Romano A, Von Hoff DD. nab-Paclitaxel plus gemcitabine for metastatic pancreatic cancer: long-term survival from a phase III trial. <i>J Natl Cancer Inst</i>. 2015 Jan 31;107(2). pii: dju413. doi: 10.1093/jnci/dju413. Print 2015 Feb.</p> <p>Tabernero J, Chiorean EG, Infante JR, Hingorani SR, Ganju V, Weekes C, Scheithauer W, Ramanathan RK, Goldstein D, Penenberg DN, Romano A, Ferrara S, Von Hoff DD. Prognostic factors of survival in a randomized phase III trial (MPACT) of weekly nab-paclitaxel plus gemcitabine versus gemcitabine alone in patients with metastatic pancreatic cancer. <i>Onco-logist</i>. 2015 Feb;20(2):143-50.</p> <p>Von Hoff D.D. Ervin T.J. Arena F.P. Chiorean E.G. Infante J.R. Moore M.J. Seay T.E. Tjulandin S. Ma W.W. Saleh M.N. Harris M. Reni M. Ramanathan R.K. Tabernero J. Hidalgo M. Van Cutsem E. Goldstein D. Wei X. Iglesias J.L. Renschler M.F. Randomized phase III study of weekly nab-paclitaxel plus gemcitabine versus gemcitabine alone in patients with metastatic adenocarcinoma of the pancreas (MPACT). <i>J Clin Oncol</i> 30: 2012 (suppl 34; abstr LBA148).</p> <p>Von Hoff D.D. Ervin T.J. Arena F.P. Chiorean E.G. Infante J.R. Moore M.J. Seay T.E. Tjulandin S. Ma W.W. Saleh M.N. Harris M. Reni M. Ramanathan R.K. Tabernero J. Hidalgo M. Cutsem E.V. Goldstein D. Wei X. Iglesias J.L. Results of a randomized phase III trial (MPACT) of weekly nab-paclitaxel plus gemcitabine versus gemcitabine alone for patients with metastatic adenocarcinoma of the pancreas with PET and CA19-9 correlates. <i>J Clin Oncol</i> 31, 2013 (suppl; abstr 4005^).</p> <p>Tehfe MA, Dowden SD, Kennecke HF, El-Maraghi RH, Lesperance B, Couture F, Letourneau R, Penenberg DN, Romano A, Von Hoff DD. Phase III study of nab-paclitaxel (nab-P) plus gemcitabine (Gem) versus Gem alone in patients (pts) with metastatic pancreatic adenocarcinoma (mPC): Subgroup analysis of Canadian pts from the MPACT trial. <i>Journal of Clinical Oncology</i>, 2015 Gastrointestinal Cancers Symposium (January 15-17, 2015). Vol 33, No 3_suppl (January 20 Supplement), 2015: 439.</p> <p>Goldstein D, Hassan El Maraghi R, Hammel P, Heinemann V, Kunzmann V, Sastre J, Scheithauer W, Siena S, Tabernero J, Teixeira L, Tortora G, Van Laethem J-L, Young R, Wei X, Lu B, Romano A, Von Hoff DD. Updated survival from a randomized phase III trial (MPACT) of nab-paclitaxel plus gemcitabine versus gemcitabine alone for</p>

Nr	Oznaczenie	Publikacja
		patients (pts) with metastatic adenocarcinoma of the pancreas. J Clin Oncol 32, 2014 (suppl 3; abstr 178^). [abstract, prezentacja i plakat konferencyjny]
		Goldstein D, Hassan El Maraghi R, Hammel P, Heinemann V, Kunzmann V, Sastre J, Scheithauer W, Siena S, Macarulla T, Teixeira L, Tortora G, Van Laethem J-L, Penenberg D-N, Lu B, Romano A, Von Hoff DD. Analyses of updated overall survival (OS) and prognostic effect of neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR) and CA 19-9 from the phase III MPACT study of nab-paclitaxel (nab-P) plus gemcitabine (Gem) versus Gem for patients (pts) with metastatic pancreatic cancer (PC). J Clin Oncol 32:5s, 2014 (suppl; abstr 4027^).
		Tabernero J, Hammel P, Kunzmann V, Sastre J, Werner S, Siena S, Teixeira L, Tortora G, Van Laethem J-L, Penenberg D, McGovern D, Ferrara S, Von Hoff DD. Nab-Paclitaxel Plus Gemcitabine for metastatic pancreatic cancer (MPACT Trial): updated survival of the Intent-To-Treat (ITT) and Western European Cohort. Abstract Book - Beaujon Conference 2014, O3/P03 (513).
		Tabernero J, Whiting S, Parnaby A, Cowell W, Gladwell D, Henry Th, Beard S. Mean overall survival of nab-paclitaxel + gemcitabine vs gemcitabine in metastatic pancreatic cancer. Abstract Book - Beaujon Conference 2014, P14(512).
		Ramanathan R.K. Von Hoff D.D. Moore M. Teixeira L. Siena S. Tabernero J. Goldstein D. Wei X. Lu B. Positron emission tomography (PET) response from a randomized phase III trial (MPACT) of weekly nab-paclitaxel (nab-P) plus gemcitabine (G) vs G alone for patients (pts) with metastatic adenocarcinoma of the pancreas. European Journal of Cancer (2013) 49 SUPPL. 2 (S611). [abstrakt i plakat konferencyjny]
		Ramanathan RK, Von Hoff DD, Moore MJ, Teixeira L, Siena S, Tabernero J, Goldstein D, Wei X, Lu B. Analysis of metabolic response (MR) by positron emission tomography (PET) compared with tumor response by computed tomography (CT) from MPACT, a phase III trial comparing nab-paclitaxel (nab-P) plus gemcitabine (G) versus G alone for patients (pts) with metastatic adenocarcinoma of the pancreas. J Clin Oncol 32, 2014 (suppl 3; abstr 254^).
		Moore M.J. Von Hoff D.D. Ervin T.J. Arena F.P. Chiorean E.G. Infante J.R. Hon J.K. Biakhov M.Y. Hingorani S.R. Ganju V. Weekes C.D. Scheithauer W. Ramanathan R.K. Tabernero J. Goldstein D. Wei X. Romano A. Prognostic factors (PFs) of survival in a randomized phase III trial (MPACT) of weekly nab-paclitaxel (nab-P) plus gemcitabine (G) versus G alone in patients (pts) with metastatic pancreatic cancer (MPC). J Clin Oncol 31, 2013 (suppl; abstr 4059^).
		Tabernero J, Von Hoff D, Moore M, Ervin T, Arena F, Chiorean E, Infante J, Hingorani S, Ganju V, Weekes C, Scheithauer W, Ramanathan R, Goldstein D, Wei X, Roma A. Phase III trial (MPACT) of weekly nab-paclitaxel plus gemcitabine in metastatic pancreatic cancer: influence of prognostic factors on survival. Annals of Oncology 24 (4): iv11-iv24, 2013. O-0001.
		Chiorean E.G. Von Hoff D.D. Ervin T.J. Arena F.P. Infante J.R. Bathini V.G. Wood T.E. Mainwaring P.N. Muldoon R.T. Clingan P.R. Kunzmann V. Ramanathan R.K. Tabernero J. Goldstein D. Ko A. Lu B. CA19-9 decrease at 8 weeks as a predictor of

Nr	Oznaczenie	Publikacja
		<p>overall survival (OS) in a randomized phase III trial (MPACT) of weekly nab-paclitaxel (nab-P) plus gemcitabine (G) versus G alone in patients with metastatic pancreatic cancer (MPC). <i>J Clin Oncol</i> 31, 2013 (suppl; abstr 4058<sup>^</sup>).</p> <p>Reni M., Von Hoff D., Chiorean E., Ervin T., Arena F., Infante J., Bathini V., Clingan P., Kunzmann V., Ramanathan R., Tabernero J., Goldstein D., Ko A., Lu B. CA19-9 decrease and kinetics in a randomized phase iii trial (MPACT) of weekly NAB-paclitaxel plus gemcitabine in metastatic pancreatic cancer. <i>Annals of Oncology</i> 2013 24 SUPPL. 4(iv31-). PD-0020.</p> <p>Kunzmann V., Ramanathan R.K., Goldstein D., Penenberg D.N., Ferrara S., Lu B., Von Hoff D.D. Tumor reduction in pancreatic versus metastatic sites in a randomized phase III study (MPACT) of weekly nab-paclitaxel (nab-P) plus gemcitabine (Gem) versus Gem alone. <i>Journal of Clinical Oncology</i> 2015 33:3 SUPPL. 1. Abstr. 382.</p> <p>Kunzmann V, Ramanathan RK, Goldstein D, Penenberg DN, Ferrara S, Lu BD, Von Hoff DD. Reduction in primary pancreatic and metastatic tumor burden in the phase III MPACT trial of nab-paclitaxel (nab-P) plus gemcitabine (Gem) versus Gem alone. <i>J Clin Oncol</i> 33, 2015 (suppl; abstr e15299).</p> <p>Goldstein D, Von Hoff D.D, Moore M, Greeno E, Ritch P, Tortora G, Ramanathan R.K, Tabernero J, Ko A, Lu B. Evaluation of peripheral neuropathy in a phase III trial (MPACT) of weekly nab-paclitaxel (nab-P) plus gemcitabine (G) vs G alone for patients with metastatic adenocarcinoma of the pancreas. <i>European Journal of Cancer</i> (2013) 49 SUPPL. 2 (S613). [abstrakt i plakat konferencyjny]</p> <p>Scheithauer W, Von Hoff D.D, Ramanathan R.K, Moore M, Tabernero J, Goldstein D, Hammel P, Kunzmann V, Ko A, Romano A. Dose delivery in a phase III trial (MPACT) of weekly nab-paclitaxel (nab-P) plus gemcitabine (G) vs G alone for patients with metastatic adenocarcinoma of the pancreas. <i>European Journal of Cancer</i> (2013) 49 SUPPL. 2 (S614). [abstrakt i plakat konferencyjny]</p> <p>Reni M1, Wan Y, Solem C, Whiting S, Ji X, Botteman M. Quality-adjusted survival with combination nab-paclitaxel + gemcitabine vs gemcitabine alone in metastatic pancreatic cancer: a Q-TWiST analysis. <i>J Med Econ.</i> 2014 May;17(5):338-46.</p> <p>Reni M, Wan Y, Solem C, Whiting S, Ji X, Botteman M. Quality-adjusted survival with nab-paclitaxel + gemcitabine vs gemcitabine alone in metastatic pancreatic cancer: a q-twist analysis. <i>Abstract Book - Beaujon Conference 2014</i>, P11 (521).</p>
2	Hoff 2011	Von Hoff DD, Ramanathan RK, Borad MJ, Laheru DA, Smith LS, Wood TE, Korn RL, Desai N, Trieu V, Iglesias JL, Zhang H, Soon-Shiong P, Shi T, Rajeshkumar NV, Maitra A, Hidalgo M. Gemcitabine plus nab-paclitaxel is an active regimen in patients with advanced pancreatic cancer: a phase I/II trial. <i>J Clin Oncol.</i> 2011 Dec 1;29(34):4548-54.
3	Zhang 2013	Zhang DS, Wang DS, Wang ZQ, Wang FH, Luo HY, Qiu MZ, Wang F, Li YH, Xu RH. Phase I/II study of albumin-bound nab-paclitaxel plus gemcitabine administered to Chinese patients with advanced pancreatic cancer. <i>Cancer Chemother Pharmacol.</i> 2013 Apr;71(4):1065-72.
Badania wtórne		

Nr	Oznaczenie	Publikacja
1	Chan 2014	Chan K, Shah K, Lien K, Coyle D, Lam H, Ko Y.-J. A bayesian meta-analysis of multiple treatment comparisons of systemic regimens for advanced pancreatic cancer. PLoS ONE 2014 9:10 Article Number e108749.
2	Gresham 2014	Gresham G.K, Wells G.A, Gill S, Cameron C, Jonker D.J. Chemotherapy regimens for advanced pancreatic cancer: A systematic review and network meta-analysis. BMC Cancer 2014 14:1 Article Number 471.
3	Semlitsch 2014	Semlitsch T, Zengerer A, Jettler K. Horizon Scanning in Oncology No. 43. Nab-Paclitaxel (Abraxane®, Ebetaxel®) as first-line therapy for metastatic adenocarcinoma of the pancreas. Ludwig Boltzmann Institut fuer Health Technology Assessment (LBIHTA). Vienna, February 2014.
4	pCODR 2014	Pan Canadian Oncology Drug Review. Nab-Paclitaxel (Abraxane) Metastatic Pancreatic Cancer - Final Clinical Guidance Report. September 23, 2014. <a href="https://www.cadth.ca/sites/default/files/pcodr/pcodr-abraxane-mpc-fn-cgr.pdf">https://www.cadth.ca/sites/default/files/pcodr/pcodr-abraxane-mpc-fn-cgr.pdf</a>
5	Seufferlein 2014	Seufferlein T, Porzner M, Heinemann V, Tannapfel A, Stuschke M, Uhl W. Ductal pancreatic adenocarcinoma. Dtsch Arztebl Int. 2014 May 30;111(22):396-402.

### 11.3 Spis badań wykluczonych z przeglądu

Tab. 49. Badania wykluczone z przeglądu systematycznego.

Nr	Publikacja	Przyczyna odrzucenia
Badania pierwotne		
1	Fu S, Naing A, Moulder SL, Culotta KS, Madoff DC, Ng CS, Madden TL, Falchook GS, Hong DS, Kurzrock R. Phase I trial of hepatic arterial infusion of nanoparticle albumin-bound paclitaxel: toxicity, pharmacokinetics, and activity. <i>Mol Cancer Ther.</i> 2011 Jul;10(7):1300-7.	II linia leczenia, ECOG $\geq 2$
2	Peixoto RD, Ho M, Renouf DJ, Lim HJ, Gill S, Ruan JY, Cheung WY. Eligibility of Metastatic Pancreatic Cancer Patients for First-Line Palliative Intent nab-Paclitaxel Plus Gemcitabine Versus FOLFIRINOX. <i>Am J Clin Oncol.</i> 2015 Apr 1. [Epub ahead of print]	brak stosowania oceniającej interwencji w badaniu
3	Lo Re G, Santeufemia DA, Foltran L, Bidoli E, Basso SM, Lumachi F. Prognostic factors of survival in patients treated with nab-paclitaxel plus gemcitabine regimen for advanced or metastatic pancreatic cancer: A single institutional experience. <i>Oncotarget.</i> 2015 Apr 10;6(10):8255-60.	chorzy leczeni i nieleczeni paliatywnie, brak osobnych wyników u chorych nieleczonej
Badania wtórne		
1	Abraxane in combination with gemcitabine for metastatic pancreatic cancer - first line. NIHR Horizon Scanning Centre. NIHR HSC ID: 5059. January 2013.	krótkie podsumowanie dowodów naukowych, brak informacji o przeszukiwanych bazach danych
2	Collins DC, Morris PG. Systemic therapy for advanced pancreatic cancer: individualising cytotoxic therapy. <i>Expert Opin Pharmacother.</i> 2015 Apr;16(6):851-61.	przegląd badań przeprowadzony w jednej bazie danych spośród MEDLINE, EMBASE i the <i>Cochrane Library</i>

### 11.4 Kryteria RECIST

Obecne zalecenia *Response Evaluation Criteria In Solid Tumors (RECIST) 1.0*<sup>4B</sup> opierają się na pomiarze jednego wymiaru ognisk nowotworowych. Ognisko można uznać za mierzalne, jeżeli na podstawie tomografii komputerowej lub w badaniu przedmiotowym przy użyciu suwmiarki jego wielkość oceni się na co najmniej 10 mm lub w klasycznym badaniu radiologicznym klatki piersiowej na 20 mm. Wszystkie ogniska nowotworowe, z wyjątkiem przerzutowych węzłów chłonnych, powinny być oceniane w największym wymiarze.



Odpowiedź całkowita (ang. *Complete Response*, CR) – ustąpienie wszystkich zidentyfikowanych ognisk ocenianych.

Odpowiedź częściowa (ang. *Partial Response*, PR) – zmniejszenie sumy wymiarów ognisk ocenianych o  $\geq 30\%$ , określane w stosunku do wartości wyjściowej.

Progresja choroby (ang. *Progressive Disease*, PD) – zwiększenie o  $\geq 20\%$  sumy wymiarów ognisk ocenianych.

Choroba stabilna (ang. *Stable Disease*, SD) – sytuacja niepozwalająca zakwalifikować się do PR ani PD.

Nowe kryteria RECIST uproszczono w porównaniu z poprzednią wersją, wyjaśniono także wiele niejasności obecnych w poprzednich zaleceniach. Ich wartość wymaga jednak ostatecznej weryfikacji w prospektywnych badaniach klinicznych.<sup>49</sup>

## 11.5 Skala sprawności wg Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG)

Skala sprawności wg *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG) pozwala określić stan ogólny i jakość życia pacjenta z chorobą nowotworową. Używana jest przez lekarzy i badaczy w celu oszacowania progresji choroby, wpływu choroby na wykonywanie codziennych czynności przez pacjenta oraz w celu określenia właściwego postępowania terapeutycznego i prognozowania.<sup>50</sup>

Tab. 50. Skala sprawności ECOG.<sup>51</sup>

Stopień sprawności	
0	sprawność prawidłowa, zdolność do samodzielnego wykonywania codziennych czynności bez ograniczeń
1	obecność objawów choroby, możliwość chodzenia i wykonywania lekkiej pracy
2	zdolność do wykonywania czynności osobistych, niezdolność do pracy, spędzanie w łóżku około połowy dnia
3	ograniczona zdolność wykonywania czynności osobistych, spędzanie w łóżku ponad połowy dnia
4	konieczność opieki osoby drugiej, spędzanie w łóżku całego dnia
5	zgon

## 11.6 Skala Karnofsky'ego

Skala Karnofsky'ego pozwala określić stan ogólny i jakość życia pacjenta z chorobą nowotworową kwalifikowanego do chemioterapii bądź radioterapii. Skala ma rozpiętość od 100 do 0, gdzie 100 oznacza stan idealny, a 0 – zgon.

**Tab. 51. Skala sprawności Karnofsky'ego.**<sup>52</sup>

Stopień sprawności	
100	stan prawidłowy, brak dolegliwości i objawów choroby
90	stan prawidłowej aktywności, niewielkie dolegliwości i objawy choroby
80	stan niemal pełnej aktywności (wymaga pewnego wysiłku), niewielkie dolegliwości i objawy choroby
70	stan niemożności wykonywania pracy lub prawidłowej aktywności, przy zachowanej zdolności do samoobsługi
60	stan wymagający okresowej opieki, przy zachowanej zdolności do samodzielnego spełniania codziennych potrzeb
50	stan wymagający częstej opieki i częstych interwencji medycznych
40	stan niewydolności i konieczności szczególnej opieki
30	stan poważnej niewydolności, w skazania do hospitalizacji
20	stan poważnej choroby, bez względu na konieczność hospitalizacji i prowadzenia leczenia wspomagającego
10	stan gwałtownego narastania zagrożenia życia
0	zgon

## 11.7 Krytyczna ocena badań

Poniżej przedstawiono krytyczną ocenę badania MPACT włączonego do niniejszego przeglądu systematycznego oraz krytyczną ocenę opracowań wtórnych.

Tab. 52. Krytyczna ocena badań włączonych do przeglądu.

MPACT					
metoda badania	liczba i lokalizacja ośrodków, sponsor badania	populacja (horyzont czasowy)	interwencje	punkty końcowe	ocena jakości badania
wieloośrodkowe, międzynarodowe badanie kliniczne z randomizacją, przeprowadzone bez zaślepienia	151 ośrodków, 11 państw <u>Sponsor badania:</u> Celgene	chorzy na zaawansowanego gruczolakoraka trzustki wcześniej nieleczeni chemioterapią* <u>Horyzont czasowy:</u> do 3 lat** (mediana czasu stosowania leczenia: 3,9 mies w grupie nab-P/G i 2,8 mies w grupie G)	<ul style="list-style-type: none"> <li>nab-P/G, n= 431</li> <li>G, n=430</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li><u>pierwszorzędowy punkt końcowy:</u> przeżycie całkowite (ang. <i>overall survival</i>);</li> <li>przeżycie wolne od progresji (ang. <i>progression free survival</i>);</li> <li>odsetek chorych z odpowiedzią na leczenie wg RECIST 1.0. (ocena niezależna i ocena badacza);</li> <li>odsetek chorych z kontrolowaną chorobą†;</li> <li>czas od utraty kontroli choroby;</li> <li>odsetek chorych z redukcją poziomu CA19-9 o co najmniej 20% i 90%;</li> <li>zdarzenia niepożądane.</li> </ul>	Wg AOTMiT: IIA Wg JADAD: 2
<b>Kryteria włączenia</b>		<b>Kryteria wykluczenia</b>			
<ul style="list-style-type: none"> <li>wiek ≥18;</li> <li>histologicznie lub cytologicznie potwierdzonego gruczolakoraka trzustki z przerzutami zgodnie z kryteriami RECIST v1.0;</li> <li>przerzuty rozpoznane do 6 tyg. przed randomizacją (w tomografii komputerowej lub rezonansie magnetycznym);</li> <li>chorzy nieleczeni wcześniej chemioterapią*;</li> <li>parametry hematologiczne: Hb ≥9 g/dl; płytki ≥100 tys. mm<sup>3</sup>; neutrofile ≥1,5x10<sup>9</sup>/l;</li> <li>AST,ALT (SGPT) ≤2,5 x górny limit normy w przypadków przerzutów do wątroby ≤5 górny limit normy;</li> <li>≥70 pkt. w skali sprawności Karnofsky'ego;</li> <li>bez żółtaczki, wodobrzusza, zaburzeń ze strony układu moczowego, układu krzepnięcia krwi, bez leków przeciwbólowych.</li> </ul>		<ul style="list-style-type: none"> <li>choroba miejscowo zaawansowana;</li> <li>nowotwór wysp trzustkowych;</li> <li>stosowanie gemcytabiny lub innych chemioterapeutyków w dawkach leczniczych w ramach leczenia adjuwantowego;</li> <li>przerzuty do mózgu, w wyłączeniu chorych wcześniej leczonych z powodu przerzutów do mózgu i dobrze kontrolowanych (bez obrzęku, bez sterydów);</li> <li>choroba nowotworowa, z wyłączeniem raka in situ, raka kolczystokomórkowego skóry i podstawnkomórkowego skóry;</li> <li>aktywne zakażenie;</li> <li>pogorszenie stanu ≥10 pkt. w skali sprawności Karnofsky'ego w okresie od wizyt kwalifikacyjnej do 72 godz. przed randomizacją;</li> <li>≥20% spadek stężenia albumin od wizyt kwalifikacyjnej do 72 godz. przed randomizacją;</li> <li>stosowanie warfaryny;</li> <li>nadwrażliwość na analizowane leki;</li> <li>inne istotne kliniczne schorzenia, które mogły wpływać na przebieg badania.</li> </ul>			
<b>Komentarz</b>					
* dopuszczono stosowanie fluorouracylu lub gemcytabiny jako leczenie adjuwantowe w ramach chemioradioterapii co najmniej 6 m-cy przed randomizacją; ** data zakończenia obserwacji 17.09.2012 r.; nab-P – nab-paklitaksel; G – gemcytabina; † choroba kontrolowana – stabilna choroba przez ≥16 tyg., potwierdzona całkowita odpowiedź na leczenie lub potwierdzona częściowa odpowiedź na leczenie.					

Chan 2014				
metoda badania	rodzaj badań	populacja (horyzont czasowy)	interwencje	oceniane punkty końcowe
przeгляд systematyczny z metaanalizą	RCT	chorzy z zaawansowanym rakiem trzustki	<ul style="list-style-type: none"> <li>chemioterapia stosowana w I linii leczenia (w tym nab-paklitaksel w skojarzeniu z gemcytabiną)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>przeżyte całkowite;</li> <li>przeżyte wolne od progresji choroby</li> <li>zdarzenia niepożądane stopnia <math>\geq 3</math>.</li> </ul>
przeszukane bazy danych, data odcięcia		włączone badania		
<ul style="list-style-type: none"> <li>MEDLINE, EMBASE, <i>Cochrane Central Register of Controlled Trials</i> oraz <i>ASCO meeting abstracts</i> z datą odcięcia do maja 2013 roku</li> </ul>		16 badań, w tym 1 badanie dla nab-paklitakselu w skojarzeniu z gemcytabiną (badanie randomizowane MPACT)		
komentarz				

<b>Gresham 2014</b>				
metoda badania	rodzaj badań	populacja (horyzont czasowy)	interwencje	oceniane punkty końcowe
przegląd systematyczny z metaanalizą	RCT	chorzy z zaawansowanym rakiem trzustki	<ul style="list-style-type: none"> <li>chemioterapia stosowana w I linii leczenia (w tym nab-paklitaksel w skojarzeniu z gemcytabiną)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>przeżycie całkowite;</li> <li>przeżycie wolne od progresji choroby</li> <li>zdarzenia niepożądane.</li> </ul>
przeszukane bazy danych, data odcięcia		włączone badania		
<ul style="list-style-type: none"> <li>MEDLINE, PubMed, EMBASE i Cochrane Central Registry of Clinical trials z datą odcięcia od 2002 do 2013 roku</li> </ul>		23 badania, w tym 1 badanie dla nab-paklitakselu w skojarzeniu z gemcytabiną (badanie randomizowane MPACT)		
komentarz				

<b>Semlitsch 2014</b>				
metoda badania	rodzaj badań	populacja (horyzont czasowy)	interwencje	oceniane punkty końcowe
raport HTA (przegląd systematyczny bez metaanalizy)	brak informacji o kryteriach włączenia badań	chorzy z przerzutowym gruczolakorakiem trzustki	<ul style="list-style-type: none"> <li>nab-paklitaksel w I linii leczenia</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>bd</li> </ul>
przeszukane bazy danych, data odcięcia		włączone badania		
<ul style="list-style-type: none"> <li>Ovid Medline, EMBASE, the Cochrane Library i the Centre for Review and Dissemination z data odcięcia do 16 stycznia 2014 roku</li> </ul>		3 pełnotekstowe publikacje (w tym badanie randomizowane MPACT) i 13 doniesień konferencyjnych dotyczących badania klinicznego fazy III i 3 badań fazy I/II.		
komentarz				

pCODR 2014				
metoda badania	rodzaj badań	populacja (horyzont czasowy)	interwencje	oceniane punkty końcowe
raport HTA (przeгляд systematyczny bez metaanalizy)	RCT	chorzy z lokalnie zaawansowanym nieresekcyjnym lub przerzutowym rakiem trzustki	<ul style="list-style-type: none"> <li>nab-paklitaksel w skojarzeniu z gemcytabiną</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>bd</li> </ul>
przeszukane bazy danych, data odcięcia		włączone badania		
<ul style="list-style-type: none"> <li>MEDLINE, EMBASE i The Cochrane Central Register of Controlled Trials z datą odcięcia do 08.08.2014 r.</li> </ul>		1 opublikowane randomizowane badanie kliniczne (MPACT)		
komentarz				

Seufferlein 2014				
metoda badania	rodzaj badań	populacja (horyzont czasowy)	interwencje	oceniane punkty końcowe
przeгляд systematyczny bez metaanalizy	brak informacji o kryteriach włączenia badań	chorzy z rakiem trzustki	<ul style="list-style-type: none"> <li>terapię stosowane w leczeniu raka trzustki (w tym nab-paklitaksel w skojarzeniu z gemcytabiną)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>bd</li> </ul>
przeszukane bazy danych, data odcięcia		włączone badania		
<ul style="list-style-type: none"> <li>Medline, Embase i Cochrane databases z datą odcięcia do 29.08.2011 r.</li> </ul>		189 publikacji, w tym 1 badanie dla nab-paklitakselu w skojarzeniu z gemcytabiną (badanie randomizowane MPACT)		
komentarz				

## 11.8 Zgodność z minimalnymi wymaganiami MZ2

	Analiza kliniczna	Rozdział	Komentarz
1	Czy opis problemu zdrowotnego uwzględnia przegląd dostępnych wskaźników epidemiologicznych, m.in.: współczynników zapadalności i rozpowszechnienia stanu klinicznego wskazanego we wniosku, głównie odnoszących się do polskiej populacji?	2.3	
2	Czy przedstawiono opis technologii opcjonalnych z zaznaczeniem refundowanych i określeniem sposobu i poziomu ich finansowania?	2.4	
3	Czy analiza zawiera przegląd systematyczny badań pierwotnych?	3, 4.2	
4	Czy analiza zawiera kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego, w zakresie:		
	charakterystyki badanej populacji,	3.1 i 3.2	
	charakterystyki technologii zastosowanych w badaniach,	3.1 i 3.2	
	parametrów skuteczności i bezpieczeństwa,	3.1 i 3.2	
	metodyki badań?	3.1 i 3.2	
5	Czy analiza zawiera wskazanie opublikowanych przeglądów systematycznych spełniających kryteria z pkt. 4a i 4b?	4.1	
6	Czy przegląd systematyczny badań pierwotnych spełnia kryteria:		
	zgodności charakterystyki populacji, w której prowadzono badania z populacją docelową wskazaną we wniosku,		Tak
	zgodności technologii zastosowanych w badaniach z charakterystyką wnioskowanej technologii?		Tak
7	Czy przegląd systematyczny badań pierwotnych zawiera:		
	porównanie z co najmniej 1 refundowaną technologią opcjonalną lub inną technologią opcjonalną jeżeli nie istnieje refundowana technologia opcjonalną,	5	
	wskazanie wszystkich badań, spełniających kryteria zawarte w pkt. 6,	11.2	
	opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych,	3.4	
	opis procesu selekcji badań, w szczególności liczby doniesień naukowych wykluczonych w poszczególnych etapach selekcji oraz przyczyn wykluczenia na etapie selekcji pełnych tekstów w postaci diagramu,	4.2	
	charakterystykę każdego badania włączonego do przeglądu, w postaci tabelarycznej, z uwzględnieniem:	4.2, 6	
	opisu metodyki badania ze wskazaniem czy dane badanie zostało zaprojektowane w metodyce umożliwiającej wykazanie:	4.2.1	
	- wyższości wnioskowanej technologii nad technologią opcjonalną,		

Analiza kliniczna	Rozdział	Komentarz
<ul style="list-style-type: none"> <li>- równoważności technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnej,</li> <li>- wykazanie że technologia wnioskowana jest nie mniej skuteczna od technologii opcjonalnej,</li> </ul>		
kryteriów selekcji osób podlegających rekrutacji do badania,	4.2.3	
opisu procedury przypisania osób badanych do technologii,	4.2.2	
charakterystyki grupy osób badanych,	4.2.5	
charakterystyki procedur, którym zostały poddane osoby badane,	4.2.1	
wykazu wszystkich parametrów podlegających ocenie w badaniu,	4.2.4	
informacji na temat odsetka osób, które przestały uczestniczyć w badaniu przed jego zakończeniem,	4.2.6	
wskazanie źródeł finansowania badania,	4.2.1	
zestawienie wyników uzyskanych w każdym badaniu w zakresie zgodnym z kryteriami, dotyczącymi parametrów skuteczności i bezpieczeństwa, stanowiących przedmiot badań, w postaci tabelarycznej,	5.1 i 5.2	
informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób, wykonujących zawody medyczne, aktualne na dzień złożenia wniosku, pochodzące w szczególności z następujących źródeł: stron internetowych URPL, EMA oraz FDA?	5.2	
8 Czy, w przypadku braku technologii opcjonalnej, analiza kliniczna zawiera porównanie z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiednio dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu?		Analiza kliniczna zawiera porównanie z technologią opcjonalną
<b>Ogólne adnotacje</b>		
9 Czy analizy: kliniczna, ekonomiczna, wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i racjonalizacyjna zawierają:		
dane bibliograficzne w wszystkich wykorzystanych publikacji, z zachowaniem stopnia szczegółowości, umożliwiające go jednoznacznie zidentyfikację każdej wykorzystanej publikacji,	Piśmiennictwo	Tak
wskazanie innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz danych osobowych autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii?	Piśmiennictwo	Tak



## Spis tabel

Tab. 1. Kontekst kliniczny wg schematu PICO.....	17
Tab. 2. Strategia wyszukiwania badań dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa nab-paklitakselu w systemie bazy MEDLINE (PubMed); dane na dzień 10.06.2015 r.....	24
Tab. 3. Strategia wyszukiwania badań dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa nab-paklitakselu w systemie bazy EMBASE ( <i>Biomedical Answers</i> ); dane na dzień 10.06.2015 r.....	25
Tab. 4. Strategia wyszukiwania badań dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa nab-paklitakselu w systemie bazy <i>the Cochrane Library</i> do dnia 10.06.2015 r.....	25
Tab. 5. Strategia wyszukiwania badań dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa nab-paklitakselu w systemie bazy <i>the Centre for Reviews and Dissemination</i> (CRD) do dnia 10.06.2015 r.....	26
Tab. 6. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do opracowania.....	36
Tab. 7. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do opracowania.....	36
Tab. 8. Ocena jakości badań pierwotnych włączonych do opracowania, wg skali Jadad oraz wytycznych AOTMiT.....	37
Tab. 9. Porównanie kryteriów kwalifikacji i wykluczenia pacjentów.....	38
Tab. 10. Zestawienie punktów końcowych ocenianych w badaniach klinicznych.....	38
Tab. 11. Charakterystyka populacji docelowej.....	41
Tab. 12. Charakterystyka populacji docelowej – skala sprawności Karnofsky'ego.†.....	41
Tab. 13. Charakterystyka populacji docelowej cd.....	41
Tab. 14. Charakterystyka populacji docelowej cd.....	42
Tab. 15. Charakterystyka populacji docelowej cd.....	42
Tab. 16. Chorzy, którzy nie ukończyli badania, n (%)......	44
Tab. 17. Chorzy, którzy kontynuowali leczenie w momencie zakończenia badania MPACT.....	45
Tab. 18. Przyczyny przerwania terapii w badaniu MPACT.....	46
Tab. 19. Analiza skuteczności nab-P + G vs G – zestawienie wyników, przeżycie całkowite.....	51
Tab. 20. Analiza skuteczności nab-P + G vs G – zestawienie wyników, przeżycie całkowite – przedłużona obserwacja.....	51
Tab. 21. Analiza skuteczności nab-P + G vs G – zestawienie wyników, przeżycie wolne od progresji choroby.....	51
Tab. 22. Analiza skuteczności nab-P + G vs G – zestawienie wyników - cd.....	52
Tab. 23. Analiza skuteczności nab-P + G vs G – zestawienie wyników - cd.....	52
Tab. 24. Analiza skuteczności nab-P + G vs G. Odsetki chorych przeżywających dany okres czasu.....	56
Tab. 25. Analiza skuteczności nab-P + G vs G. Odsetki chorych przeżywających dany okres czasu – przedłużona obserwacja.....	58
Tab. 26. Analiza skuteczności nab-P + G vs G. Odsetki chorych bez progresji choroby.....	62
Tab. 27. Analiza skuteczności nab-P + G vs G. Obiektywna odpowiedź na leczenie.....	64
Tab. 28. Analiza skuteczności nab-P + G vs G. Odpowiedź na leczenie.*.....	65
Tab. 29. Analiza skuteczności nab-P + G vs G. Choroba kontrolowana.....	67
Tab. 30. Analiza skuteczności nab-P + G vs G. Redukcja poziomu CA19-9.....	69
Tab. 31. Analiza skuteczności nab-P + G vs G w subpopulacjach chorych. Przeżycie całkowite (źródło: Hoff 2013).....	70

---

Tab. 32. Analiza skuteczności nab-P + G vs G w subpopulacjach chorych. Przeżycie całkowite – przedłużona obserwacja (źródło: Goldstein 2015).....	73
Tab. 33. Analiza skuteczności nab-P + G vs G w subpopulacjach chorych. Przeżycie wolne od progresji choroby (źródło: Hoff 2013). ....	74
Tab. 34. Analiza bezpieczeństwa nab-P + G vs G – zestawienie wyników.....	79
Tab. 35. Analiza bezpieczeństwa nab-P + G vs G – zdarzenia niepożądane stopnia $\geq 3$ , zestawienie wyników.....	79
Tab. 36. Analiza bezpieczeństwa nab-P + G vs G – zdarzenia niepożądane, przedłużona obserwacja, zestawienie wyników cd.....	80
Tab. 37. Analiza bezpieczeństwa nab-P + G vs G – zdarzenia niepożądane stopnia $\geq 3$ , przedłużona obserwacja, zestawienie wyników.....	80
Tab. 38. Analiza bezpieczeństwa nab-P + G vs G. Zdarzenia niepożądane łącznie.....	81
Tab. 39. Analiza bezpieczeństwa nab-P + G vs G. Poszczególne zdarzenia niepożądane.....	82
Tab. 40. Analiza bezpieczeństwa nab-P + G vs G. Zdarzenia niepożądane – przedłużona obserwacja.....	85
Tab. 41. Analiza bezpieczeństwa nab-P + G vs G. Zdarzenia niepożądane stopnia $\geq 3$ .....	89
Tab. 42. Analiza bezpieczeństwa nab-P + G vs G. Zdarzenia niepożądane stopnia $\geq 3$ – przedłużona obserwacja.....	92
Tab. 43. Charakterystyka badań opisowych włączonych do opracowania.....	103
Tab. 44. Charakterystyka badań opisowych włączonych do opracowania – cd.....	104
Tab. 45. Wybrane zdarzenia niepożądane związane z leczeniem występujące w grupie nab-paklitakselu 125 mg/m <sup>2</sup> (N=44).....	107
Tab. 46. Wybrane zdarzenia niepożądane związane z leczeniem występujące w grupie nab-paklitakselu 120 mg/m <sup>2</sup> (N=12).....	109
Tab. 47. Arkusz oceny badania wg Jadad.....	123
Tab. 48. Badania włączone do przeglądu systematycznego.....	124
Tab. 49. Badania wykluczone z przeglądu systematycznego.....	128
Tab. 50. Skala sprawności ECOG.....	129
Tab. 51. Skala sprawności Karnofsky'ego.....	130
Tab. 52. Krytyczna ocena badań włączonych do przeglądu.....	131

## Spis ilustracji

Rys. 1. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań dotyczących skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa nab-paklitakselu (diagram QUOROM/PRISMA).....	34
Rys. 2. Chorzy, którzy kontynuowali leczenie w momencie zakończenia badania MPACT nab-P + G vs G (RR).....	45
Rys. 3. Chorzy, którzy kontynuowali leczenie w momencie zakończenia badania MPACT nab-P + G vs G (RD).....	45
Rys. 4. Przyczyny przerwania terapii w badaniu MPACT – nab-P + G vs G (RR).....	47
Rys. 5. Przyczyny przerwania terapii w badaniu MPACT – nab-P + G vs G (RD).....	48
Rys. 6. Krzywa Kaplana-Meiera dla przeżycia całkowitego w populacji ITT (źródło: Hoff 2013).....	54
Rys. 7. Krzywa Kaplana-Meiera dla przeżycia całkowitego w populacji ITT (źródło: Goldstein 2015).....	55
Rys. 8. Analiza skuteczności nab-P + G vs G. Odsetki chorych przeżywających dany okres czasu (RR).....	56
Rys. 9. Analiza skuteczności nab-P + G vs G. Odsetki chorych przeżywających dany okres czasu (RD).....	57
Rys. 10. Analiza skuteczności nab-P + G vs G. Odsetki chorych przeżywających dany okres czasu – przedłużona obserwacja (RR).....	59
Rys. 11. Analiza skuteczności nab-P + G vs G. Odsetki chorych przeżywających dany okres czasu – przedłużona obserwacja (RD).....	60
Rys. 12. Krzywa Kaplana-Meiera dla przeżycia wolnego od progresji choroby w populacji ITT, według oceny niezależnej (źródło: Hoff 2013).....	61
Rys. 13. Krzywa Kaplana-Meiera dla przeżycia wolnego od progresji choroby w populacji ITT, według oceny badacza (źródło: Hoff 2013).....	62
Rys. 14. Analiza skuteczności nab-P + G vs G. Odsetki chorych bez progresji choroby (RR).....	63
Rys. 15. Analiza skuteczności nab-P + G vs G. Odsetki chorych bez progresji choroby (RD).....	63
Rys. 16. Analiza skuteczności nab-P + G vs G. Obiektywna odpowiedź na leczenie (RR).....	64
Rys. 17. Analiza skuteczności nab-P + G vs G. Obiektywna odpowiedź na leczenie (RD).....	64
Rys. 18. Analiza skuteczności nab-P + G vs G. Odpowiedź na leczenie (RR).....	66
Rys. 19. Analiza skuteczności nab-P + G vs G. Odpowiedź na leczenie (RD).....	67
Rys. 20. Analiza skuteczności nab-P + G vs G. Choroba kontrolowana (RR).....	68
Rys. 21. Analiza skuteczności nab-P + G vs G. Choroba kontrolowana (RD).....	68
Rys. 22. Analiza skuteczności nab-P + G vs G. Redukcja poziomu CA19-9 (RR).....	69
Rys. 23. Analiza skuteczności nab-P + G vs G. Redukcja poziomu CA19-9 (RD).....	69
Rys. 24. Analiza skuteczności nab-P + G vs G w subpopulacjach chorych. Przeżycie całkowite (źródło: Hoff 2013).....	72
Rys. 25. Analiza skuteczności nab-P + G vs G w subpopulacjach chorych. Przeżycie całkowite – przedłużona obserwacja (źródło: Goldstein 2015).....	74
Rys. 26. Analiza skuteczności nab-P + G vs G w subpopulacjach chorych. Przeżycie wolne od progresji choroby (źródło: Hoff 2013).....	76
Rys. 27. Analiza bezpieczeństwa nab-P + G vs G. Zdarzenia niepożądane łącznie (RR).....	81
Rys. 28. Analiza bezpieczeństwa nab-P + G vs G. Zdarzenia niepożądane łącznie (RD).....	82
Rys. 29. Analiza bezpieczeństwa nab-P + G vs G. Poszczególne zdarzenia niepożądane (RR).....	83

---

Rys. 30. Analiza bezpieczeństwa nab-P + G vs G. Poszczególne zdarzenia niepożądane (RD).....	84
Rys. 31. Analiza bezpieczeństwa nab-P + G vs G. Zdarzenia niepożądane - przedłużona obserwacja (RR).....	86
Rys. 32. Analiza bezpieczeństwa nab-P + G vs G. Zdarzenia niepożądane - przedłużona obserwacja (RD).....	87
Rys. 33. Analiza bezpieczeństwa nab-P + G vs G. Zdarzenia niepożądane stopnia $\geq 3$ (RR).....	90
Rys. 34. Analiza bezpieczeństwa nab-P + G vs G. Zdarzenia niepożądane stopnia $\geq 3$ (RD). ....	91
Rys. 35. Analiza bezpieczeństwa nab-P + G vs G. Zdarzenia niepożądane stopnia $\geq 3$ - przedłużona obserwacja (RR). ....	93
Rys. 36. Analiza bezpieczeństwa nab-P + G vs G. Zdarzenia niepożądane stopnia $\geq 3$ - przedłużona obserwacja (RD).....	94
Rys. 37. Różnica wartości Q-TWIST w subpopulacjach chorych (źródło: Reni 2014).....	100
Rys. 38. Różnice wartości Q-TWIST w różnych punktach czasowych (źródło: Reni 2014). ....	101

## Piśmiennictwo

---

- <sup>1</sup> Agencja Oceny Technologii Medycznych (AOTM). Wytyczne Oceny Technologii Medycznych (HTA). Warszawa, kwiecień 2009. [www.aotm.gov.pl](http://www.aotm.gov.pl) [dostęp 03.06.2014 r.].
- <sup>2</sup> Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu.
- <sup>3</sup> Polska Unia Onkologii. Zalecenia postępowania diagnostyczno terapeutycznego w nowotworach złośliwych 2013 rok.  
[http://www.onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/PTOK\\_2013\\_Nowotwory\\_ukladu\\_pokarmowego\\_2014.pdf](http://www.onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/PTOK_2013_Nowotwory_ukladu_pokarmowego_2014.pdf) [dostęp 25.06.2015 r.]
- <sup>4</sup> Wojciechowska Urszula, Didkowska Joanna. Zachorowania i zgony na nowotwory złośliwe w Polsce. Krajowy Rejestr Nowotworów, Centrum Onkologii - Instytut im. Marii Skłodowskiej - Curie. Dostępne na stronie <http://onkologia.org.pl/raporty/> [dostęp 11.06.2015 r.].
- <sup>5</sup> Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 23 kwietnia 2015 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 maja 2015 r. <http://www.bip.mz.gov.pl/legislacja/akty-prawne/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-20-lutego-2015-r.-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow,-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywnieniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-dzien-1-maja-2015-r.> [dostęp 09.06.2015 r.]
- <sup>6</sup> Jadad AR, Moore RA, Carroll D i wsp. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? *Control Clin Trials* 1996;17:1-12.
- <sup>7</sup> Review Manager (RevMan) [Computer program]. Version 5.0. Copenhagen: The Nordic Cochrane Centre, The Cochrane Collaboration 2012.
- <sup>8</sup> Chan K, Shah K, Lien K, Coyle D, Lam H, Ko Y.-J. A bayesian meta-analysis of multiple treatment comparisons of systemic regimens for advanced pancreatic cancer. *PLoS ONE* 2014 9:10 Article Number e108749.
- <sup>9</sup> Gresham G.K., Wells G.A., Gill S., Cameron C., Jonker D.J. Chemotherapy regimens for advanced pancreatic cancer: A systematic review and network meta-analysis. *BMC Cancer* 2014 14:1 Article Number 471.
- <sup>10</sup> Semlitsch T, Zengerer A, Jeitler K. Horizon Scanning in Oncology No. 43. Nab-Paclitaxel (Abraxane®, Ebetaxel®) as first-line therapy for metastatic adenocarcinoma of the pancreas. Ludwig Boltzmann Institut fuer Health Technology Assessment (LBIHTA). Vienna, February 2014.
- <sup>11</sup> Pan Canadian Oncology Drug Review. Nab-Paclitaxel (Abraxane) Metastatic Pancreatic Cancer - Final Clinical Guidance Report. September 23, 2014.

---

<https://www.cadth.ca/sites/default/files/pcodr/pcodr-abraxane-mpc-fn-cgr.pdf> [dostęp 15.06.2015 r.]

<sup>12</sup> Seufferlein T, Porzner M, Heinemann V, Tannapfel A, Stuschke M, Uhl W. Ductal pancreatic adenocarcinoma. *Dtsch Arztebl Int.* 2014 May 30;111(22):396-402.

<sup>13</sup> Moher D, Cook DJ, Eastwood S i wsp. Improving the quality of reports of meta-analyses of randomized controlled trials: the QUOROM statement. *Quality of Reporting of Meta-analyses.* *Lancet* 1999;354:1896-900.

<sup>14</sup> Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, The PRISMA Group. Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. *PLoS Medicine* 2009; 6(7): e1000097.

<sup>15</sup> Von Hoff DD, Ervin T, Arena FP, Chiorean EG, Infante J, Moore M, Seay T, Tjulandin SA, Ma WW, Saleh MN, Harris M, Reni M, Dowden S, Laheru D, Bahary N, Ramanathan RK, Taberero J, Hidalgo M, Goldstein D, Van Cutsem E, Wei X, Iglesias J, Renschler MF. Increased survival in pancreatic cancer with nab-paclitaxel plus gemcitabine. *N Engl J Med.* 2013 Oct 31;369(18):1691-703.

<sup>16</sup> Goldstein D, El-Maraghi RH, Hammel P, Heinemann V, Kunzmann V, Sastre J, Scheithauer W, Siena S, Taberero J, Teixeira L, Tortora G, Van Laethem JL, Young R, Penenberg DN, Lu B, Romano A, Von Hoff DD. nab-Paclitaxel plus gemcitabine for metastatic pancreatic cancer: long-term survival from a phase III trial. *J Natl Cancer Inst.* 2015 Jan 31;107(2). pii: dju413. doi: 10.1093/jnci/dju413. Print 2015 Feb.

<sup>17</sup> Food and Drug Administration. Guidance for Industry Clinical Trial Endpoints for the Approval of Cancer Drugs and Biologics. May 2007.

<sup>18</sup> Reni M1, Wan Y, Solem C, Whiting S, Ji X, Botteman M. Quality-adjusted survival with combination nab-paclitaxel + gemcitabine vs gemcitabine alone in metastatic pancreatic cancer: a Q-TWiST analysis. *J Med Econ.* 2014 May;17(5):338-46.

<sup>19</sup> Taberero J, Chiorean EG, Infante JR, Hingorani SR, Ganju V, Weekes C, Scheithauer W, Ramanathan RK, Goldstein D, Penenberg DN, Romano A, Ferrara S, Von Hoff DD. Prognostic factors of survival in a randomized phase III trial (MPACT) of weekly nab-paclitaxel plus gemcitabine versus gemcitabine alone in patients with metastatic pancreatic cancer. *Oncologist.* 2015 Feb;20(2):143-50.

<sup>20</sup> EMEA. <http://www.ema.europa.eu/> [dostęp: 11.06.2015 r.]

<sup>21</sup> FDA. <http://www.fda.gov/> [dostęp 11.06.2015 r.]

<sup>22</sup> URPL.

[http://www.urpl.gov.pl/system/article\\_attachments/attachments/5321/original/PL\\_Abraxane\\_MAH\\_DHPC\\_final\\_pdf?1389870899](http://www.urpl.gov.pl/system/article_attachments/attachments/5321/original/PL_Abraxane_MAH_DHPC_final_pdf?1389870899) [dostęp 11.06.2015 r.]

<sup>23</sup> Tehfe MA, Dowden SD, Kennecke HF, El-Maraghi RH, Lesperance B, Couture F, Letourneau R, Penenberg DN, Romano A, Von Hoff DD. Phase III study of nab-paclitaxel (nab-P) plus gemcitabine (Gem) versus Gem alone in patients (pts) with metastatic pancreatic adenocarcinoma (mPC): Subgroup analysis of Canadian pts from the MPACT trial. *Journal of Clinical Oncology,*

2015 Gastrointestinal Cancers Symposium (January 15-17, 2015). Vol 33, No 3\_suppl (January 20 Supplement), 2015: 439.

<sup>24</sup> Taberbero J, Hammel P, Kunzmann V, Sastre J, Werner S, Siena S, Teixeira L, Tortora G, Van Laethem J-L, Penenberg D, McGovern D, Ferrara S, Von Hoff DD. Nab-Paclitaxel Plus Gemcitabine for metastatic pancreatic cancer (MPACT Trial): updated survival of the Intent-To-Treat (ITT) and Western European Cohort. Abstract Book - Beaujon Conference 2014, 03/P03 (513).

<sup>25</sup> Taberbero J, Whiting S, Parnaby A, Cowell W, Gladwell D, Henry Th, Beard S. Mean overall survival of nab-paclitaxel + gemcitabine vs gemcitabine in metastatic pancreatic cancer. Abstract Book - Beaujon Conference 2014, P14(512).

<sup>26</sup> Ramanathan R.K. Von Hoff D.D. Moore M. Teixeira L. Siena S. Taberbero J. Goldstein D. Wei X. Lu B. Positron emission tomography (PET) response from a randomized phase III trial (MPACT) of weekly nab-paclitaxel (nab-P) plus gemcitabine (G) vs G alone for patients (pts) with metastatic adenocarcinoma of the pancreas. European Journal of Cancer (2013) 49 SUPPL. 2 (S611). [abstrakt i plakat konferencyjny]

<sup>27</sup> Ramanathan RK, Von Hoff DD, Moore MJ, Teixeira L, Siena S, Taberbero J, Goldstein D, Wei X, Lu B. Analysis of metabolic response (MR) by positron emission tomography (PET) compared with tumor response by computed tomography (CT) from MPACT, a phase III trial comparing nab-paclitaxel (nab-P) plus gemcitabine (G) versus G alone for patients (pts) with metastatic adenocarcinoma of the pancreas. J Clin Oncol 32, 2014 (suppl 3; abstr 254<sup>^</sup>).

<sup>28</sup> Moore M.J. Von Hoff D.D. Ervin T.J. Arena F.P. Chiorean E.G. Infante J.R. Hon J.K. Biakhov M.Y. Hingorani S.R. Ganju V. Weekes C.D. Scheithauer W. Ramanathan R.K. Taberbero J. Goldstein D. Wei X. Romano A. Prognostic factors (PFs) of survival in a randomized phase III trial (MPACT) of weekly nab-paclitaxel (nab-P) plus gemcitabine (G) versus G alone in patients (pts) with metastatic pancreatic cancer (MPC). J Clin Oncol 31, 2013 (suppl; abstr 4059<sup>^</sup>).

<sup>29</sup> Taberbero J, Von Hoff D, Moore M, Ervin T, Arena F, Chiorean E, Infante J, Hingorani S, Ganju V, Weekes C, Scheithauer W, Ramanathan R, Goldstein D, Wei X, Roma A. Phase III trial (MPACT) of weekly nab-paclitaxel plus gemcitabine in metastatic pancreatic cancer: influence of prognostic factors on survival. Annals of Oncology 24 (4): iv11–iv24, 2013. 0-0001.

<sup>30</sup> Chiorean E.G. Von Hoff D.D. Ervin T.J. Arena F.P. Infante J.R. Bathini V.G. Wood T.E. Mainwaring P.N. Muldoon R.T. Clingan P.R. Kunzmann V. Ramanathan R.K. Taberbero J. Goldstein D. Ko A. Lu B. CA19-9 decrease at 8 weeks as a predictor of overall survival (OS) in a randomized phase III trial (MPACT) of weekly nab-paclitaxel (nab-P) plus gemcitabine (G) versus G alone in patients with metastatic pancreatic cancer (MPC). J Clin Oncol 31, 2013 (suppl; abstr 4058<sup>^</sup>).

<sup>31</sup> Reni M., Von Hoff D., Chiorean E., Ervin T., Arena F., Infante J., Bathini V., Clingan P., Kunzmann V., Ramanathan R., Taberbero J., Goldstein D., Ko A., Lu B. CA19-9 decrease and kinetics in a randomized phase iii trial (MPACT) of weekly NAB-paclitaxel plus gemcitabine in metastatic pancreatic cancer. Annals of Oncology 2013 24 SUPPL. 4(iv31-). PD-0020.

<sup>32</sup> Kunzmann V., Ramanathan R.K., Goldstein D., Penenberg D.N., Ferrara S., Lu B., Von Hoff D.D. Tumor reduction in pancreatic versus metastatic sites in a randomized phase III study (MPACT)

---

of weekly nab-paclitaxel (nab-P) plus gemcitabine (Gem) versus Gem alone. *Journal of Clinical Oncology* 2015 33:3 SUPPL. 1. Abstr. 382.

<sup>33</sup> Kunzmann V, Ramanathan RK, Goldstein D, Penenberg DN, Ferrara S, Lu BD, Von Hoff DD. Reduction in primary pancreatic and metastatic tumor burden in the phase III MPACT trial of nab-paclitaxel (nab-P) plus gemcitabine (Gem) versus Gem alone. *J Clin Oncol* 33, 2015 (suppl; abstr e15299).

<sup>34</sup> Goldstein D, Von Hoff D.D, Moore M, Greeno E, Ritch P, Tortora G, Ramanathan R.K, Tabernero J, Ko A, Lu B. Evaluation of peripheral neuropathy in a phase III trial (MPACT) of weekly nab-paclitaxel (nab-P) plus gemcitabine (G) vs G alone for patients with metastatic adenocarcinoma of the pancreas. *European Journal of Cancer* (2013) 49 SUPPL. 2 (S613). [abstrakt i plakat konferencyjny]

<sup>35</sup> Scheithauer W, Von Hoff D.D, Ramanathan R.K, Moore M, Tabernero J, Goldstein D, Hammel P, Kunzmann V, Ko A, Romano A. Dose delivery in a phase III trial (MPACT) of weekly nab-paclitaxel (nab-P) plus gemcitabine (G) vs G alone for patients with metastatic adenocarcinoma of the pancreas. *European Journal of Cancer* (2013) 49 SUPPL. 2 (S614). [abstrakt i plakat konferencyjny]

<sup>36</sup> Von Hoff DD, Ramanathan RK, Borad MJ, Laheru DA, Smith LS, Wood TE, Korn RL, Desai N, Trieu V, Iglesias JL, Zhang H, Soehnle P, Shi T, Rajeshkumar NV, Maitra A, Hidalgo M. Gemcitabine plus nab-paclitaxel is an active regimen in patients with advanced pancreatic cancer: a phase I/II trial. *J Clin Oncol*. 2011 Dec 1;29(34):4548-54.

<sup>37</sup> Zhang DS, Wang DS, Wang ZQ, Wang FH, Luo HY, Qiu MZ, Wang F, Li YH, Xu RH. Phase I/II study of albumin-bound nab-paclitaxel plus gemcitabine administered to Chinese patients with advanced pancreatic cancer. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2013 Apr;71(4):1065-72.

<sup>38</sup> National Cancer Institute. Levels of Evidence for Adult and Pediatric Cancer Treatment Studies—for health professionals (PDQ®). <http://www.cancer.gov/publications/pdq/levels-evidence/treatment#section/all> [dostęp 26.06.2015 r.]

<sup>39</sup> Zhou QJ, Hong S, Ma Z. Blinding Sponsors for Open Label Studies: Challenges and Solutions. 2008. <http://www.mwsug.org/proceedings/2008/pharma/MWSUG-2008-P07.pdf> [dostęp 26.06.2015 r.]

<sup>40</sup> Food and Drug Administration. Guidance for Industry Clinical Trial Endpoints for the Approval of Cancer Drugs and Biologics. May 2007.

<sup>41</sup> National Comprehensive Cancer Network Guidelines Version 2.2014. Pancreatic Adenocarcinoma. [http://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/pancreatic.pdf](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/pancreatic.pdf) [dostęp 08.06.2015 r.]

<sup>42</sup> HAS. [http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-13619\\_ABRAXANE\\_QDINS\\_Avis2\\_CT13619.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-13619_ABRAXANE_QDINS_Avis2_CT13619.pdf) [dostęp 09.06.2015 r.]

<sup>43</sup> HAS. [http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-13616\\_ABRAXANE\\_Ins%20EI%20pancreas\\_Avis3mod281014\\_CT13616.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-13616_ABRAXANE_Ins%20EI%20pancreas_Avis3mod281014_CT13616.pdf) [dostęp 09.06.2015 r.]



- <sup>44</sup> PBAC. <http://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2014-03/paclitaxel-psd-03-2014.pdf> [dostęp 09.06.2015 r.]
- <sup>45</sup> AWMSG. <http://www.awmsg.org/awmsgonline/app/appraisalinfo/1999> [dostęp 09.06.2015 r.]
- <sup>46</sup> SMC. [https://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/paclitaxel\\_albumin\\_Abraxane\\_RESUBMISSION\\_FINAL\\_Jan\\_2015\\_for\\_website.pdf](https://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/paclitaxel_albumin_Abraxane_RESUBMISSION_FINAL_Jan_2015_for_website.pdf) [dostęp 09.06.2015 r.]
- <sup>47</sup> CADTH. <https://www.cadth.ca/sites/default/files/pcodr/pcodr-abraxane-mpc-fn-rec.pdf> [dostęp 09.06.2015 r.]
- <sup>48</sup> Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J i wsp. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer* 2009;45:228-47.
- <sup>49</sup> Senkus-Konefka E. Nowe kryteria odpowiedzi na leczenie w przypadku guzów litych. Zmodyfikowane zalecenia RECIST (wersja 1.1). *Medycyna Praktyczna Onkologia* 2009;03:39. <http://www.mp.pl/artykuly/44559> [dostęp 03.06.2014 r.]
- <sup>50</sup> ECOG Performance Status. [http://www.ecog.org/general/perf\\_stat.html](http://www.ecog.org/general/perf_stat.html) [dostęp 03.06.2014 r.].
- <sup>51</sup> Oken MM, Creech RH, Tormey DC, Horton J, Davis TE, McFadden ET, Carbone PP. Toxicity and Response Criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. *Am J Clin Oncol* 1982;5:649-55.
- <sup>52</sup> Andrzej Szczeklik. *Choroby wewnętrzne. Przyczyny, rozpoznanie i leczenie, tom I*. Wydawnictwo Medycyna Praktyczna, 2005.