

ANALIZA KLINICZNA



IRYNOTEKAN LIPOSOMOWY (ONIVYDE® PEGYLATED LIPOSOMAL) W LECZENIU UOGÓLNIONEGO GRUCZOLAKORAKA TRZUSTKI

Wersja 1.0



HTA Consulting Spółka z Ograniczoną Odpowiedzialnością Spółka Komandytowa

ul. Starowiślna 17/3
31-038 Kraków
Tel.: +48 (0) 12 421-88-32;
www.hta.pl

Projekt zakończono: 22 kwietnia 2021 roku

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Zgodnie z procedurami firmy HTA Consulting analizę poddano wewnętrznej kontroli jakości w następujących obszarach:

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Powielanie tego dokumentu w całości, w częściach, jak również wykorzystywanie całości tekstu lub jego fragmentów wymaga zgody właściciela praw majątkowych oraz podania źródła.

Analiza została sfinansowana i przeprowadzona na zlecenie:

Servier Polska Sp. z o. o.



ul. Jana Kazimierza 10
01-248 Warszawa

[REDACTED]

[REDACTED]

Spis treści

STRESZCZENIE	11
1. WSTĘP.....	15
1.1. Cel.....	15
1.2. Definiowanie problemu decyzyjnego	15
2. PROBLEM ZDROWOTNY	16
3. METODYKA ANALIZY KLINICZNEJ	17
3.1. Schemat przeprowadzania analizy klinicznej	17
3.2. Kryteria włączenia i wykluczenia.....	17
3.2.1. Kryteria włączenia badań do analizy.....	17
3.2.2. Kryteria wykluczenia badań z analizy.....	18
3.3. Wyszukiwanie badań klinicznych.....	19
3.3.1. Przeszukanie elektroniczne bazy informacji medycznej.....	19
3.3.2. Selekcja badań klinicznych	20
3.3.3. Charakterystyka i ocena wiarygodności badań klinicznych.....	20
3.4. Ekstrakcja danych z badań klinicznych.....	21
3.5. Analiza statystyczna wyników	22
4. WYNIKI WYSZUKIWANIA W BAZACH INFORMACJI MEDYCZNEJ.....	23
5. CHARAKTERYSTYKA WŁĄCZONYCH BADAŃ	25
5.1. Badania randomizowane (RCT).....	25
5.1.1. nal-IRI + 5FU/LV	25
5.1.2. FOLFOX.....	28
5.1.3. Ocena homogeniczności.....	30
5.2. Badania z rzeczywistej praktyki klinicznej (RWD)	33
6. WYNIKI ANALIZY KLINICZNEJ NA PODSTAWIE BADAŃ RANDOMIZOWANYCH (RCT) DLA PORÓWNIANIA NAL-IRI + 5FU/LV vs 5FU/LV	35
6.1. Analiza główna	35
6.1.1. Przeżycie całkowite.....	35
6.1.2. Przeżycie wolne od progresji	36
6.1.3. Odpowiedź na leczenie.....	38
6.1.4. Odpowiedź na leczenie – poziom markera CA 19-9	40

6.1.5.	Jakość życia.....	41
6.1.6.	Czas do niepowodzenia leczenia.....	45
6.1.7.	Zaprzestanie leczenia.....	46
6.1.8.	Bezpieczeństwo.....	47
6.2.	Analiza per protocol (PP).....	49
6.2.1.	Przeżycie całkowite.....	49
6.2.2.	Przeżycie wolne od progresji.....	50
6.2.3.	Odpowiedź na leczenie.....	51
6.2.4.	Czas do niepowodzenia leczenia.....	51
6.2.5.	Bezpieczeństwo.....	52
7.	WYNIKI ANALIZY KLINICZNEJ NA PODSTAWIE BADAŃ Z RZECZYWISTEJ PRAKTYKI KLINICZNEJ (RWD) DLA NAL-IRI + 5FU/LV vs FOLFOX.....	54
8.	POLSKIE DANE NT. SKUTECZNOŚCI NAL-IRI + 5FU/LV.....	56
9.	POSZERZONA ANALIZA BEZPIECZEŃSTWA.....	58
9.1.	Alerty bezpieczeństwa.....	58
	Irynotekan liposomowy (Onivyde®).....	58
	5-fluorouracyl.....	59
	Leukoworyna (folinian wapnia).....	59
	Oksaliplatyna.....	60
9.2.	Ostrzeżenia zawarte w charakterystykach produktów leczniczych.....	62
		
		
10.	WYNIKI OPRACOWAŃ WTÓRNYCH.....	68
11.	ZNACZENIE KLINICZNE OCENIANEJ INTERWENCJI.....	72
12.	WNIOSKI KOŃCOWE.....	74
13.	OGRANICZENIA.....	76
14.	DYSKUSJA.....	78
15.	BIBLIOGRAFIA.....	82
16.	SPIS TABEL I RYSUNKÓW.....	90
16.1.	Spis tabel.....	90
16.2.	Spis rysunków.....	92
ANEKS A.	STRATEGIA WYSZUKIWANIA BADAŃ PIERWOTNYCH.....	93
ANEKS B.	PUBLIKACJE ZAKWALIFIKOWANE DO ANALIZY KLINICZNEJ.....	97

ANEKS C.	CHARAKTERYSTYKA I OCENA WIARYGODNOŚCI BADAŃ WŁĄCZONYCH DO ANALIZY	
	KLINICZNEJ	100
C.1.	Charakterystyka badań randomizowanych	100
C.2.	Charakterystyka badań RWD	106
C.3.	Ocena ryzyka błędu systematycznego dla badań randomizowanych	108
C.4.	Ocena wiarygodności badań RWD	117
C.5.	Ocena wiarygodności opracowań wtórnych	118
ANEKS D.	DODATKOWE DANE DO ANALIZY KLINICZNEJ	120
D.1.	Dodatkowe dane do badania NAPOLI-1	120
D.1.1.	Wyniki skuteczności w wybranych podgrupach	120
D.1.2.	Szczegółowe wyniki analizy bezpieczeństwa	124
D.2.	Wyniki badań dla FOLFOX	131
D.2.1.	Wyniki badania CONKO-003	131
D.2.2.	Wyniki badania PANCREOX	132
ANEKS E.	DEFINICJE PUNKTÓW KOŃCOWYCH	135
ANEKS F.	BADANIA WYKLUCZONE Z ANALIZY KLINICZNEJ	136
ANEKS G.	FORMULARZE DO OCENY WIARYGODNOŚCI BADAŃ KLINICZNYCH I OPRACOWAŃ	
	WTÓRNYCH	154
G.1.	Ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane	154
G.2.	Skala NOS / badania kohortowe	158
G.3.	Skala AMSTAR II	159
G.4.	Formularze do ekstrakcji danych z badań	162

Indeks skrótów

5FU	5-Fluorouracyl
5FU/LV	Schemat leczenia złożony z 5-fluorouracylu i leukoworyny (folinianu wapnia)
AE	Zdarzenie niepożądane (<i>Adverse event</i>)
AESI	Zdarzenia niepożądane o szczególnym znaczeniu (<i>Adverse event of special interest</i>)
AOTMIT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
ASCO	Amerykańskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (<i>The American Society of Clinical Oncology</i>)
bd	Brak danych
BSC	Najlepsze leczenie wspomagające (<i>Best supportive care</i>)
CAPE	Kapecytabina
CBR	Korzyść kliniczna (<i>Clinical benefit response</i>)
ChPL	Charakterystyka produktu leczniczego
CI	Przedział ufności (<i>Confidence interval</i>)
CONKO-003	Akronim badania (<i>Second-line oxaliplatin, folinic acid, and fluorouracil versus folinic acid and fluorouracil alone for gemcitabine-refractory pancreatic cancer: outcomes from the CONKO-003 trial</i>)
CR	Całkowita odpowiedź na leczenie (<i>Complete response</i>)
CTCAE	Powszechne kryteria terminologii dla zdarzeń niepożądanych (<i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>)
DCR	Współczynnik kontroli choroby (<i>Disease control rate</i>)
ECOG	Amerykańska organizacja ds. badań nad nowotworami (<i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>)
EMA	Europejska Agencja Leków (<i>European Agency for the Evaluation of Medicinal Products</i>)

ESMO	Europejskie Towarzystwo Onkologii Medycznej (<i>The European Society for Medical Oncology</i>)
FDA	A amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (<i>Food and Drug Administration</i>)
FOLFIRI	Schemat chemioterapii złożony z 5-fluorouracylu, leukoworyny (folinianu wapnia) i irynotekanu
FOLFIRINOX	Schemat chemioterapii złożony z 5-fluorouracylu, leukoworyny (folinianu wapnia), irynotekanu i oksaliplatyny
FOLFOX	Schemat chemioterapii złożony z 5-fluorouracylu, leukoworyny (folinianu wapnia) i oksaliplatyny
GEM	Gemcytabina
HR	Hazard względny (<i>Hazard ratio</i>)
HTA	Ocena technologii medycznych (<i>Health technology assessment</i>)
ICD-10	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych (<i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i>)
ITT	Analiza zgodna z intencją leczenia (<i>Intention To Treat Analysis</i>)
IQR	Rozstęp ćwiartkowy (<i>Interquartile range</i>)
IRI	Irynotekan
IS	Istotny statystycznie
IVRS	Interaktywny system odpowiedzi głosowych (<i>Interactive Voice Response Systems</i>)
KPS	Skala sprawności Karnofsky'ego (<i>Karnofsky Performance Status</i>)
LV	Leukoworyna (folinian wapnia) (<i>Leucovorin (Calcium folinate)</i>)
MHRA	Brytyjska Agencja ds. Regulacji Leków i Produktów Ochrony Zdrowia (<i>Medicines and Healthcare products Regulatory Agency</i>)
mITT	Zmodyfikowana analiza zgodna z intencją leczenia (<i>Modified Intention to Treat Analysis</i>)
mPC	Uogólniony rak trzustki (<i>Metastatic pancreatic cancer</i>)

n	Liczba pacjentów, u których wystąpił dany punkt końcowy
N	Liczebność grupy
nCR/nPD	Odpowiedź niecałkowita i nieprogressja choroby
nal-IRI + 5FU/LV	Schemat leczenia złożony z liposomowego irynotekanu w skojarzeniu z 5-fluorouracylem i leukoworyną (folinianem wapnia)
NS	Nieistotny statystycznie
nabPTX	Nab-paklitaksel
NAPOLI-1	Akronim badania <i>(Nanoliposomal irinotecan with fluorouracil and folinic acid in metastatic pancreatic cancer after previous gemcitabine-based therapy (NAPOLI-1): a global, randomised, open-label, phase 3 trial)</i>
nd	Nie dotyczy
nal-IRI	Irynotekan w pegylowanych liposomach (zamiennie: irynotekan liposomowy lub nanoliposomowy)
NNH	Liczba pacjentów, u których dana interwencja doprowadza do wystąpienia jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego w określonym czasie <i>(Number Needed to Harm)</i>
NNT	Liczba pacjentów, które w określonym czasie należy poddać interwencji, aby uzyskać pożądany efekt zdrowotny lub uniknąć jednego negatywnego punktu końcowego <i>(Number Needed to Treat)</i>
nRCT	Badanie nierandomizowane <i>(Non-randomized controlled trial)</i>
OB	Okres obserwacji
OFF	Jeden z protokołów dawkowania schematu FOLFOX
OL	Okres leczenia
ORR	Ogólna/Obiektywna odpowiedź na leczenie <i>(Overall/Objective response rate)</i>
OS	Przeżycie całkowite <i>(Overall survival)</i>
OXA	Oksaliplatyna
QoL	Jakość życia <i>(Quality of life)</i>
p	Poziom istotności statystycznej

PP	Analiza w grupach wyodrębnionych zgodnie z protokołem leczenia (<i>Per protocol</i>)
PANCREOX	Akronim badania (<i>A randomized phase III study of fluorouracil/leucovorin with or without oxaliplatin for second-line advanced pancreatic cancer in patients who have received gemcitabine-based chemotherapy</i>)
PD	Progresja choroby (<i>Progression disease</i>)
PFS	Przeżycie wolne od progresji choroby (<i>Progression free survival</i>)
PICO	Akronim pytania klinicznego: populacja, interwencja, komparator, wyniki/punkty końcowe (<i>Population, Intervention, Comparator, Outcome</i>)
PR	Częściowa odpowiedź na leczenie (<i>Partial response</i>)
PTOK	Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej
PUO	Polska Unia Onkologii
RCT	Randomizowane badanie kliniczne (<i>Randomized controlled trial</i>)
RECIST	Kryteria odpowiedzi na leczenie w przypadku guzów litych (<i>Response Evaluation Criteria in Solid Tumors</i>)
RD	Różnica ryzyka (<i>Risk difference</i>)
RR	Ryzyko względne (<i>Relative risk</i>)
RoB	Ocena ryzyka błędu systematycznego (<i>Risk of bias</i>)
RWD	Badanie z rzeczywistej praktyki klinicznej (<i>Real-world data</i>)
SAE	Ciężkie zdarzenie niepożądane (<i>Serious adverse event</i>)
SD	Odchylenie standardowe (<i>Standard Deviation</i>)
SD	Stabilizacja choroby (<i>Stable disease</i>)
TEAE	Zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (<i>Treatment emergent adverse event</i>)

- TESAE** Ciężkie zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia
(*Treatment emergent serious adverse event*)
- TTF** Czas do wystąpienia niepowodzenia terapii
(*Time to treatment failure*)
- TTP** Czas do wystąpienia progresji
(*Time to progression*)
- URPL** Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Streszczenie

■ Cel

Celem analizy klinicznej była ocena skuteczności i bezpieczeństwa produktu leczniczego Onivyde® pegylated liposomal (irynotekan liposomowy, nal-IRI) w skojarzeniu z 5FU/LV (5-fluorouracyl + leukoworyna) w leczeniu dorosłych pacjentów z uogólnionym gruczolakiem trzustki (mPC) z progresją choroby po terapii opartej na gemcytabinie (GEM w monoterapii lub terapii skojarzonej), stosowanej w stadium uogólnionego gruczolaka trzustki (populacja docelowa – populacja zgodna z zapisami proponowanego programu lekowego).

■ Metodyka

Analizę kliniczną przeprowadzono w oparciu o wyniki badań odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego przeprowadzonego zgodnie z wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) oraz Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań dotyczących raportów HTA.

Przeszukano w sposób systematyczny kluczowe bazy (MEDLINE, EMBASE, The Cochrane Library i inne) oraz inne źródła informacji medycznej, w celu identyfikacji odpowiednich doniesień naukowych oceniających skuteczność i bezpieczeństwo nal-IRI w populacji docelowej.

■ Charakterystyka badań klinicznych

W wyniku przeszukania baz informacji medycznej zidentyfikowano łącznie 7 537 pozycji bibliograficznych (w tym powtarzające się tytuły). Wstępnej selekcji odnalezionych prac dokonano na podstawie tytułów i abstraktów, a do dalszej analizy w oparciu o pełne teksty zakwalifikowano 319 pozycji. Kryteria włączenia spełniły: 82 publikacje w tym **3 badania randomizowane** (72 publikacje), **1 badanie pochodzące z rzeczywistej praktyki klinicznej** (2 publikacje) oraz **7 opracowań wtórnych** (8 publikacji).

Wśród badań RCT dostępne były następujące prace:

- 1 badanie dla porównania nal-IRI + 5FU/LV vs 5FU/LV (NAPOLI-1),
- 2 badania dla porównania schematu FOLFOX vs 5FU/LV (CONKO-003 i PANCREOX).

Zakwalifikowane do analizy klinicznej badania zostały przeprowadzone w populacji szerszej aniżeli populacja docelowa. W przypadku głównego badania klinicznego dla nal-IRI + 5FU/LV (NAPOLI-1) uwzględniano również pacjentów, którzy otrzymywali GEM we wcześniejszych stadiach zaawansowania raka trzustki, tj. w stadium lokalnie zaawansowanym. Należy zwrócić uwagę, że było to tylko 13% pacjentów z grup podlegających ocenie w niniejszej analizie, przy czym dostępne były wyniki w odpowiednich podgrupach pacjentów wyodrębnionych ze względu na linię leczenia w stadium uogólnionym choroby. Z kolei w pracach dotyczących leczenia schematem FOLFOX obok pacjentów z chorobą uogólnioną kwalifikowano także chorych z lokalnie zaawansowanym nowotworem, ale w jednej z prac przedstawiono wyniki analizy warstwowej w zależności od stadium zaawansowania choroby (CONKO-003). Z uwagi na istotną heterogeniczność badań dla FOLFOX oraz nal-IRI + 5FU/LV zarówno w odniesieniu do charakterystyk wyjściowych pacjentów, schematów dawkowania leków oraz sprzeczność uzyskanych wyników w grupie referencyjnej, przeprowadzenie wiarygodnego porównania pośredniego na poziomie badań eksperymentalnych uznano za niemożliwe.

Do analizy klinicznej włączono również 1 retrospektywne badanie obserwacyjne (Kieler 2019), w którym dokonano bezpośredniego porównania wnioskowanej interwencji względem schematów opartych o oksaliplatynę i fluoropirymidyny (FOLFOX) w II linii leczenia u pacjentów z gruczolakorakiem trzustki po niepowodzeniu terapii gemcytabiną. Badanie Kieler 2019 zostało przeprowadzone w populacji nieco szerszej niż docelowa, tym niemniej było ono najlepszym źródłem danych nt. efektywności rzeczywistej ocenianej interwencji.

■ Wyniki analizy efektywności eksperymentalnej: nal-IRI + 5FU/LV vs 5FU/LV

Analiza główna

W ramach badania NAPOLI-1 wykazano istotną statystycznie przewagę nal-IRI + 5FU/LV nad 5FU/LV w leczeniu uogólnionego raka trzustki z progresją choroby po terapii opartej na gemcytabinie w odniesieniu do:

- wydłużenia przeżycia całkowitego (OS):
 - w populacji ogólnej: mediana 6,2 mies. vs 4,2 mies. (zysk: 2,0 mies.); HR = 0,75 [0,57; 0,99], co oznacza, że zastosowanie nal-IRI + 5FU/LV w porównaniu 5FU/LV wydłuża medianę o 45% oraz zmniejsza ryzyko zgonu o 25%;
 - w populacji docelowej: HR = 0,67 [0,47; 0,94], co oznacza, że zastosowanie nal-IRI + 5FU/LV w porównaniu 5FU/LV zmniejsza ryzyko zgonu o 33%;
- wydłużenia przeżycia wolnego od progresji (PFS) choroby w populacji ogólnej: mediana 3,1 mies. vs 1,5 mies. (zysk: 1,6 mies.); HR = 0,57 [0,43; 0,76], co oznacza, że zastosowanie nal-IRI + 5FU/LV w porównaniu 5FU/LV wydłuża medianę o 106% i zmniejsza ryzyko progresji lub zgonu o 43%;
- uzyskania ogólnej odpowiedzi na leczenie (ORR) w populacji ogólnej: RR = 20,34 [2,77; 149,12], NNT_{≤127 tyg.} = 7 [5; 11];
- uzyskania odpowiedzi na leczenie mierzonej poziomem markera CA19-9: RR = 3,06 [1,49; 6,29] NNT_{≤25 mies.} = 5 [3; 10];
- wydłużenia czasu do niepowodzenia leczenia: HR = 0,6 [0,45; 0,78]).

Analiza per protocol

W badaniu NAPOLI-1 przeprowadzoną dodatkową analizę (*per protocol*, PP), uwzględniającą pacjentów, którzy spełnili kryteria włączenia do badania, byli leczeni zgodnie z randomizacją oraz otrzymali ≥80% zaplanowanego protokołem leczenia podczas pierwszych 6 tyg. trwania badania, z maksymalnie 1 redukcją dawki w schemacie leczenia nal-IRI + 5FU/LV, a także nie otrzymali zdefiniowanego protokołem niedozwolonego leczenia.

Zgodnie z uzyskanymi wynikami w ramach analizy PP, zastosowanie terapii nal-IRI + 5FU/LV w porównaniu do 5FU/LV u pacjentów z uogólnionym rakiem trzustki z progresją choroby po terapii opartej na gemcytabinie prowadzi do istotnego statystycznie:

- wydłużenia przeżycia całkowitego (OS): mediana 8,9 mies. vs 5,1 mies. (zysk: 3,8 mies.); HR = 0,57 [0,37; 0,88], co oznacza, że zastosowanie nal-IRI + 5FU/LV w porównaniu 5FU/LV **wydłuża medianę o 75% i zmniejsza ryzyko zgonu o 43%**,
- wydłużenia przeżycia wolnego od progresji (PFS): mediana 4,3 mies. vs 1,6 mies. (zysk: 2,7 mies.), p < 0,0001, co oznacza, że zastosowanie nal-IRI + 5FU/LV w porównaniu 5FU/LV wydłuża medianę o ok. 170%;
- uzyskania ogólnej odpowiedzi na leczenie (ORR): RR = 16,14 [2,19; 118,79]; NNT_{≤25 mies.} = 5 [4; 10],
- wydłużenia czasu do niepowodzenia leczenia: mediana 4,1 mies. vs 1,4 mies., p = 0,0001.

■ Wyniki analizy efektywności rzeczywistej: nal-IRI + 5FU/LV vs FOLFOX

W ramach badania Kieler 2019 wykazano istotną statystycznie przewagę nal-IRI + 5FU/LV nad terapią złożoną z oksaliplatyny i fluopropirymidyny (najpewniej schemat FOLFOX) w populacji chorych z rakiem trzustki z progresją choroby po terapii opartej na gemcytabinie w zakresie przeżycia wolnego od progresji choroby (HR = 0,47 [0,27; 0,81]), co oznacza, że oceniana interwencja zmniejsza ryzyko progresji lub zgonu o 53%. Nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w zakresie przeżycia całkowitego, a także odpowiedzi na leczenie, niezależnie od jej rodzaju, przy czym brak różnic najpewniej wynika z niewielkiej liczebności próby.

■ Wyniki dotyczące jakości życia

Zgodnie z wynikami badania NAPOLI-1, stosowanie nal-IRI + 5FU/LV w porównaniu do 5FU/LV pozwala na utrzymanie dotychczasowej jakości życia. Wyniki analizy przeprowadzonej metodą Q-TWIST wskazują na istotną statystycznie i klinicznie przewagę nal-IRI + 5FU/LV nad 5FU/LV w zakresie przeżycia skorygowanego jego jakością.

■ Wyniki analizy bezpieczeństwa

Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy nal-IRI + 5FU/LV a 5FU/LV w zakresie całkowitej liczby AE, TEAE oraz ciężkich TEAE. Ryzyko zaprzestania terapii z powodu AE było porównywalne w obu grupach. Stosowanie nal-IRI + 5FU/LV w porównaniu do 5FU/LV wiązało się z istotnie statystycznie niższym ryzykiem wystąpienia zgonu z powodu AE, wyższe było natomiast ryzyko wystąpienia TEAE związanych z leczeniem oraz AE i TEAE stopnia ≥ 3 związanych z leczeniem. Pacjenci stosujący nal-IRI + 5FU/LV istotnie statystycznie częściej doświadczali anemii, biegunki, neutropenii, spadku liczby leukocytów, wymiotów oraz zapalenia jamy ustnej. W odniesieniu do pozostałych raportowanych zdarzeń niepożądanych nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami.

■ Poszerzona analiza bezpieczeństwa

Na stronie URPL odnaleziono 1 komunikat w sprawie zmiany zapisu mocy produktu leczniczego Onivyde® pegylated liposomal. Zgodnie z aktualną ChPL moc produktu wyrażona jest w odniesieniu do bezwodnego irynotekanu – wolnej zasady, natomiast poprzedni zapis odnosił się do trójwodnego chlorowodoru irynotekanu. W związku z powyższym, obecnie zalecana dawka początkowa produktu wynosi 70 mg/m² p. c., co odpowiada uprzedniemu zapisowi 80 mg/m² p. c. w odniesieniu do trójwodnego chlorowodoru irynotekanu

■ Polskie dane nt. skuteczności nal-IRI + 5FU/LV

Polskie doświadczenia kliniczne związane ze stosowaniem wnioskowanej interwencji potwierdzają jej dobrą skuteczność i tolerancję u pacjentów z uogólnionym gruczolakorakiem trzustki po niepowodzeniu terapii gemcytabiną. U pięciu pacjentów uzyskano stabilizację choroby, a u jednego – odpowiedź częściową. U większości pacjentów przeżycie wolne od progresji oraz przeżycie całkowite były dłuższe niż obserwowane w badaniu NAPOLI-1.

■ Wnioski końcowe

Produkt leczniczy Onivyde® pegylated liposomal (nal-IRI + 5FU/LV) cechuje się znamienne wyższą skutecznością niż obecnie stosowany schemat 5FU/LV, przyczyniając się do wydłużenia przeżycia całkowitego oraz przeżycia wolnego od progresji. Szczególnie wysokie korzyści zdrowotne odnosili pacjenci, którzy otrzymali co najmniej 80% zaplanowanego leczenia w pierwszych 6 tygodniach (wydłużenie mediany przeżycia całkowitego o 75%). [REDACTED]

Onivyde® pegylated liposomal jest pierwszym i jedynym lekiem zarejestrowanym w leczeniu uogólnionego gruczolaka trzustki u dorosłych pacjentów z progresją choroby po terapii opartej na gemcytabinie. Stanowi również opcję preferowaną przez najnowsze wytyczne praktyki klinicznej, gdyż wszystkie pozostałe terapie, z uwagi na brak badań randomizowanych (FOLFIRINOX) lub ich sprzeczne rezultaty (FOLFOX), cechują się nieudowodnioną skutecznością oraz nie posiadają rejestracji w przedmiotowym wskazaniu, natomiast stosowane są dość powszechnie z uwagi na brak alternatywy terapeutycznej. Refundacja wnioskowanej interwencji stanowi zatem najlepszą dostępną obecnie odpowiedź na niezaspokojone potrzeby terapeutyczne pacjentów z uogólnionym rakiem trzustki, zapewniając im dostęp do jedynej zarejestrowanej i skutecznej terapii, poprawiającej rokowanie zarówno względem przeżycia całkowitego, jak i przeżycia wolnego od progresji.

1. Wstęp

1.1. Cel

Celem analizy klinicznej jest ocena skuteczności i bezpieczeństwa liposomowego irynotekanu (Onivyde® pegylated liposomal) w skojarzeniu z 5FU/LV w leczeniu w populacji pacjentów z uogólnionym gruczolakiem trzustki z progresją choroby po terapii opartej na gemcytabinie (w monoterapii lub terapii skojarzonej) stosowanej w stadium uogólnionego gruczolaka trzustki, zgodnie z kryteriami proponowanego programu lekowego.

Analiza kliniczna została przeprowadzona w oparciu o przegląd systematyczny literatury zgodnie z wytycznymi AOTMiT oraz rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie Minimalnych Wymagań [1, 2].

1.2. Definiowanie problemu decyzyjnego

Zakres analizy określono zgodnie ze schematem PICO (populacja, interwencja, komparator, wyniki/punkty końcowe). Szczegółowe informacje dotyczące schematu przeprowadzenia analizy klinicznej przedstawia (Tabela 1).

Tabela 1.
Schemat przeprowadzenia analizy klinicznej

Obszar	Kryteria włączenia
Populacja	Dorośli pacjenci z uogólnionym gruczolakiem trzustki z progresją choroby po terapii opartej na gemcytabinie (w monoterapii lub terapii skojarzonej) stosowanej w stadium uogólnionego gruczolaka trzustki (zgodnie z kryteriami proponowanego programu lekowego).
Interwencja	nal-IRI + 5FU/LV (irynotekan liposomowy w skojarzeniu z 5-fluorouracylem i leukoworyną (folinianem wapnia))
Komparatory	Chemioterapia oparta o 5-fluorouracyl, w tym: <ul style="list-style-type: none"> • FOLFOX (schemat leczenia złożony z 5-fluorouracylu, leukoworyny (folinianu wapnia) i oksaliplatyny), niezależnie od protokołu dawkowania • 5FU/LV (5-fluorouracyl w skojarzeniu z leukoworyną (folinianem wapnia)), niezależnie od protokołu dawkowania
Punkty końcowe	<ul style="list-style-type: none"> • Punkty końcowe odnoszące się do przeżycia całkowitego (OS) • Punkty końcowe odnoszące się do przeżycia wolnego od progresji (PFS) • Punkty końcowe odnoszące się do odpowiedzi na leczenie (ORR, CBR) • Jakość życia (QoL) • Profil bezpieczeństwa (AE, SAE, i in.)

2. Problem zdrowotny

Opis problemu zdrowotnego wraz z przeglądem wskaźników epidemiologicznych dostępnych w literaturze dla populacji docelowej przedstawiono w Analizie Problemu Decyzyjnego, będącej częścią wniosku o finansowanie ze środków publicznych produktu leczniczego Onivyde® pegylated liposomal [3].

3. Metodyka analizy klinicznej

3.1. Schemat przeprowadzania analizy klinicznej

Analiza kliniczna została przeprowadzona w oparciu o wyniki badań klinicznych, odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego, wykonanego wg poniższego schematu:

- określenie kryteriów włączenia badań klinicznych do analizy,
- opracowanie strategii wyszukiwania doniesień naukowych,
- przeszukanie najważniejszych baz informacji medycznej,
- odnalezienie pełnych tekstów doniesień naukowych potencjalnie przydatnych w analizie,
- selekcja badań klinicznych w oparciu o predefiniowane kryteria włączenia i wykluczenia,
- ocena homogeniczności badań klinicznych,
- analiza jakościowa i ilościowa wyników badań klinicznych,
- ocena istotności statystycznej wyników,
- porównanie siły interwencji poszczególnych opcji.

3.2. Kryteria włączenia i wykluczenia

Do analizy klinicznej włączone zostały badania kliniczne spełniające kryteria dotyczące populacji, interwencji, komparatora, metodyki oraz uwzględniające przynajmniej jeden z wymienionych poniżej punktów końcowych i niespełniające żadnego z kryteriów wykluczenia.

3.2.1. Kryteria włączenia badań do analizy

Populacja

Dorośli pacjenci z uogólnionym gruczolakiem trzustki z progresją choroby po terapii opartej na gemcytabinie (w monoterapii lub terapii skojarzonej) stosowanej w stadium uogólnionego gruczolaka trzustki.

W pierwszej kolejności poszukiwano badań odpowiadających populacji docelowej (zgodnie z wyżej opisaną definicją), a w przypadku ich braku uwzględniono prace przeprowadzone w populacji zbliżonej do populacji docelowej.

Interwencja

Preparat Onivyde® pegylated liposomal (liposomowy irynotekan) w skojarzeniu z 5-fluorouracylem i leukoworyną (5FU/LV), stosowany w schemacie dawkowania zgodnym z charakterystyką produktu leczniczego (ChPL).

Komparatory

Chemioterapia oparta o 5-fluorouracyl, w tym:

- 5FU/LV (5-fluorouracyl + leukoworyna),
- FOLFOX (5FU/LV + oksaliplatyna).

Kryterium włączenia spełniają wszystkie badania, w których stosowano schematy zawierające wymienione powyżej kombinacje leków, niezależnie od zastosowanego protokołu dawkowania.

W pierwszej kolejności poszukiwano prac porównujących bezpośrednio ocenianą interwencję ze wskazanymi komparatorami, a w przypadku ich braku do analizy kwalifikowano prace umożliwiające przeprowadzenie porównania pośredniego poprzez wspólne ramię referencyjne, tj. 5FU/LV.

Punkty końcowe

- punkty końcowe odnoszące się do przeżycia całkowitego (OS),
- punkty końcowe odnoszące się do przeżycia wolnego od progresji (PFS),
- punkty końcowe odnoszące się do odpowiedzi na leczenie (ORR, CBR),
- jakość życia (QoL),
- profil bezpieczeństwa (AE, SAE, i in.).

Metodyka badań klinicznych

- badania randomizowane (RCT),
- badania nierandomizowane (nRCT): eksperymentalne i nieeksperymentalne,
- przeglądy systematyczne,
- badania przeprowadzone u ludzi,
- badania opublikowane w języku polskim lub angielskim.

Badania kwalifikowano pod warunkiem dostępności publikacji pełnotekstowej, a wyniki uzupełniano o inne doniesienia naukowe (o ile były dostępne), np. abstrakty, postery konferencyjne, raporty z przeprowadzonych badań.

W przypadku badań nierandomizowanych w pierwszej kolejności poszukiwano prac bezpośrednio porównujących ocenianą interwencję ze wskazanymi powyżej komparatorami.

3.2.2. Kryteria wykluczenia badań z analizy

Do analizy klinicznej nie włączano badań, w których:

- odsetek pacjentów z uogólnionym gruczolakiem trzustki stanowił <70%, a autorzy nie zaprezentowali wyników analizy w warstwach,
- stosowano niepełny schemat leczenia z modyfikacją polegającą na usunięciu ≥ 1 składnika,
- poszczególne składniki schematu podawane były inną drogą niż dożylna,
- obejmujących opisy pojedynczych przypadków (≤ 5 pacjentów),

- opublikowane wyłącznie w postaci doniesień konferencyjnych (abstrakt i/lub poster).

3.3. Wyszukiwanie badań klinicznych

Wyszukiwanie badań klinicznych przeprowadzono w oparciu o szczegółowy protokół opracowany przed rozpoczęciem prac nad przeglądem systematycznym. Uwzględniono w nim kryteria włączenia i wykluczenia badań do przeglądu, strategię wyszukiwania, sposób selekcji badań oraz planowaną metodykę przeprowadzenia analizy i syntezy danych.

W pierwszym etapie wyszukiwania doniesień naukowych przeprowadzono przegląd elektronicznych baz informacji medycznej z zastosowaniem słów kluczowych odpowiadających analizowanej populacji, interwencji oraz komparatorowi. Odpowiednie słowa kluczowe połączono operatorami logicznymi Boole'a, uzyskując strategię wyszukiwania, którą wykorzystano do przeszukania najważniejszych baz informacji medycznej. Strategia wyszukiwania obejmowała wszystkie doniesienia bez względu na datę opublikowania (brak ograniczeń dotyczących daty publikacji).

Nie zawężano wyszukiwania do słów kluczowych odnoszących się do punktów końcowych, co pozwoliło uzyskać strategię wyszukiwania o wysokiej czułości, obejmującą wszystkie punkty końcowe, dotyczące zarówno skuteczności, jak i bezpieczeństwa.

Przeszukanie baz danych w oparciu o ustaloną strategię zostało przeprowadzone przez jednego analityka [REDAKTOR]. Poprawność przeprowadzonego wyszukiwania (poprawność zapisu słów kluczowych, zasadność użycia operatorów logicznych itd.) została następnie zweryfikowana przez drugiego analityka [REDAKTOR]. Wyniki wyszukiwania w poszczególnych bazach przedstawiono w Aneksie (Rozdz. Aneks A).

3.3.1. Przeszukanie elektroniczne bazy informacji medycznej

W celu odnalezienia doniesień naukowych, które mogły spełniać kryteria włączenia do przeglądu systematycznego, korzystano z:

- elektronicznych baz informacji medycznej, do których zaimplementowano strategię wyszukiwania,
- referencji odnalezionych doniesień naukowych,
- doniesień z konferencji naukowych,
- rejestrów badań klinicznych.

Przeszukano następujące źródła informacji medycznej w celu odnalezienia badań klinicznych pierwotnych oraz wtórnych (przeglądy systematyczne, metaanalizy, raporty HTA):

- MEDLINE (przez PubMed),
- EMBASE,
- The Cochrane Library, w tym:

- CENTRAL (*The Cochrane Central Register of Controlled Trials*),
- CDSR (*The Cochrane Database of Systematic Reviews*)
- DARE (*Database of Abstracts of Reviews of Effects*) i in.
- Rejestry badań klinicznych (Clinicaltrials.gov),
- Strony internetowe towarzystw naukowych:
 - ASCO (*American Society of Clinical Oncology*)
 - ESMO (*The European Society for Medical Oncology*),
 - PTOK (Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej)
 - PUO (Polska Unia Onkologii)
- Strony internetowe producentów leków (Servier, Sanofi, Teva, Sandoz),
- Strony internetowe wybranych agencji rządowych (URPL, EMA, FDA, WHO).

Ostatniego przeszukania głównych źródeł informacji medycznej dokonano [REDAKTOR] (Rozdz. Aneks A).

3.3.2. Selekcja badań klinicznych

Na wszystkich etapach selekcja dokonywana była niezależnie przez dwóch analityków [REDAKTOR]. Weryfikacja na poziomie abstraktów i tytułów (etap I) odbywała się w ten sposób, że do dalszego etapu włączano wszystkie doniesienia uznane za przydatne przynajmniej przez jednego z nich. W przypadku niezgodności opinii w trakcie weryfikacji badań, w oparciu o pełne teksty doniesień (etap II), ostateczne stanowisko uzgadniano w drodze konsensusu lub korzystano z pomocy trzeciego analityka [REDAKTOR]. Stopień zgodności pomiędzy analitykami na etapie II wynosił 100%.

3.3.3. Charakterystyka i ocena wiarygodności badań klinicznych

Ocenę wiarygodności badań RCT przeprowadzono zgodnie z procedurą oceny ryzyka błędu systematycznego (RoB2, *Risk of Bias*) zaproponowaną w najnowszym opracowaniu *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* (ver. 6.0) [4]. Pozwala ona określić wpływ rozwiązań metodologicznych, wykorzystanych w danym badaniu, na jego wiarygodność i obejmuje kilka kluczowych parametrów, które zgrupowano w 5 domenach:

- domena 1: generacja kodu przydziału losowego i ukrycie kodu alokacji,
- domena 2: odstępstwa od przypisanych interwencji (zaślepienie uczestników i personelu, zaślepienie osób oceniających wyniki, rodzaj analizy danych),
- domena 3: analiza danych niekompletnych,
- domena 4: metoda pomiaru wyników,
- domena 5: selektywne raportowanie wyników.

Ryzyko błędu systematycznego w każdym z obszarów oceniane jest za pomocą zdefiniowanych pytań kontrolnych w oparciu o informacje przedstawione w publikacji i pozostałej dokumentacji zgromadzonej

w ramach przeglądu systematycznego, ze szczególnym uwzględnieniem problematyki ocenianego problemu zdrowotnego. Ryzyko błędu systematycznego przyjmuje jedną z trzech wartości: niskie, wysokie lub niejasne (pewne zastrzeżenia). Ostateczna ocena wiarygodności metodologicznej całego badania uzależniona jest od wyników uzyskanych w poszczególnych domenach, przy czym najslabiej oceniona domena determinuje ocenę całościową [4].

W przypadku badań nierandomizowanych z grupą kontrolną ocenę wiarygodności przeprowadzono przy wykorzystaniu skali NOS (*The Newcastle-Ottawa Scale*), według której współczynnik wiarygodności może przyjąć wartości całkowite od 0 do 9 pkt., a ocenie podlegają 3 obszary odnoszące się do:

- prawidłowości doboru grup (0–4 pkt.),
- porównywalności obu grup w odniesieniu do jednego lub więcej czynników (0–2 pkt.),
- punktów końcowych i sposobu ich analizy (0–3 pkt.) lub narażenia (0–3 pkt.) [5].

Oceny wiarygodności poszczególnych prac dokonało niezależnie dwóch analityków (■■■■■) a w przypadku niezgodności rozbieżności wyjaśniano, dążąc do uzyskania konsensusu.

Niezależnie od przeprowadzonej oceny wiarygodności każde badanie scharakteryzowano pod względem:

- kryteriów włączenia i wykluczenia pacjentów do/z badania,
- populacji (liczebność, wiek, płeć, rodzaj wcześniejszej terapii, status sprawności),
- rodzaju interwencji w grupie badanej oraz kontrolnej (schemat terapeutyczny, dawka, okres leczenia i obserwacji, dozwolone kointerwencje),
- ocenianych punktów końcowych (dotyczących skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa),
- metodyki (rodzaj badania, typ i podtyp badania).

Wiarygodność zakwalifikowanych do analizy opracowań wtórnych oceniono wg skali AMSTAR II [6].

Formularze dla oceny wiarygodności badań pierwotnych i wtórnych zaprezentowano w Aneksie (Rozdz. Aneks G).

3.4. Ekstrakcja danych z badań klinicznych

Ekstrakcję danych z badań włączonych do analizy przeprowadził jeden analityk (■■■■■) według opracowanego formularza, którego wzór zamieszczono w Aneksie (Rozdz. Aneks G). Poprawność ekstrakcji została sprawdzona przez innego analityka (■■■■■). W razie niezgodności wyników uzyskanych przez poszczególnych analityków rozbieżności wyjaśniano w drodze konsensusu lub korzystano z pomocy trzeciego analityka (■■■■■).

W pierwszej kolejności ekstrahowano dane pochodzące z publikacji pełnotekstowych (publikacji głównych), następnie z raportów badań klinicznych oraz innych doniesień naukowych. Dane dotyczące skuteczności prezentowano dla każdej opisanej analizy cząstkowej, z kolei wyniki bezpieczeństwa terapii w odniesieniu do najnowszej analizy cząstkowej.

3.5. Analiza statystyczna wyników

Wyniki porównania w przypadku punktów końcowych dychotomicznych przedstawiano w postaci parametrów względnych (RR) oraz bezwzględnych (RD, NNT lub NNH). Parametry NNT (*number needed to treat*) lub NNH (*number needed to harm*) prezentowano tylko w sytuacji, kiedy różnica pomiędzy grupą badaną a kontrolną była istotna statystycznie, w przeciwnym wypadku podawano wartość parametru RD. Wyniki dla punktów końcowych zależnych od czasu (m.in. PFS, OS) prezentowano w postaci hazardów względnych (HR). Przedstawiano również wyniki analizy statystycznej przeprowadzonej przez autorów badania, wyrażone w postaci wartości p. We wszystkich przypadkach wyniki przedstawiono z 95-procentowymi przedziałami ufności. Za akceptowalną granicę poziomu istotności statystycznej przyjęto wartość 0,05 ($p \leq 0,05$). W przypadku analizy punktów końcowych odnoszących się do bezpieczeństwa podawano kryteria, wg których dokonywano klasyfikacji i oceny nasilenia zdarzeń niepożądanych. Zdarzenia niepożądane opisywano kodami ICD-10, o ile były one podane w poszczególnych doniesieniach naukowych.

Wszystkie wartości parametrów względnych i bezwzględnych oraz wartości p zostały oszacowane na potrzeby niniejszej analizy klinicznej, chyba że w opisie wskazano inaczej.

Przy opracowywaniu wyników korzystano z następujących narzędzi analitycznych:

- MS Excel 2010,
- Sophie v. 1.5.0 (program do metaanaliz opracowany przez zespół HTA Consulting – poddany weryfikacji z programem STATA v. 10.0).

4. Wyniki wyszukiwania w bazach informacji medycznej

Kryteria włączenia do analizy ostatecznie spełniło:

- 1 badanie RCT dla porównania nallRI+5FU/LV vs 5FU/LV (67 publikacji)
- 2 badania RCT dla porównania FOLFOX vs 5FU/LV – CONKO-003 (1 publikacja) i PANCREOX (4 publikacje),
- 1 badanie RWD (*real world data*) dla porównania nallRI+5FU/LV vs FOLFOX – Kieler 2019 (2 publikacje).

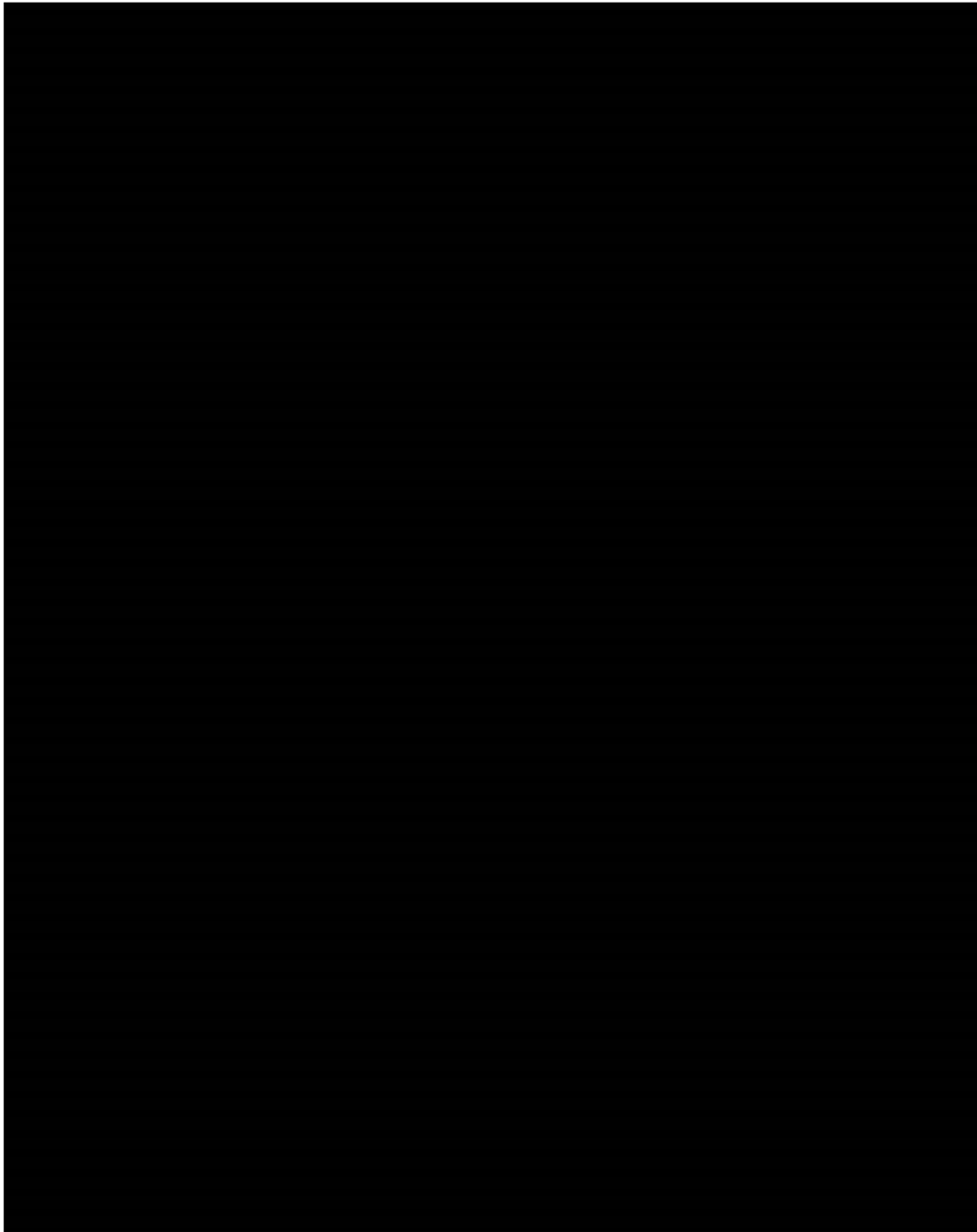
Ponadto do analizy zakwalifikowano 7 opracowań wtórnych (8 publikacji).

Poniżej zamieszczono zestawienie badań włączonych w postaci podsumowania (Tabela 2) wraz z opisem procesu selekcji badań na diagramie PRISMA (Rysunek 1). W Aneksie zaprezentowano szczegółowy wykaz zakwalifikowanych prac (Aneks B, Tabela 53) oraz listę badań wykluczonych (Aneks E, Tabela 90).

Tabela 2.
Badania włączone do analizy klinicznej – podsumowanie

Rodzaj badania	Badanie	Liczba publikacji	Ref.
Badania RCT	NAPOLI-1	67	[7–73]
	CONKO-003	1	[74]
	PANCREOX	4	[75–78]
Badanie RWD	Kieler 2019	2	[79, 80]
Opracowania wtórne	Petrelli 2017	1	[81]
	Vogel 2016	1	[82]
	Garcia 2017	1	[83]
	Sonbol 2017	1	[84]
	Frampton 2020	1	[85]
	Koeller 2020	1	[86]
	Wainberg 2020	2	[87, 88]

Rysunek 1.
Schemat selekcji badań zgodnie z PRISMA



5. Charakterystyka włączonych badań

5.1. Badania randomizowane (RCT)

5.1.1. nal-IRI + 5FU/LV

W wyniku systematycznego przeszukania baz informacji medycznej zidentyfikowano 1 badanie randomizowane (NAPOLI-1) opisane w 40 publikacjach, w którym oceniano schemat nal-IRI + 5FU/LV. Metodykę badania NAPOLI-1 ukierunkowano na ocenę skuteczności nal-IRI w monoterapii oraz w terapii skojarzonej z 5FU/LV (preparat Onivyde®) względem standardowej chemioterapii tj. 5FU/LV wśród pacjentów z uogólnioną postacią gruczolakoraka trzustki po niepowodzeniu terapii opartej na GEM.

Badanie zaprojektowano jako randomizowaną (typ IIA wg AOTMiT), wieloośrodkową próbę kliniczną w układzie grup równoległych. Początkowo badanie prowadzono wg protokołu (Protokół 1 – P1), który zakładał ocenę skuteczności i bezpieczeństwa nal-IRI w monoterapii z terapią 5FU/LV. Na podstawie założeń kolejnego protokołu (Protokół 2 – P2) w trakcie trwania badania wprowadzono kolejne trzecie ramię, tj. terapię nal-IRI + 5FU/LV, przy czym analizę statystyczną dla tego schematu przeprowadzono w obrębie populacji pacjentów zrekrutowanych po wprowadzeniu zmian w protokole (P2). W badaniu nie podano opisu metody randomizacji. Zapewniono jednak prawidłowe ukrycie kodu alokacji za pomocą centralnego systemu IVRS. Randomizacja przeprowadzona została w stosunku 1:1, ze stratyfikacją uwzględniającą początkowe stężenie albumin (≥ 40 g/l vs < 40 g/l), stan ogólny pacjenta wg klasyfikacji Karnofsky'ego (70 i 80 vs $\geq 90\%$) oraz pochodzenie etniczne (rasa kaukaska vs rasa azjatycka (wschodnia Azja) vs pozostałe rasy). W badaniu nie zastosowano zaślepienia pacjentów i personelu. Brak jest także informacji na temat zaślepienia osób oceniających wyniki. Należy jednak wziąć pod uwagę, że w badaniu ocenie poddawano głównie obiektywne punkty końcowe, a głównym punktem końcowym było przeżycie całkowite pacjentów, w przypadku którego obecność zaślepienia przy ocenie wyników ma mniejsze znaczenie.

Pierwszorzędowym punktem końcowym było przeżycie całkowite (OS). Dodatkowo, oceniano również przeżycie wolne od progresji (PFS), czas do niepowodzenia terapii (TTF), odpowiedź na leczenie, jakość życia, bezpieczeństwo terapii wg klasyfikacji CTCAE v. 4.0 oraz farmakokinetykę nal-IRI w monoterapii i w skojarzeniu z 5FU/LV. W badaniu przeprowadzono szereg analiz w warstwach, w tym m.in. w podziale na pacjentów, którzy otrzymali wcześniej 0-1 lub ≥ 2 linie leczenia w stadium uogólnionym gruczolakoraka trzustki. Wyniki dotyczące skuteczności analizowano w populacji zgodnej z intencją leczenia (analiza ITT, *intention to treat*) uwzględniając wszystkich zrandomizowanych pacjentów lub zgodnie z zaplanowanym protokołem badania (analiza *per protocol*, PP). W ramach zaplanowanej przed rozpoczęciem badania analizy *per protocol* (PP) uwzględniono pacjentów, którzy spełnili kryteria włączenia do badania, byli leczeni zgodnie z randomizacją oraz otrzymali $\geq 80\%$

zaplanowanego protokołem leczenia podczas pierwszych 6 tyg. trwania badania, z maksymalnie 1 redukcją dawki w schemacie leczenia nal-IRI + 5FU/LV, a także nie otrzymali zdefiniowanego protokołem niedozwolonego leczenia. Dodatkowo, przeprowadzono również analizę w populacji niespełniającej powyższych kryteriów (analiza non-PP). W ramach analizy PP i non-PP posłużono się wynikami dla pierwszej analizy cząstkowej (Analiza I: data odcięcia 14 II 2014, po 313 zgonach, OB/OL: ≤ 25 mies.). Schemat wyjaśniający kwalifikację pacjentów do analizy PP oraz non-PP przedstawiono poniżej (Rysunek 2). Bezpieczeństwo oceniano wśród pacjentów, którzy przyjęli przynajmniej jedną dawkę przydzielonej terapii (zmodyfikowana analiza ITT, mITT). W badaniu testowano hipotezę wyższej skuteczności (*superiority*) terapii nal-IRI + 5FU/LV nad terapią 5FU/LV. Sponsorem badania była firma Merrimack Pharmaceuticals. Podsumowanie dotyczące ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane znajduje się poniżej (Tabela 3), natomiast szczegółową ocenę wraz z uzasadnieniem przedstawiono w Aneksie (Rozdz. C.3).

Populację badania stanowili pacjenci z uogólnionym gruczolakorakiem trzustki z progresją choroby po wcześniejszej terapii opartej na gemcytabinie, stosowanej w stadium nowotworu lokalnie zaawansowanego (12%) oraz w stadium uogólnionym (88%), można zatem stwierdzić, że pacjenci odpowiadający populacji docelowej stanowili zdecydowaną większość populacji badania NAPOLI-1, a ponadto dla głównego punktu końcowego (OS) przeprowadzono analizę w podgrupie z chorych w stadium uogólnionym (populacja docelowa). Łącznie w badaniu wzięło udział 417 osób (populacja ITT), w tym w grupie nal-IRI – 151 chorych, w grupie nal-IRI + 5FU/LV – 117, a w grupie 5FU/LV – 149 pacjentów. Część pacjentów została zrandomizowana przed wdrożeniem Protokołu P2 (tj. wg P1) i było to odpowiednio w grupie nal-IRI – 33 i 5FU/LV – 30 pacjentów (grupa ta została uwzględniona wyłącznie w ocenie bezpieczeństwa). Z uwagi na zakres niniejszej analizy w ocenie nie uwzględniono ramienia nal-IRI w monoterapii. Mediana wieku w grupie nal-IRI + 5FU/LV wynosiła 63, a w grupie 5FU/LV 62 lata. Większość pacjentów (97%) uczestniczących w badaniu cechowała się dobrym stanem sprawności, tj. $\geq 70\%$ wg. skali Karnofsky'ego (100-90: 53%; 80-70: 45%), co odpowiada stanowi sprawności wg ECOG: 0-2. U większości chorych przerzuty miały miejsce do wątroby (67%) lub obejmowały inną część trzustki (62%). Założenia analizy PP spełniło łącznie 137 pacjentów, 66 spośród 117 zrandomizowanych do grupy nal-IRI + 5FU/LV oraz 71 spośród 119 zrandomizowanych do 5FU/LV. Charakterystyka pacjentów dla analiz PP oraz non-PP nie odbiegała znacząco od charakterystyki ogólnej badania, a rozkład poszczególnych cech pomiędzy ramionami był generalnie równomierny (Tabela 4).

W grupie badanej pacjenci otrzymywali dożylnie kolejno nal-IRI w dawce 80 mg/m² (przez 90 min.), LV: 400 mg/m² (przez 30 min.), a następnie 5FU: 2400 mg/m² (przez 46 h). Schemat powtarzano co 2 tyg. Pacjenci w grupie kontrolnej otrzymywali dożylnie LV: 200 mg/m² (przez 30 min.), a następnie 5FU: 2000 mg/m² (przez 24 h). Schemat powtarzano co tydzień przez pierwsze 4 tyg. w 6-tygodniowym cyklu. Wszyscy pacjenci otrzymali profilaktyczną terapię przeciwwymiotną zgodną ze standardami poszczególnych ośrodków. W przypadku ostrego zespołu cholinergicznego dopuszczalna była terapia atropiną. Leczenie kontynuowano do czasu wystąpienia progresji lub nieakceptowalnej toksyczności. Obserwację pacjentów prowadzono do czasu zgonu lub zakończenia badania.

Szczegółowe dane dotyczące charakterystyki badania oraz pacjentów przedstawiono w Aneksie (Rozdz. C.1).

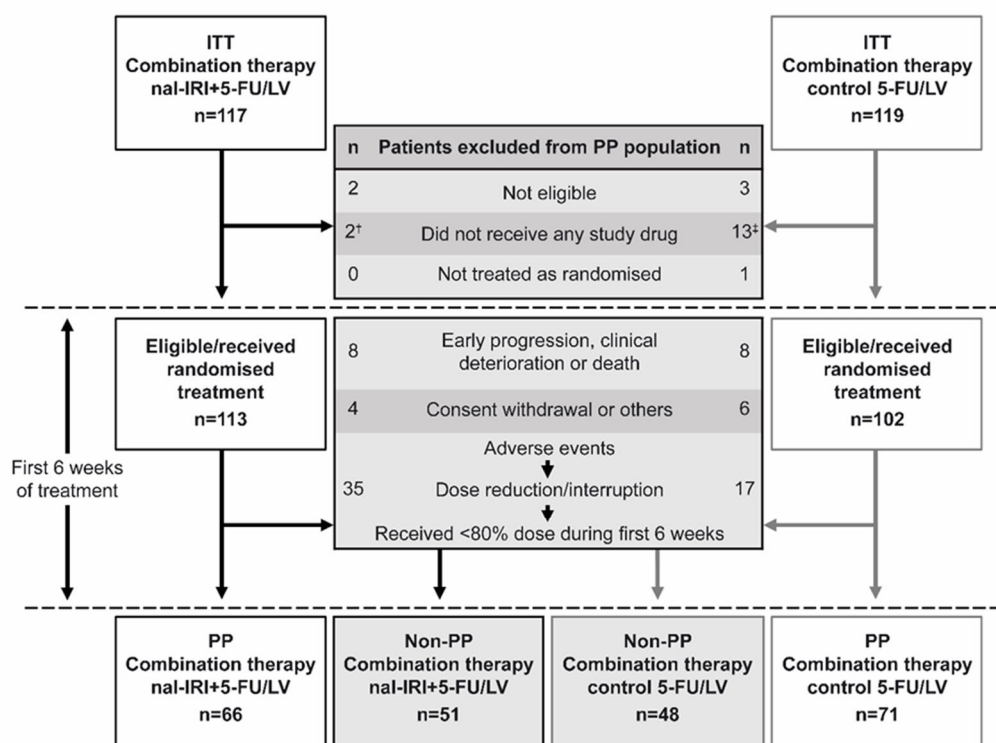
Tabela 3.
Podsumowanie oceny ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane (RoB2) w badaniu NAPOLI-1

Domena	Obszar	NAPOLI-1
1	Ryzyko wynikające z błędu randomizacji	Niskie
2	Ryzyko błędu wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji	Pewne zastrzeżenia
3	Brakujące dane o wynikach	Niskie
4	Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego	Niskie
5	Ryzyko błędu przy selekcji raportowanego wyniku	Niskie
Ogólne ryzyko		Pewne zastrzeżenia

Tabela 4.
Porównanie charakterystyk pacjentów populacji ITT, PP i non-PP w badaniu NAPOLI-1

Populacja	N	Mediana wieku [lata]	mPC (%)	Linia leczenia w mPC (%)	Mediana okresu leczenia	Stan ogólny i jakość życia (%)		Przerzuty do wątroby (%)	Kolejna terapia (%)
						ECOG	KPS		
nal-IRI + 5FU/LV									
ITT	117	63	100	1 (13), 2 (53), ≥3 (34)	bd	100-90 (59), 80-70 (38), 60-50 (3)	64	31	
PP	66	63	100	1 (14), 2 (53), ≥3 (33)	8,7 tyg.	100-90 (62), 80-70 (38)	64	39	
non-PP	51	64	100	1 (12), 2 (53), ≥3 (35)	bd	100-90 (49), 80-70 (51)	65	20	
5FU/LV									
ITT	119	62	100	1 (13), 2 (56), ≥3 (31)	bd	100-90 (48), 80-70 (52), 60-50 (0)	70	38	
PP	71	62	100	1 (13), 2 (59), ≥3 (28)	6,0 tyg.	100-90 (61), 80-70 (39)	75	49	
non-PP	48	62	100	1 (13), 2 (52), ≥3 (35)	bd	100-90 (50), 80-70 (50)	65	21	

Rysunek 2.
Schemat wyjaśniający rodzaje populacji w badaniu NAPOLI-1



5.1.2. FOLFOX

W wyniku systematycznego przeszukania baz informacji medycznej zidentyfikowano 2 badania randomizowane (5 publikacji) spełniające kryteria włączenia do analizy klinicznej, w których oceniano schemat FOLFOX: wg protokołu dawkowania OFF (CONKO-003) oraz wg protokołu mFOLFOX6 (PANCREOX). Grupę kontrolną w obu pracach, podobnie jak w badaniu NAPOLI-1, stanowili chorzy otrzymujący leczenie wg schematu 5FU/LV.

Prace CONKO-003 oraz PANCREOX zaprojektowano, jako randomizowane (typ IIA wg AOTMiT), wielośrodkowe, dwuramiennie próby kliniczne w układzie grup równoległych. W obu badaniach przeprowadzono randomizację ze stratyfikacją, przy czym opis zastosowanej metody zamieszczono jedynie w badaniu CONKO-003, w którym wykorzystano do tego celu metodę komputerową. W żadnej z prac nie zastosowano zaślepienia w zakresie przyjmowanej interwencji w odniesieniu do pacjentów, jak i personelu. Nie podano informacji nt. zaślepienia osób oceniających wyniki.

W badaniach oceniano przeżycie całkowite, przeżycie wolne od progresji, odpowiedź na leczenie, jakość życia oraz bezpieczeństwo wg klasyfikacji CTCAE. Selektywne raportowanie wyników stwierdzono w przypadku badania CONKO-003, w którym nie raportowano danych odnośnie jakości życia, wyszczególnionej jako punkt końcowy w protokole badania. Badanie PANCREOX zakończono przed rekrutacją docelowej liczby pacjentów z powodu spowolnionego tempa rekrutacji w II części

badania. Wyniki odnośnie skuteczności leczenia analizowano zgodnie z ITT (PANCREOX) lub mITT (CONKO-003) uwzględniającej tylko pacjentów otrzymujących leczenie. Ocenę bezpieczeństwa w obu pracach przeprowadzono zgodnie z mITT, do której kwalifikowano pacjentów otrzymujących leczenie. W obu badaniach testowano hipotezę wyższej skuteczności (*superiority*) schematu FOLFOX względem 5FU/LV. Sponsorem badania PANCREOX była firma Sanofi Canada, a badania CONKO-003 - *Charité-Forschungsförderung, Arbeitsgemeinschaft, internistischer Onkologie – AIO, Deutsche Krebsgesellschaft, Sanofi-Aventis, Amgen, Medac*.

Podsumowanie dotyczące ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane znajduje się poniżej (Tabela 5), natomiast szczegółową ocenę wraz z uzasadnieniem przedstawiono w Aneksie (Rozdz. C.3).

Populację w obu badaniach stanowili pacjenci z zaawansowanym gruczolakorakiem trzustki, jednakże w przeciwieństwie do badania NAPOLI-1 oprócz pacjentów z uogólnionym gruczolakorakiem trzustki we wspomnianych pracach kwalifikowano również pacjentów z miejscowo zaawansowaną postacią choroby. Stanowili oni odpowiednio 6% w badaniu PANCREOX oraz 12% w badaniu CONKO-003. Tylko w publikacji z badania CONKO-003 przedstawiono wyniki w warstwach w zależności od stadium zaawansowania choroby. Łącznie liczba pacjentów w obu badaniach była mniejsza niż w badaniu NAPOLI-1 i wynosiła w badaniu CONKO-003 – 168 pacjentów, a w badaniu PANCREOX – 108 chorych. Mediana wieku chorych w obu badaniach była podobna oraz porównywalna z wiekiem pacjentów z badania NAPOLI-1 i wynosiła od 61 do 67 lat w zależności od poszczególnych grup badania. W przeciwieństwie do badania NAPOLI-1, w którym uczestniczyli pacjenci z progresją choroby po terapii opartej na GEM niezależnie od liczby linii wcześniejszego leczenia przeciwnowotworowego, w badaniach PANCREOX i CONKO-003 brali udział pacjenci, którzy otrzymali uprzednio tylko jedną linię leczenia. Była to terapia oparta na GEM. Podobnie jak w badaniu NAPOLI-1 stan sprawności większości pacjentów był dobry, tj. wynosił 0-2 wg skali ECOG (*Eastern Cooperative Performance Status*) w obu zakwalifikowanych badaniach, aczkolwiek w badaniu PANCREOX tylko nieliczna (8%) grupa chorych cechowała się stanem sprawności ECOG – 2, podczas gdy w badaniu NAPOLI-1 grupa ta była liczniejsza i obejmowała 38% chorych (status wg skali Karnovskiego równy 70). Z kolei w badaniu CONKO-003 rozkład procentowy pacjentów w poszczególnych stanach sprawności można uznać za zbliżony z badaniem NAPOLI-1 (Tabela 6). Tylko w badaniu PANCREOX podano informacje dotyczące obecności przerzutów do wątroby, które stwierdzono u ok. 63% pacjentów.

W obu badaniach schemat FOLFOX (oksalipłatylna, leukoworyna, fluorouracyl) podawano drogą dożylną wg następujących protokołów dawkowania: mFOLFOX6 (PANCREOX) lub OFF (CONKO-003) różniących się dawką oraz kolejnością podawania poszczególnych leków. Leczenie stosowane w grupie kontrolnej w badaniu CONKO-003 było takie samo jak w badaniu NAPOLI-1, z kolei w przypadku badania PANCREOX stosowano odmienny protokół dawkowania poszczególnych leków wchodzących w skład schematu 5FU/LV (Tabela 7). W obu badaniach leczenie prowadzono do czasu wystąpienia progresji lub nieakceptowalnej toksyczności. W badaniu CONKO-003 podobnie jak w badaniu NAPOLI-1 dopuszczano stosowanie najlepszego leczenia wspomagającego obejmującego m.in. leczenie bólu

czy leczenie przeciwnowotworowe. W badaniu PANCREOX nie podano informacji nt. stosowanych kointerwencji.

Informacje na temat kolejnej linii leczenia przeciwnowotworowego (po zaprzestaniu leczenia objętego protokołem badania) zaprezentowano w obu pracach. W badaniu CONKO-003 otrzymał ją nieznacznie wyższy odsetek pacjentów w grupie badanej niż kontrolnej (29% vs 21%, p = NS), natomiast w pracy PANCREOX w grupie badanej odsetek pacjentów otrzymujących kolejną linię leczenia był ponad 3 razy mniejszy niż w grupie kontrolnej (7% vs 23%, p = 0,015).

Szczegółowe dane dotyczące charakterystyki badania oraz pacjentów przedstawiono w Aneksie (Rozdz. C.1).

Tabela 5.
Podsumowanie oceny ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane (RoB2) w badaniach dla schematu FOLFOX

Domena	Obszar	PANCREOX	CONKO-003
1	Ryzyko wynikające z błędu randomizacji	Pewne zastrzeżenia	Pewne zastrzeżenia
2	Ryzyko błędu wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji	Niskie	Niskie
3	Brakujące dane o wynikach	Niskie	Niskie
4	Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego	Wysokie	Niskie
5	Ryzyko błędu przy selekcji raportowanego wyniku	Pewne zastrzeżenia	Niskie
Ogólne ryzyko		Wysokie	Pewne zastrzeżenia

5.1.3. Ocena homogeniczności

W toku przeprowadzonego przeszukania systematycznego do analizy klinicznej zakwalifikowano łącznie 3 badania, spośród których jedno w sposób bezpośredni porównywało ocenianą interwencję z wybranym komparatorem, tj. 5FU/LV. W pozostałych 2 badaniach oceniano schemat FOLFOX również względem schematu 5FU/LV, co technicznie daje możliwość przeprowadzenia porównania pośredniego poprzez wspólną grupę referencyjną (tj. 5FU/LV).

Szczegółowa analiza charakterystyki ww. badań (Rozdz. 5.1.1, Rozdz. 5.1.2) wskazuje jednak, że różnią się one pomiędzy sobą zarówno pod względem parametrów populacji, jak i dawkowania schematów terapeutycznych (Tabela 6, Tabela 7). Przeprowadzona dodatkowo analiza efektów terapeutycznych uzyskanych w grupie referencyjnej wskazała na znaczne różnice w poszczególnych pracach w odniesieniu do głównego punktu końcowego, jakim jest przeżycie całkowite (OS), w szczególności w badaniach dedykowanych schematowi FOLFOX. W badaniu NAPOLI-1 mediana przeżycia całkowitego w grupie referencyjnej (5FU/LV) wynosiła 4,2 mies., podczas gdy w badaniu CONKO-003 – 3,3 mies. a w badaniu PANCREOX – 9,9 mies. **Ponadto wyniki badania PANCREOX i CONKO-003 dawały sprzeczne rezultaty odnośnie kierunku wnioskowania w zakresie przeżycia całkowitego – w pierwszej pracy wykazano istotną statystycznie przewagę schematu 5FU/LV nad FOLFOX, zaś w drugiej wniosek był przeciwny.** Na podstawie danych zawartych w publikacjach nie

udało się ustalić jednoznacznej przyczyny tak istotnego stopnia heterogeniczności pomiędzy pracą PANCREOX a CONKO-003, przy czym mogły mieć na nią wpływ takie aspekty jak przedwcześnie zakończona rekrutacja w badaniu PANCREOX – bez osiągnięcia docelowej liczby pacjentów, odmienne dawkowanie substancji terapeutycznych w badaniach czy też istotne statystycznie różnice w zakresie odsetka pacjentów stosujących kolejną linię leczenia.

Z uwagi na sprzeczność uzyskanych wyników w grupie referencyjnej w badaniach dla FOLFOX oraz heterogeniczność ww. badań w stosunku do badania NAPOLI-1 uznano, że przeprowadzenie wiarygodnego porównania pośredniego przez wspólne ramię referencyjne jest niemożliwe. Powyższe stanowisko wspiera argumentacja przedstawiona w rekomendacji NICE oraz PBAC w sprawie finansowania preparatu Onivyde® oraz dostępne opracowania wtórne, w ramach których odstępowano od przeprowadzenia porównania pośredniego pomiędzy nal-IRI + 5FU/LV a FOLFOX, ze względu na niepewność oszacowań i niską wiarygodność porównania [82, 89–91]. Wobec powyższego w głównej części niniejszej analizy klinicznej zaprezentowano wyłącznie wyniki porównania bezpośredniego dla nal-IRI + 5FU/LV vs 5FU/LV, natomiast wyniki skuteczności i bezpieczeństwa dla schematów FOLFOX przedstawiono poglądowo w formie tabelarycznej w Aneksie (Rodz. D.2).

Tabela 6.
Charakterystyka badań randomizowanych

Badanie	Schemat leczenia	N	Mediana wieku [lata]	mPC (%)	Linia leczenia w mPC (%)	Mediana okresu leczenia	Stan ogólny i jakość życia (%)		Przerzuty do wątroby (%)	Kolejna terapia (%)	Ryzyko wyjściowe w grupie referencyjnej	
							ECOG	KPS			OS ^a	PFS ^a
NAPOLI-1	nal-IRI + 5FU/LV	117	63	100	1 (13), 2 (53), ≥3 (34)	8,7 tyg.	bd	100-90 (59), 80-70 (38), 60-50 (3)	64	31	ND	ND
	5FU/LV	119	62	100	1 (13), 2 (56), ≥3 (31)	6,0 tyg.	bd	100-90 (48), 80-70 (52), 60-50 (0)	70	38	4,2 [bd]	1,5 [bd]
PANCREOX	mFOLFOX6	54	65	93	2 (93)	3 mies. ^b	0 (13), 1 (76), 2 (11)	bd	57	7	ND	ND
	5FU/LV	54	67	94	2 (94)	3 mies. ^b	0 (19), 1 (76), 2 (6)	bd	69	23	9,9 [bd]	2,9 [bd]
CONKO-003	OFF	77 ^c	62	88	2 (88)	250 cykli (0-25) ^d	bd	100-90 (54), 80-70 (46)	bd	29	ND	ND
	5FU/LV	91 ^c	61	88	2 (88)	195 cykli (0-25) ^d	bd	100-90 (48), 80-70 (52)	bd	21	3,3 [2,7; 4,0]	2,0 [1,6; 2,3]

Kolorem wyróżniono dane dla grupy referencyjnej.

a) Mediana (mies.) [95% CI]

b) Wartość średnia

c) Brak charakterystyki dla części pacjentów

d) Wartość łączna dla poszczególnych grup (zakres)

Tabela 7.
Dawkowanie leków w badaniach randomizowanych

Dawkowanie	NAPOLI-1	PANCREOX	CONKO-003
W grupie badanej	nal-IRI: 80 mg/m ² iv przez 90 min. w dniu 1., LV: 400 mg/m ² iv przez 30 min. w dniu 1., 5FU: 2400 mg/m ² iv przez 46 h od dnia 1. Pacjenci homozygotyczni wobec allelu UGT1A1*28 otrzymali zredukowaną dawkę początkową nal-IRI – 60 mg/m ² , która w przypadku braku wystąpienia toksyczności związanej z leczeniem zwiększana była po 1. cyklu do wartości standardowej. Schemat powtarzany co 2 tyg.	OXA: 85 mg/m ² iv przez 2 h w dniu 1., LV: 400 mg/m ² iv przez 2 h w dniu 1., 5FU: 400 mg/m ² iv w bolusie następnie 2400 mg/m ² iv przez 46 h od dnia 1. Schemat powtarzany co 2 tyg.	LV: 200 mg/m ² iv oraz 5FU: 2000 mg/m ² iv przez 24 h w dniu 1., 8., 15. i 22., OXA: 85 mg/m ² iv w dniu 8. i 22 (bezpośrednio przed 5FU/LV). Schemat powtarzany co 6 tyg.
W grupie kontrolnej	LV: 200 mg/m ² iv przez 30 min. w dniu 1., 5FU: 2000 mg/m ² iv przez 24 h w dniu 1. Schemat powtarzany co tydzień przez pierwsze 4 tyg. w 6-tyg. Cyklu	LV: 400 mg/m ² iv przez 2 h w dniu 1., 5FU: 400 mg/m ² iv w bolusie następnie 2400 mg/m ² iv przez 46 h od dnia 1. Schemat powtarzany co 2 tyg.	LV: 200 mg/m ² iv oraz 5FU: 2000 mg/m ² iv przez 24 h w dniu 1., 8., 15. i 22. Schemat powtarzany co 6 tyg.

5.2. Badania z rzeczywistej praktyki klinicznej (RWD)

W wyniku przeglądu systematycznego zidentyfikowano jednośrodkowe, retrospektywne badanie obserwacyjne (Kieler 2019), ukierunkowane na ocenę terapii nal-IRI + 5FU/LV w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej u pacjentów z miejscowo zaawansowanym i uogólnionym gruczolakorakiem trzustki po niepowodzeniu terapii opartej o gemcytabinę. Dodatkowym celem badania było porównanie skuteczności i bezpieczeństwa nal-IRI + 5FU/LV względem schematów opartych o OXA i fluoropirymidyny (najpewniej FOLFOX) w II linii leczenia w badanej populacji (podtyp badania wg AOTMiT: IIID). Z uwagi na zakres niniejszej analizy, w poniższym opisie uwzględniono wyłącznie podgrupę pacjentów, dla których przedstawiono wyniki porównujące ocenianą interwencję z komparatorem.

W ramach przeprowadzonego porównania uwzględniono 61 pacjentów, spośród których w II linii leczenia terapię nal-IRI + 5FU/LV otrzymało 30 chorych, a schematy oparte o OXA i fluoropirymidynę (FOLFOX) – 31 chorych. Charakterystyka wyjściowa pacjentów w obydwu grupach była porównywalna. Mediana wieku w obydwu grupach wynosiła 66 lat (zakres: 59–73 lat), 90% pacjentów cechowało się dobrym stanem sprawności ogólnej (ECOG = 0–1), większość stanowili chorzy z obecnością przerzutów odległych – jedynie u 2 pacjentów z grupy nal-IRI + 5FU/LV nowotwór znajdował się w stadium miejscowo zaawansowanym. W obydwu grupach przerzuty zlokalizowane były najczęściej w wątrobie (67–71%). W uprzedniej linii leczenia wszyscy pacjenci otrzymali gemcytabinę w monoterapii (3–17%) lub skojarzeniu z nab-paklitaksemem (83–97%), przy czym w badaniu nie podano szczegółowych informacji, w jakim stadium zaawansowania była ona stosowana (Tabela 8).

W badaniu nie podano szczegółów dotyczących sposobu dawkowania nal-IRI+ 5FU/LV oraz OXA w skojarzeniu z fluoropirymidynami. W niniejszej analizie klinicznej założono, że terapia stosowana w grupie komparatora będzie w głównej mierze odpowiadała schematowi FOLFOX jako najczęściej rozpowszechnionemu w praktyce klinicznej oraz z uwagi na fakt, iż w dyskusji badania autorzy odwoływali się wyłącznie do wyników badań, w których stosowano schemat FOLFOX wg różnych protokołów dawkowania np. OFF czy mFOLFOX6 (CONKO-003, PANCREOX) i opisywali je jako OXA w skojarzeniu z fluoropirymidyną. W pracy Kieler 2019 oceniano m.in. przeżycie wolne od progresji (PFS), przeżycie całkowite (OS) oraz odpowiedź na leczenie. Bezpieczeństwo terapii raportowano wg klasyfikacji CTCAE v. 4.0, przy czym nie przedstawiono wyników umożliwiających porównanie interwencji z komparatorem, stąd w niniejszej analizie klinicznej odstąpiono od prezentacji profilu bezpieczeństwa dla samego ramienia nal-IRI + 5FU/LV. W badaniu nie podano szczegółowych informacji nt. okresu leczenia i obserwacji, przy czym autorzy zaznaczyli, że interwały ocen odpowiedzi na leczenie były zbliżone w obydwu grupach. Dane dla obydwu grup zbierano w okresie I 2012 a VIII 2018 r. Wiarygodność badania w skali NOS oceniono na 9/9 pkt.

Szczegółową charakterystykę badania Kieler 2019 zaprezentowano w Aneksie (Rozdz. C.2 i C.4).

Tabela 8.
Charakterystyka wyjściowa pacjentów w badaniu Kieler 2019

Grupa	N	Mediana wieku (zakres) [lata]	mPC (%)	Uprzednia terapia (%)		Liczba linii leczenia w mPC (%)	ECOG (%)	Przerzuty do wątroby (%)
				GEM mono	GEM + nabPTX			
nal-IRI + 5FU/LV	30	66 (59–73)	93	17	83	bd	0-1 (93) / 2 (0) / bd (7)	67
FOLFOX^a	31	66 (59–73)	100	3	97	bd	0-1 (90) / 2 (6) / bd (4)	71

a) W badaniu grupę kontrolną opisywano jako OXA w skojarzeniu z fluoropirymidynami, przy czym z uwagi na szerokie rozpowszechnienie schematu w praktyce klinicznej oraz powoływanie się przez autorów w dyskusji na badania dla schematu FOLFOX wg różnych protokołów dawkowania, w niniejszej analizie klinicznej przyjęto, iż stosowana terapia w grupie kontrolnej najpewniej odpowiadała schematowi FOLFOX.

6. Wyniki analizy klinicznej na podstawie badań randomizowanych (RCT) dla porównania nal-IRI + 5FU/LV vs 5FU/LV

6.1. Analiza główna

6.1.1. Przeżycie całkowite

Wyniki najnowszej analizy cząstkowej wskazują, że stosowanie nal-IRI + 5FU/LV w porównaniu z 5FU/LV przyczyniło się do wydłużenia przeżycia całkowitego pacjentów w populacji ogólnej o 2,0 mies. (Tabela 9, Rysunek 3). Wartość hazardu względnego (HR = 0,75 [0,57; 0,99]) wskazuje, że stosowanie nal-IRI + 5FU/LV zmniejsza ryzyko zgonu pacjentów o 25% w porównaniu do grupy leczonej 5FU/LV. W grupie otrzymującej nal-IRI + 5FU/LV znamienne wyższe było również prawdopodobieństwo przeżycia mierzone odsetkiem pacjentów po 6 i 12 miesiącach terapii (Tabela 10). Wyniki w populacji pacjentów leczonych uprzednio z wykorzystaniem co najmniej jednej opcji terapeutycznej (populacja docelowa) również wskazują na istotną statystycznie przewagę ocenianej interwencji nad 5FU/LV. Wartość hazardu względnego (HR = 0,67 [0,47; 0,94]) wskazuje, że stosowanie nal-IRI + 5FU/LV zmniejsza ryzyko zgonu pacjentów o 33% w porównaniu do grupy leczonej 5FU/LV (Tabela 11).

Tabela 9.
Przeżycie całkowite w badaniu NAPOLI-1

Analiza cząstkowa	nal-IRI + 5FU/LV		5FU/LV		nal-IRI + 5FU/LV vs 5FU/LV	p ^a
	N	Mediana (mies.) [95% CI]	N	Mediana (mies.) [95% CI]	HR [95% CI] ^a	
Analiza I: 14 II 2014, po 313 ¹ zgonach OB/OL: ≤25 mies.	117	6,1 [4,8; 8,9]	119	4,2 [3,3; 5,3]	0,67 [0,49; 0,92]	0,012
Analiza II: bd OB/OL: bd	117	6,1 [4,8; 8,5]	119	4,2 [3,3; 5,3]	0,68 [0,50; 0,93]	0,014
Analiza III: 25 V 2015, po 378 zdarzeniach OL: ≤115 tyg.	117	6,2 [4,8; 8,4]	119	4,2 [3,3; 5,3]	0,75 [bd]	0,0417
Analiza IV: 16 XI 2015, po 382 zdarzeniach OB/OL: bd	117	6,2 [4,8; 8,4]	119	4,2 [3,3; 5,3]	0,75 [0,57; 0,99]	0,039

a) Wartości raportowane przez autorów badania.

¹ Liczba zdarzeń dotyczy całego badania NAPOLI-1, w którym oceniano schemat nal-IRI + 5FU/FA, 5FU/FA oraz nal-IRI, w niniejszej analizie nie uwzględniano danych dla nal-IRI. **Brak jest danych nt. liczby zdarzeń dla poszczególnych grup nal-IRI + 5FU/FA, 5FU/FA, po których przeprowadzono kolejne analizy cząstkowe dla badania NAPOLI-1. UWAGA TA DOTYCZY WSZYSTKICH PREZENTOWANYCH DANYCH.**

Tabela 10.
Prawdopodobieństwo przeżycia całkowitego w 6 i 12 mies. w badaniu NAPOLI-1

OB (mies.)	nal-IRI + 5FU/LV	5FU/LV
	% [95% CI] ^a	% [95% CI] ^a
6	53 [44; 62]	38 [29; 47]
12	26 [18; 35]	16 [10; 24]

a) Wartości estymowane

Tabela 11.
Przeżycie całkowite w poszczególnych podgrupach w badaniu NAPOLI-1

Podgrupa	nal-IRI + 5FU/LV	5FU/LV	nal-IRI + 5FU/LV vs 5FU/LV	p ^b	
	n/N (%)	n/N (%)	HR [95% CI] ^a		
Liczba wcześniejszych linii terapii w mPC	0	10/15	1/15	0,68 [0,28; 1,64]	0,996
	1	40/62	47/67	0,66 [0,43; 1,00]	
	≥2	25/40	23/37	0,68 [0,38; 1,20]	
	≥1	65/102	70/104	0,67 [0,47; 0,94]^c	

OKRES OBSERWACJI: Data odcięcia 14 II 2014, po 313 zgonach; OB/OL: ≤25 mies.; kolorem wyróżniono wynik dla populacji docelowej.

a) Wartość raportowana przez autorów badania.

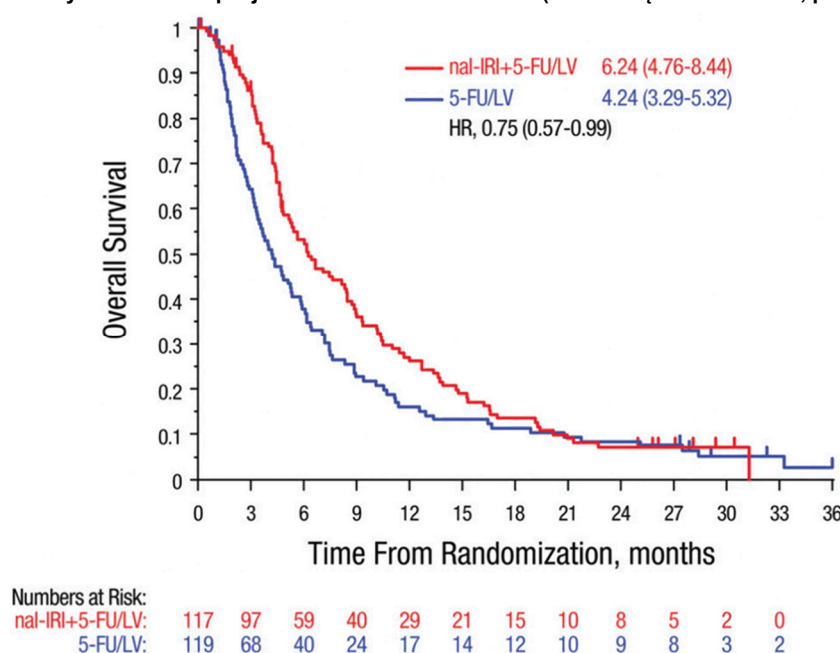
b) Wartość p dla porównania pomiędzy podgrupami (test interakcji).

c) Obliczenia własne.

d) Dla porównania pomiędzy podgrupami 0 i ≥1 (test interakcji).

Rysunek 3.

Przeżycie całkowite pacjentów w badaniu NAPOLI-1 (data odcięcia: 16 XI 2015, po 382 zdarzeniach)



6.1.2. Przeżycie wolne od progresji

Wyniki najnowszej analizy cząstkowej wskazują, że stosowanie nal-IRI + 5FU/LV w porównaniu z 5FU/LV przyczyniło się do wydłużenia przeżycia wolnego od progresji u pacjentów w populacji ogólnej o 1,6 mies. (Tabela 12, Rysunek 4). Wartość hazardu względnego (HR = 0,57 [0,43; 0,76]) wskazuje, że stosowanie nal-IRI + 5FU/LV zmniejsza ryzyko progresji lub zgonu o 43% w porównaniu do grupy

leczonej 5FU/LV. W grupie naI-IRI + 5FU/LV wyższe było również prawdopodobieństwo przeżycia pacjentów po 3 miesiącach terapii 5FU/LV (Tabela 13). Wyniki w populacji pacjentów leczonych uprzednio z wykorzystaniem co najmniej jednej opcji terapeutycznej (populacja docelowa) były niedostępne, natomiast autorzy raportowali dane dla pacjentów otrzymujących wcześniej co najmniej dwie linie leczenia, tym niemniej w grupie tej nie stwierdzono istotnej statystycznie różnicy pomiędzy ocenianymi interwencjami (Tabela 14).

Tabela 12.
Przeżycie wolne od progresji w badaniu NAPOLI-1

Analiza cząstkowa	naI-IRI + 5FU/LV		5FU/LV		naI-IRI + 5FU/LV vs 5FU/LV	p ^a
	N	Mediana (mies.) [95% CI]	N	Mediana (mies.) [95% CI]	HR [95% CI] ^a	
Analiza I: 14 II 2014, po 313 zgonach OB/OL: ≤25 mies.	117	3,1 [2,7; 4,2]	119	1,5 [1,4; 1,8]	0,56 [0,41; 0,75]	0,0001
Analiza III: 25 V 2015, po 378 zdarzeniach OB/OL: bd	117	3,1 [2,7; 4,2]	119	1,5 [1,4; 1,8]	0,56 [bd]	<0,0001
Analiza IV: 16 XI 2015, po 382 zdarzeniach OB/OL: bd	117	3,1 [2,7; 4,2]	119	1,5 [1,4; 1,8]	0,57 [0,43; 0,76]	<0,001

a) Wartości raportowane przez autorów badania.

Tabela 13.
Prawdopodobieństwo przeżycia wolnego od progresji w 3 mies. w badaniu NAPOLI-1

OB [mies.]	naI-IRI + 5FU/LV	5FU/LV
	% [95% CI] ^a	% [95% CI] ^a
3	57 [47; 66]	26 [18; 35]

a) Wartości estymowane

Tabela 14.
Przeżycie wolne od progresji w podgrupach w badaniu NAPOLI-1

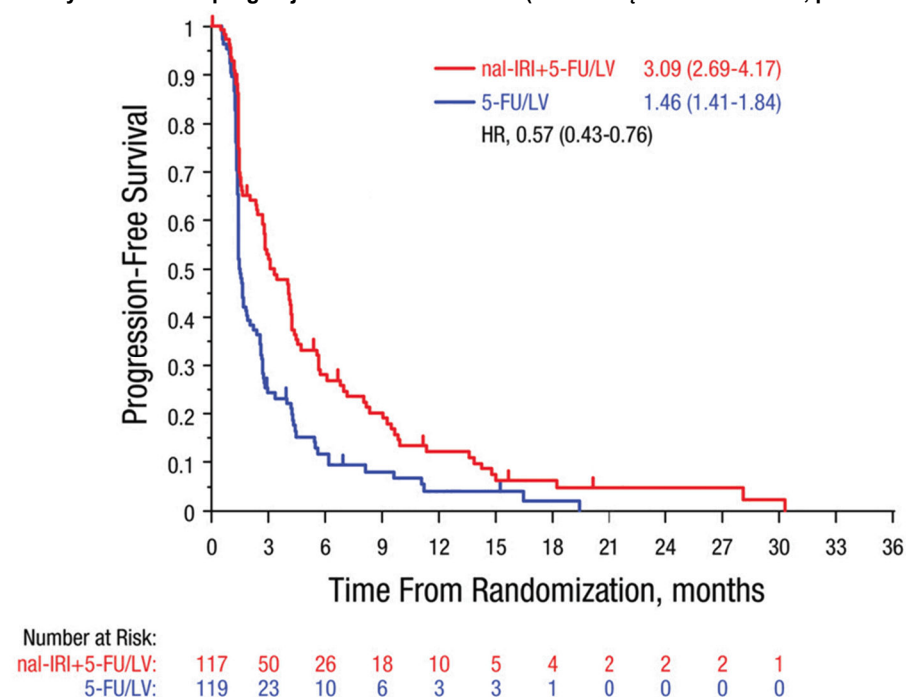
Podgrupa	Analiza cząstkowa	naI-IRI + 5FU/LV		5FU/LV		naI-IRI + 5FU/LV vs 5FU/LV	p ^a	p ^b
		N	Mediana (mies.) [95% CI]	N	Mediana (mies.) [95% CI]	HR [95% CI] ^a		
Liczba wcześniejszych linii terapii w mPC	0-1	77	2,89 [2,40; 4,34]	82	1,46 [1,38; 1,87]	0,51 [0,35; 0,73]	<0,001	0,476
	≥2	40	4,01 [1,41; 4,53]	37	1,56 [1,35; 2,66]	0,65 [0,37; 1,14]	0,13	

a) Wartości raportowane przez autorów badania.

b) Wartość p dla porównania pomiędzy podgrupami (test interakcji).

c) Data odcięcia dla analizy post-hoc.

Rysunek 4.
Przeżycie wolne od progresji w badaniu NAPOLI-1 (data odcięcia: 16 XI 2015 r., po 382 zdarzeniach)



6.1.3. Odpowiedź na leczenie

Wyniki najnowszych analiz cząstkowych wskazują, że odsetek pacjentów z ogólną odpowiedzią na leczenie (ORR) w grupie stosującej nal-IRI + 5FU/LV był 17-krotnie wyższy niż w grupie 5FU/LV (17% vs 1%), a wszystkie uzyskane odpowiedzi miały charakter częściowej odpowiedzi na leczenie (PR) (Tabela 15). Ponadto wykazano, że w grupie leczonej nal-IRI + 5FU/LV istotnie statystycznie niższe było ryzyko progresji choroby (PD) niż w grupie leczonej według schematu 5FU/LV (Tabela 15). Nie stwierdzono różnic pomiędzy grupami w zakresie stabilizacji choroby (SD). Obserwowano znamienne statystycznie przewagę nal-IRI + 5FU/LV nad grupą kontrolną w zakresie współczynnika kontroli choroby (DCR), definiowanego jako odsetek z liczby pacjentów z całkowitą lub częściową odpowiedzią (CR + PR) oraz chorobą stabilną (+SD), oraz pacjentów z odpowiedzią typu opisaną jako non-CR/non-PD (+nCR/nPD) (Tabela 15).

Wyniki w populacji pacjentów leczonych uprzednio z zastosowaniem co najmniej jednej opcji terapeutycznej (populacja docelowa) były niedostępne. Jednakże autorzy raportowali dane dla pacjentów otrzymujących wcześniej co najmniej dwie linie leczenia. W grupie tej nie stwierdzono istotnej statystycznie różnicy pomiędzy ocenianymi interwencjami w zakresie poszczególnych typów odpowiedzi na leczenie. Wyjątkiem jest odpowiedź opisywana jako korzyść kliniczna (CBR – *clinical benefit response*), którą istotnie statystycznie częściej raportowali pacjenci z grupy stosującej nal-IRI + 5FU/LV niż z grupy 5FU/LV (Tabela 15, Tabela 16).

Tabela 15.
Odpowiedź na leczenie w badaniu NAPOLI-1

Punkt końcowy	nal-IRI + 5FU/LV	5FU/LV	nal-IRI + 5FU/LV vs 5FU/LV		p ^a
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNT [95% CI]	
I: 14 II 2014, po 313 zgonach OB/OL: ≤25 mies.					
ORR	19/117 (16) ^p	1/119 (1)	19,32 [2,63; 142,03]	NNT = 7 [5; 12]	<0,0001
CBR ^c	11/78 (14)	7/60 (12)	1,21 [0,50; 2,93]	0,02 [-0,09; 0,14]	0,80
CR	0/117 (0)	0/119 (0)	nd	nd	nd
PR	9/117 (8)	1/119 (1)	9,15 [1,18; 71,12]	NNT = 15 [9; 58]	0,01
nCR/nPD	3/117 (3)	2/119 (2)	1,53 [0,26; 8,96]	0,01 [-0,03; 0,05]	bd
SD	47/117 (40)	26/119 (22)	1,84 [1,23; 2,76]	NNT = 6 [4; 15]	nd
PD	35/117 (30)	56/119 (47)	0,64 [0,45; 0,89]	NNT = 6 [4; 21]	bd
III: 25 V 2015, po 378 zdarzeniach OL: ≤115 tyg.					
ORR	20/117 (17)	1/119 (1)	20,34 [2,77; 149,12]	NNT = 7 [5; 11]	<0,001
CR	0/117 (0)	0/119 (0)	nd	nd	nd
PR	20/117 (17)	1/119 (1)	20,34 [2,77; 149,12]	NNT = 7 [5; 11]	bd
nCR/nPD	3/117 (3)	2/119 (2)	1,53 [0,26; 8,96]	0,01 [-0,03; 0,05]	bd
SD	39/117 (33)	26/119 (22)	1,53 [1,00; 2,34]	NNT = 9 [5; 598]	bd
PD	34/117 (29)	56/119 (47)	0,62 [0,44; 0,87]	NNT = 6 [4; 18]	bd
IV: 16 XI 2015, po 382 zdarzeniach OB/OL: ≤127 tyg.					
ORR	20/117 (17)	1/119 (1)	20,34 [2,77; 149,12]	NNT = 7 [5; 11]	<0,001
DCR	61/117 (52)	29/119 (24)	2,14 [1,49; 3,07]	NNT = 4 [3; 7]	bd
PR	20/117 (17)	1/119 (1)	20,34 [2,77; 149,12]	NNT = 7 [5; 11]	bd
nCR/nPD	3/117 (3)	2/119 (2)	1,53 [0,26; 8,96]	0,01 [-0,03; 0,05]	bd
SD	38/117 (32)	26/119 (22)	1,49 [0,97; 2,28]	0,11 [-0,01; 0,22]	bd
PD	34/117 (29)	56/119 (47)	0,62 [0,44; 0,87]	NNT = 6 [4; 18]	bd

a) Wyniki raportowane przez autorów badania.

b) W tym 10 pacjentów z niepotwierdzoną odpowiedzią częściową (u 6 pacjentów skan nie potwierdził PR, u 4 nie wykonano obrazowania).

c) (*Clinical benefit response*) – dane dla populacji spełniającej przynajmniej jedno z poniższych kryteriów: nasilenie bólu baseline ≥20/100; zużycie przeciwbólowych opioidów baseline ≥10 mg/dzień ekwiwalentów doustnych morfiny; KPS baseline 70-90 punktów.

Tabela 16.
Ogólna odpowiedź na leczenie w podgrupach w badaniu NAPOLI-1

Podgrupa	Analiza cząstkowa	nal-IRI + 5FU/LV	5FU/LV	nal-IRI + 5FU/LV vs 5FU/LV		p ^a	p ^b
		n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	NNT [95% CI]		
ORR							
Liczba wcześniejszych linii terapii w mPC	0-1	I: II 2014 ^c , OB/OL: bd	14/77 (18)	1/82 (1)	14,91 [2,01; 110,69]	NNT = 6 [4; 13]	0,0002
	≥2		5/40 (13)	0/37 (0)	10,20 [0,58; 178,24]	NNT = 8 [5; 69]	0,0554
CBR							
Liczba wcześniejszych linii terapii w mPC	0-1	I: II 2014 ^c , OB/OL: bd	39/77 (51)	19/82 (23)	2,19 [1,39; 3,43]	NNT = 4 [3; 8]	bd
	≥2		19/40 (48)	8/37 (22)	2,20 [1,10; 4,40]	NNT = 4 [3; 19]	bd

Podgrupa	Analiza cząstkowa	nal-IRI + 5FU/LV	5FU/LV	nal-IRI + 5FU/LV vs 5FU/LV		p ^a	p ^b
		n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	NNT [95% CI]		
PR							
Liczba wcześniejszych linii terapii w mPC	0-1	I: II 2014 ^c , OB/OL: bd	14/77 (18)	1/82 (1)	14,91 [2,01; 110,69]	NNT = 6 [4; 13]	0,0002
	≥2		5/40 (13)	0/37 (0)	10,20 [0,58; 178,24]	NNT = 8 [5; 69]	0,0554
SD							
Liczba wcześniejszych linii terapii w mPC	0-1	I: II 2014 ^c , OB/OL: bd	25/77 (33)	18/82 (22)	1,48 [0,88; 2,49]	0,11 [-0,03; 0,24]	bd
	≥2		14/40 (35)	8/37 (22)	1,62 [0,77; 3,41]	0,13 [-0,06; 0,33]	bd
nCR/nPD							
Liczba wcześniejszych linii terapii w mPC	0-1	I: 14 II 2014, OB/OL: bd	2/77 (3)	1/82 (1)	2,13 [0,20; 23,02]	0,01 [-0,03; 0,06]	bd
	≥2		1/40 (3)	1/37 (3)	0,93 [0,06; 14,26]	-0,002 [-0,07; 0,07]	bd
PD							
Liczba wcześniejszych linii terapii w mPC	0-1	I: II 2014 ^c , OB/OL: bd	24/77 (31)	42/82 (51)	0,61 [0,41; 0,90]	NNT = 5 [3; 20]	bd
	≥2		10/40 (25)	14/37 (38)	0,66 [0,34; 1,30]	-0,13 [-0,33; 0,08]	bd

a) Wartości raportowane przez autorów badania.

b) Wartość p dla porównania pomiędzy podgrupami (test interakcji).

c) Data odcięcia dla analizy post-hoc.

6.1.4. Odpowiedź na leczenie – poziom markera CA 19-9

Wyniki najnowszej analizy cząstkowej wskazują, że odsetek pacjentów z odpowiedzią na leczenie mierzoną poziomem markera CA 19-9 w grupie stosującej nal-IRI + 5FU/LV był istotnie statystycznie wyższy niż w grupie 5FU/LV (29% vs 9%) (Tabela 17).

Wyniki w populacji pacjentów leczonych uprzednio z zastosowaniem co najmniej jednej opcji terapeutycznej (populacja docelowa) były niedostępne. Autorzy raportowali jednak dane dla pacjentów otrzymujących wcześniej co najmniej dwie linie leczenia, tym niemniej w grupie tej nie stwierdzono istotnej statystycznie różnicy pomiędzy ocenianymi interwencjami (Tabela 18). Wartość p oszacowana dla interakcji (p = 0,509) wskazuje na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy wyodrębnionymi podgrupami. Można zatem stwierdzić, iż brak istotnych statystycznie różnic w podgrupie pacjentów otrzymujących wcześniej co najmniej dwie linie leczenia wynikał najpewniej z niewystarczającej mocy statystycznej.

Tabela 17.
Odpowiedź na leczenie mierzona poziomem markera CA 19-9^a w badaniu NAPOLI-1

Analiza cząstkowa	nal-IRI + 5FU/LV	5FU/LV	nal-IRI + 5FU/LV vs 5FU/LV		p ^b
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	NNT [95% CI]	
Analiza Ia: 14 II 2014, po 305 zdarzeniach OB/OL: ≤25 mies.	27/76 (36)	8/69 (12)	3,06 [1,49; 6,29]	5 [3; 10]	0,0009

Analiza cząstkowa	nal-IRI + 5FU/LV	5FU/LV	nal-IRI + 5FU/LV vs 5FU/LV		p ^b
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	NNT [95% CI]	
Analiza Ib: 14 II 2014, po 313 zgonach OB/OL: ≤25 mies.	28/97 (29)	7/81 (9)	3,34 [1,54; 7,24]	5 [4; 11]	0,0006
Analiza IV: 16 XI 2015, po 382 zdarzeniach OB/OL: bd	27/95 (28)	8/82 (10)	2,91 [1,40; 6,05]	6 [4; 14]	Bd

a) Odpowiedź CA 19-9 definiowana jako ≥50% spadek poziomu CA 19-9 względem nieprawidłowego baseline(>30 U/ml).
b) Raportowane przez autorów badania.

Tabela 18.
Odpowiedź na leczenie mierzona poziomem markera CA 19-9 w podgrupach w badaniu NAPOLI-1

Podgrupa	Analiza cząstkowa	nal-IRI + 5FU/LV	5FU/LV	nal-IRI + 5FU/LV vs 5FU/LV		p ^a	p ^b
		n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	NNT [95% CI]		
Liczba wcześniejszych linii terapii w mPC	0-1	21/68 (31)	6/56 (11)	2,88 [1,25; 6,65]	5 [3; 16]	<0,01	0,509
	≥2	7/29 (24)	1/25 (4)	6,03 [0,80; 45,76]	5 [3; 37]		

a) Wartości raportowane przez autorów badania.
b) Wartość p dla porównania pomiędzy podgrupami (test interakcji).
c) Data odcięcia dla analizy post-hoc.

6.1.5. Jakość życia

Jakość życia w badaniu NAPOLI-1 mierzono za pomocą kwestionariusza EORTC-QLQ-C30. Wyniki najnowszej analizy cząstkowej wskazują, że stosowanie nal-IRI + 5FU/LV w porównaniu do 5FU/LV nie wpływa na pogorszenie jakości życia. Istotną statystycznie przewagę nal-IRI + 5FU/LV nad 5FU/LV obserwowano w zakresie wybranych domen takich jak ból i bezsenność, z kolei przewagę 5FU/LV nad nal-IRI + 5FU/LV obserwowano w zakresie domen takich jak: duszność, biegunka i problemy finansowe (Tabela 19). Ponadto w ciągu pierwszych 6 tyg. trwania badania wykazano przewagę stosowania nal-IRI + 5FU/LV nad 5FU/LV w domenach takich jak; ból, bezsenność, pełnienie ról społecznych, ogólna ocena stanu zdrowia oraz w globalnym wyniku jakości życia związanej ze zdrowiem (HRQoL) (Tabela 20).

Ograniczeniem powszechnie stosowanych metod (sformalizowanych kwestionariuszy) oceny jakości życia jest brak uwzględnienia długości przeżycia (lub też długości przeżycia bez objawów choroby w przypadku pacjentów leczonych paliatywnie, u których uzyskanie całkowitej remisji nie jest częste) oraz czasu trwania toksyczności. Z tego względu w badaniu NAPOLI-1 wykonano ocenę jakości życia skorygowaną o jakość czasu bez objawów choroby lub toksyczności leczenia metodą Q-TWIST. W analizie Q-TWIST czas przeżycia jest podzielony na 3 klinicznie istotne okresy, którym przypisane są odpowiednie wagi (*utilities*): 1) okres TOX, w którym pacjenci doświadczają toksyczności związanej z leczeniem – AE stopnia ≥3; 2) okres TWIST, w którym pacjenci nie doświadczają AE stopnia ≥3 oraz nie dochodzi u nich do progresji choroby – inaczej jest to czas przed progresją bez AE stopnia ≥3; 3) okres REL, w którym pacjenci doświadczają progresji choroby. Analiza poszczególnych okresów wskazuje na istotnie dłuższy średni czas trwania okresów TOX i TWIST u pacjentów z grupy nal-IRI + 5FU/LV niż grupy 5FU/LV oraz brak różnic pomiędzy grupami w czasie trwania okresu REL

(Tabela 21). Różnica średniej Q-TWIST dla przeżycia skorygowanego jego jakością w ciągu 6–15 mies. okresu obserwacji pomiędzy grupami wskazuje na istotną statystycznie korzyść stosowania nal-IRI + 5FU/LV względem 5FU/LV (różnica średniej Q-TWIST: 0,7–1,2 mies.) (Rysunek 5, Tabela 22). Podobną zależność wykazano niemal we wszystkich analizowanych podgrupach (różnica Q-TWIST na korzyść nal-IRI + 5FU/LV: 0,8–1,7 mies.) (Rysunek 6).

Tabela 19.
Jakość życia mierzona kwestionariuszem EORTC-QLQ-C30 w badaniu NAPOLI-1

Domena		nal-IRI + 5FU/LV	5FU/LV	nal-IRI + 5FU/LV vs 5FU/LV		p ^a
		n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNT(H) [95% CI]	
Ogólna ocena stanu zdrowia	Poprawa	12/71 (17)	7/57 (12)	1,38 [0,58; 3,27]	0,05 [-0,08; 0,17]	0,8445
	Stabilizacja	27/71 (38)	25/57 (44)	0,87 [0,57; 1,32]	-0,06 [-0,23; 0,11]	
	Pogorszenie	32/71 (45)	25/57 (44)	1,03 [0,70; 1,52]	0,01 [-0,16; 0,19]	
Funkcjonowanie fizyczne	Poprawa	7/71 (10)	6/57 (11)	0,94 [0,33; 2,63]	-0,01 [-0,11; 0,10]	0,9435
	Stabilizacja	29/71 (41)	23/57 (40)	1,01 [0,66; 1,54]	0,00 [-0,17; 0,18]	
	Pogorszenie	35/71 (49)	28/57 (49)	1,00 [0,70; 1,43]	0,00 [-0,17; 0,18]	
Pełnienie ról społecznych	Poprawa	11/71 (15)	6/57 (11)	1,47 [0,58; 3,74]	0,05 [-0,07; 0,17]	0,7674
	Stabilizacja	23/71 (32)	21/57 (37)	0,88 [0,55; 1,42]	-0,04 [-0,21; 0,12]	
	Pogorszenie	37/71 (52)	30/57 (53)	0,99 [0,71; 1,38]	-0,01 [-0,18; 0,17]	
Funkcjonowanie emocjonalne	Poprawa	14/71 (20)	5/57 (9)	2,25 [0,86; 5,87]	0,11 [-0,01; 0,23]	0,6712
	Stabilizacja	33/71 (46)	33/57 (58)	0,80 [0,58; 1,12]	-0,11 [-0,29; 0,06]	
	Pogorszenie	24/71 (34)	19/57 (33)	1,01 [0,62; 1,66]	0,00 [-0,16; 0,17]	
Pamięć i koncentracja	Poprawa	8/71 (11)	4/57 (7)	1,61 [0,51; 5,06]	0,04 [-0,06; 0,14]	0,6712
	Stabilizacja	34/71 (48)	25/57 (44)	1,09 [0,75; 1,60]	0,04 [-0,13; 0,21]	
	Pogorszenie	29/71 (41)	28/57 (49)	0,83 [0,57; 1,22]	-0,08 [-0,26; 0,09]	
Funkcjonowanie społeczne	Poprawa	9/71 (13)	6/57 (11)	1,20 [0,46; 3,18]	0,02 [-0,09; 0,13]	0,6712
	Stabilizacja	24/71 (34)	27/57 (47)	0,71 [0,47; 1,09]	-0,14 [-0,31; 0,03]	
	Pogorszenie	38/71 (54)	24/57 (42)	1,27 [0,87; 1,85]	0,11 [-0,06; 0,29]	
Zmęczenie	Poprawa	10/71 (14)	7/57 (12)	1,15 [0,47; 2,82]	0,02 [-0,10; 0,14]	0,6712
	Stabilizacja	14/71 (20)	19/57 (33)	0,59 [0,33; 1,07]	-0,14 [-0,29; 0,02]	
	Pogorszenie	47/71 (66)	31/57 (54)	1,22 [0,91; 1,63]	0,12 [-0,05; 0,29]	
Nudności i wymioty	Poprawa	9/71 (13)	2/57 (4)	3,61 [0,81; 16,06]	NNT = 11 [6; 1372]	0,7674
	Stabilizacja	23/71 (32)	26/57 (46)	0,71 [0,46; 1,10]	-0,13 [-0,30; 0,04]	
	Pogorszenie	39/71 (55)	29/57 (51)	1,08 [0,78; 1,50]	0,04 [-0,13; 0,21]	
Ból	Poprawa	19/71 (27)	6/57 (11)	2,54 [1,09; 5,94]	NNT = 7 [4; 32]	0,6712
	Stabilizacja	24/71 (34)	23/57 (40)	0,84 [0,53; 1,32]	-0,07 [-0,23; 0,10]	
	Pogorszenie	28/71 (39)	28/57 (49)	0,80 [0,54; 1,19]	-0,10 [-0,27; 0,08]	
Duszność	Poprawa	5/71 (7)	3/57 (5)	1,34 [0,33; 5,36]	0,02 [-0,07; 0,10]	0,6712
	Stabilizacja	36/71 (51)	39/57 (68)	0,74 [0,55; 0,99]	NNH = 5 [2; 104]	
	Pogorszenie	30/71 (42)	14/57 (25)	1,72 [1,01; 2,92]	NNH = 5 [2; 60]	
Bezsenna	Poprawa	13/71 (18)	3/57 (5)	3,48 [1,04; 11,62]	NNT = 8 [5; 43]	0,6712
	Stabilizacja	24/71 (34)	28/57 (49)	0,69 [0,45; 1,05]	-0,15 [-0,32; 0,02]	
	Pogorszenie	34/71 (48)	26/57 (46)	1,05 [0,72; 1,52]	0,02 [-0,15; 0,20]	
Utrata apetytu	Poprawa	8/71 (11)	3/57 (5)	2,14 [0,60; 7,70]	0,06 [-0,03; 0,15]	0,6712
	Stabilizacja	32/71 (45)	26/57 (46)	0,99 [0,67; 1,45]	-0,01 [-0,18; 0,17]	

Domena	nal-IRI + 5FU/LV		5FU/LV		nal-IRI + 5FU/LV vs 5FU/LV		p ^a
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NN(T)H [95% CI]			
Zaparcie	Pogorszenie	31/71 (44)	28/57 (49)	0,89 [0,61; 1,29]	-0,05 [-0,23; 0,12]	0,6712	
	Poprawa	9/71 (13)	2/57 (4)	3,61 [0,81; 16,06]	NNT = 11 [6; 1372]		
	Stabilizacja	40/71 (56)	38/57 (67)	0,85 [0,64; 1,11]	-0,10 [-0,27; 0,06]		
	Pogorszenie	22/71 (31)	17/57 (30)	1,04 [0,61; 1,76]	0,01 [-0,15; 0,17]		
Biegunka	Poprawa	4/71 (6)	2/57 (4)	1,61 [0,30; 8,45]	0,02 [-0,05; 0,09]	0,6712	
	Stabilizacja	28/71 (39)	33/57 (58)	0,68 [0,47; 0,98]	NNH = 5 [2; 75]		
	Pogorszenie	39/71 (55)	22/57 (39)	1,42 [0,96; 2,10]	0,16 [-0,01; 0,33]		
Problemy finansowe	Poprawa	6/71 (8)	0/57 (0)	10,47 [0,60; 182,05]	NNT = 12 [7; 71]	bd	
	Stabilizacja	36/71 (51)	42/57 (74)	0,69 [0,52; 0,91]	NNH = 4 [2; 14]		
	Pogorszenie	29/71 (41)	15/57 (26)	1,55 [0,93; 2,60]	0,15 [-0,02; 0,31]		

OKRES OBSERWACJI: Data odcięcia 14 II 2014, po 313 zgonach; OB/OL: ≤25 mies.

a) Wartości raportowane przez autorów badania (wartość p dla wielokrotnych porównań w oparciu o korektę Benjamini-Hochberga).

Tabela 20.
Zmiana wyniku EORTC-QLQ-C30 względem baseline w badaniu NAPOLI-1 (analiza post-hoc)

Domena	OB [tyg.]	Zmiana wyniku EORTC-QLQ-C30 względem baseline [pkt]		p ^a
		nal-IRI + 5FU/LV	5FU/LV	
Ból ^b	6	-8,0	9,0	0,0060
Bezsenność ^b	6	-10,3	9,5	0,0023
Pełnienie ról społecznych ^c	6	-0,3	-11,7	0,0346
Ogólna ocena stanu zdrowia ^c	6	0,6	-8,2	0,0318
Biegunka ^b	6	15,4	6,7	NS
HR-QoL ^{cd}	6	0,45	-0,34	0,0478

HR-QoL – jakość życia zależna od zdrowia.

a) Wartości raportowane przez autorów badania

b) Wartość ujemna zmiany oznacza poprawę.

c) Wartość dodatnia zmiany oznacza poprawę.

d) Wynik sprzed imputacji brakujących danych przez autorów badania. Po imputacji brakujących danych za pomocą modelu predykcyjnego oraz dopasowania do populacji uzyskane wyniki były zbliżone i wynosiły odpowiednio: nal-IRI + 5FU/LV = 0,30, 5FU/LV = -0,14, p = 0,0214 oraz nal-IRI + 5FU/LV = 0,34, 5FU/LV = -0,10, p = 0,0271.

Tabela 21.
Średni czas trwania TOX, TWiST i REL w badaniu NAPOLI-1

Składowa	OB (mies.)	nal-IRI + 5FU/LV		5FU/LV		nal-IRI + 5FU/LV vs 5FU/LV		p ^a
		N	Średnia (mies.) [95% CI]	N	Średnia (mies.) [95% CI]	MD [95% CI] ^a		
TOX	12	117	1,0 [0,7; 1,3]	119	0,3 [0,2; 0,5]	0,5 [0,3; 1,0]	IS	
TWIST	12	117	3,4 [2,6; 4,1]	119	2,4 [1,8; 2,9]	1,1 [0,1; 1,9]	IS	
REL	12	117	2,5 [2,0; 3,1]	119	2,7 [2,1; 3,3]	-0,1 [-0,9; 0,7]	NS	

TOX – okres, w którym występowały AE ≥3 stopnia; TWiST – okres bez progresji choroby i bez AE ≥3 stopnia; REL – całkowity czas przeżycia po nawrocie choroby

a) Wyniki raportowane przez autorów badania.

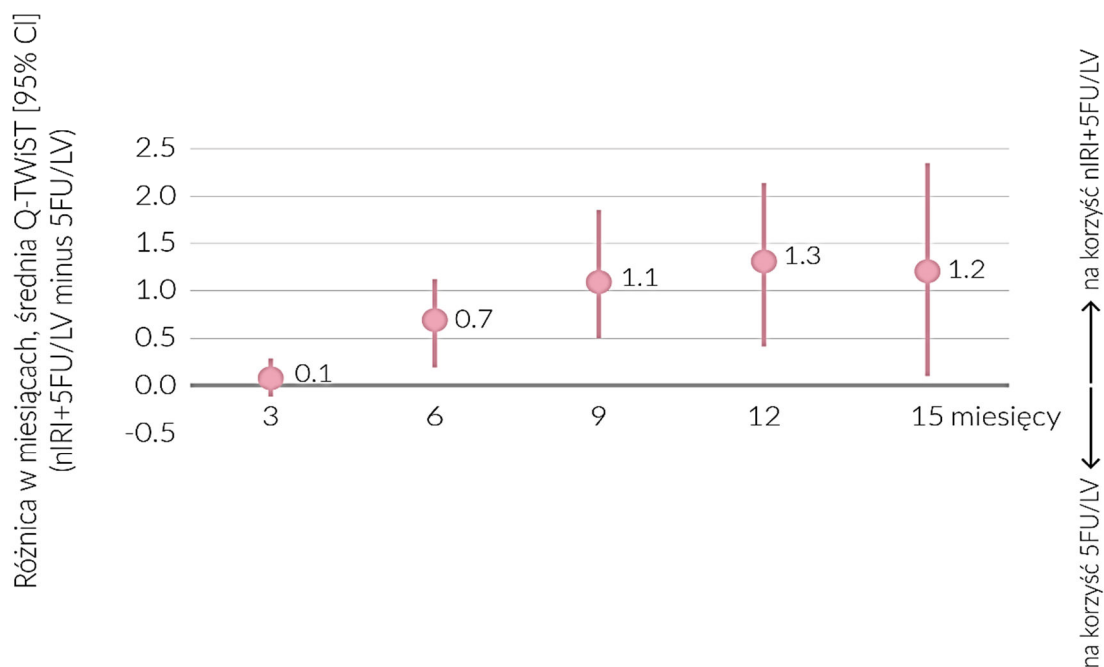
Tabela 22.
Czas przeżycia bez objawów choroby oraz toksycznych następstw leczenia w badaniu NAPOLI-1 (Q-TWIST)

Waga	OB (mies.)	nal-IRI + 5FU/LV		5FU/LV		nal-IRI + 5FU/LV vs 5FU/LV		p ^a
		N	Średnia Q-TWIST (mies.) [95% CI]	N	Średnia Q-TWIST (mies.) [95% CI]	MD Q-TWIST [95% CI] ^a		
U(TOX) = 0, U(REL) = 0	12	117	3,4 [2,6; 4,1]	119	2,4 [1,8; 4,1]	1,0 [0,1; 1,9]	bd	
U(TOX) = 0, U(REL) = 0,5	12	117	4,7 [4,0; 5,3]	119	3,7 [3,1; 4,3]	1,0 [0,1; 1,8]	bd	

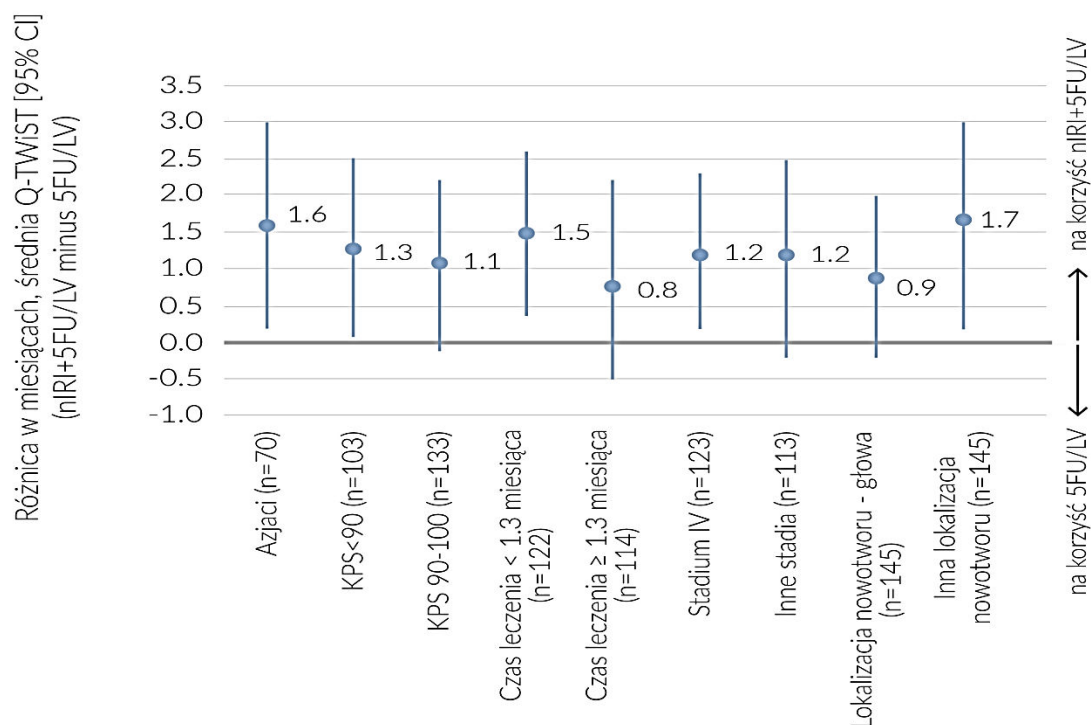
Waga	OB (mies.)	nal-IRI + 5FU/LV		5FU/LV		MD Q-TWIST [95% CI] ^a	p ^a
		N	Średnia Q-TWIST (mies.) [95% CI]	N	Średnia Q-TWIST (mies.) [95% CI]		
U(TOX) = 0, U(REL) = 1	12	117	5,9 [5,2; 6,6]	119	5,0 [4,3; 5,8]	0,9 [-0,2; 2,0]	bd
U(TOX) = 0,5, U(REL) = 0	12	117	3,9 [3,1; 4,5]	119	2,5 [2,0; 3,1]	1,3 [0,4; 2,2]	bd
U(TOX) = 0,5, U(REL) = 0,5	12	117	5,1 [4,5; 5,8]	119	3,9 [3,3; 4,5]	1,3 [0,4; 2,1]	IS
U(TOX) = 0,5, U(REL) = 1	12	117	6,4 [5,7; 7,1]	119	5,2 [4,4; 6,0]	1,2 [0,2; 2,2]	bd
U(TOX) = 1, U(REL) = 0	12	117	4,4 [3,6; 4,9]	119	2,7 [2,1; 3,3]	1,7 [0,7; 2,5]	bd
U(TOX) = 1, U(REL) = 0,5	12	117	5,6 [4,9; 6,2]	119	4,0 [3,4; 4,6]	1,6 [0,7; 2,5]	bd
U(TOX) = 1, U(REL) = 1	12	117	6,9 [6,1; 7,6]	119	5,4 [4,6; 6,2]	1,5 [0,4; 2,5]	bd

a) Wyniki raportowane przez autorów badania.

Rysunek 5.
Różnica Q-TWIST pomiędzy schematami leczenia w badaniu NAPOLI-1



Rysunek 6.
Różnica Q-TWiST pomiędzy schematami leczenia w podgrupach w badaniu NAPOLI-1



6.1.6. Czas do niepowodzenia leczenia

Stosowanie nal-IRI + 5FU/LV skutkowało istotnym statystycznie wydłużeniem czasu do niepowodzenia leczenia w porównaniu z 5FU/LV (Tabela 23). Wyniki w populacji pacjentów leczonych uprzednio co najmniej jedną opcją terapeutyczną (populacja docelowa), były niedostępne aczkolwiek autorzy raportowali dane dla pacjentów otrzymujących wcześniej co najmniej dwie linie leczenia. W grupie tej również stwierdzono istotną statystycznie różnicę na korzyść nal-IRI + 5FU/LV (Tabela 24).

Tabela 23.
Czas do niepowodzenia leczenia w badaniu NAPOLI-1

Analiza cząstkowa	nal-IRI + 5FU/LV		5FU/LV		nal-IRI + 5FU/LV vs 5FU/LV	p ^a
	N	Mediana (mies.) [95% CI]	N	Mediana (mies.) [95% CI]	HR [95% CI] ^a	
Analiza I: 14 II 2014, po 313 zgonach OB/OL: ≤25 mies.	117	2,3 [1,6; 2,8]	119	1,4 [1,3; 1,4]	0,6 [0,45; 0,78]	0,0002

a) Wartości raportowane przez autorów badania.

Tabela 24.
Czas do niepowodzenia leczenia w podgrupach w badaniu NAPOLI-1

Podgrupa	Analiza cząstkowa	nal-IRI + 5FU/LV		5FU/LV		nal-IRI + 5FU/LV vs 5FU/LV HR [95% CI] ^a	p ^a	p ^b
		N	Mediana (mies.) [95% CI]	N	Mediana (mies.) [95% CI]			
Liczba wcześniejszych linii terapii w mPC	0-1	77	2,4 [1,6; 2,8]	82	1,4 [1,3; 1,5]	0,58 [0,4; 0,8]	0,0011	0,821
	≥2	40	1,9 [1,4; 3,0]	37	1,3 [1,0; 1,4]			

a) Wartości raportowane przez autorów badania.
b) Wartość p dla porównania pomiędzy podgrupami (test interakcji)
c) Data odcięcia dla analizy post-hoc.

6.1.7. Zaprzestanie leczenia

Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w odniesieniu do odsetka pacjentów przerywających terapię niezależnie od przyczyny (Tabela 25). Dostępne wyniki wskazują, że mediana czasu do zaprzestania leczenia była numerycznie większa w grupie otrzymującej nal-IRI + 5FU/LV niż w grupie 5FU/LV, niemal w każdej z wyszczególnionych przyczyn zaprzestania terapii. Wyjątek pod tym względem stanowiło zaprzestanie terapii z powodu AE, gdzie mediana czasu w grupie badanej była nieco krótsza niż w grupie kontrolnej (Tabela 26). Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w odniesieniu do częstości stosowania kolejnej terapii po zaprzestaniu leczenia (Tabela 27). Wyniki w populacji pacjentów leczonych uprzednio z zastosowaniem co najmniej jednej opcji terapeutycznej (populacja docelowa), były niedostępne.

Tabela 25.
Powody zaprzestania leczenia w badaniu NAPOLI-1

Analiza cząstkowa	nal-IRI + 5FU/LV	5FU/LV	nal-IRI + 5FU/LV vs 5FU/LV		p ^b
	n/N (%) ^a	n/N (%) ^a	RR [95% CI]	RD/NNT [95% CI]	
AE	11/117 (9)	7/119 (6)	1,60 [0,64; 3,98]	0,04 [-0,03; 0,10]	bd
Pogorszenie kliniczne	13/117 (11)	12/119 (10)	1,10 [0,52; 2,31]	0,01 [-0,07; 0,09]	bd
Decyzja badacza	4/117 (3)	4/119 (3)	1,02 [0,26; 3,97]	0,00 [-0,05; 0,05]	bd
Decyzja uczestnika	14/117 (12)	19/119 (16)	0,75 [0,39; 1,42]	-0,04 [-0,13; 0,05]	bd
Non-PD^c	44/117 (38)	44/119 (37)	1,02 [0,73; 1,42]	0,01 [-0,12; 0,13]	bd
PD^d	25/44 (57)	23/44 (52)	1,11 [0,67; 1,83]	0,02 [-0,08; 0,12]	bd

OKRES OBSERWACJI: Data odcięcia 14 II 2014, po 313 zgonach; OB/OL: ≤25 mies.
a) Odsetki pacjentów, dla których był podany czas do zaprzestania leczenia.
b) Wartości raportowane przez autorów badania.
c) Pacjenci, którzy zaprzestali leczenia z powodów niezwiązanych z progresją choroby.
d) Pacjenci, którzy zaprzestali leczenia i u których doszło do progresji choroby.

Tabela 26.
Czas do zaprzestania leczenia w badaniu NAPOLI-1

Zaprzestanie z powodu	nal-IRI + 5FU/LV		5FU/LV	
	N ^a	Mediana (mies.) (zakres)	N ^a	Mediana (mies.) (zakres)
AE	11	5,1 (1,7–9,1)	7	6,3 (3,3–15,9)
Pogorszenie kliniczne	13	10,1 (1,3–32,4)	12	8,5 (1,3–25,7)
Decyzja badacza	4	12,9 (9,9–23,3)	4	3,2 (1,1–6,1)
Decyzja uczestnika	14	5,4 (0,6–14,1)	19	0,3 (0,1–66,1)

Zaprzestanie z powodu	nal-IRI + 5FU/LV		5FU/LV	
	N ^a	Mediana (mies.) (zakres)	N ^a	Mediana (mies.) (zakres)
Non-PD^b	44	7,8 (0,6–32,4)	44	3,5 (0,1–66,1)
PD^c	25	5,1 [8,1; 2,6] ^d	23	3,0 [5,1; 1,3] ^d

OKRES OBSERWACJI: Data odciążenia 14 II 2014, po 313 zgonach; OB/OL: ≤25 mies.

a) Liczba pacjentów, którzy zaprzestali leczenia z danego powodu i dla których podano czas do zaprzestania leczenia.

b) Czas do zaprzestania leczenia, niezwiązanego z progresją choroby.

c) Czas od zaprzestania leczenia do progresji choroby.

d) Mediana [Q1; Q3].

Tabela 27.

Odsetek pacjentów otrzymujących kolejną terapię po zaprzestaniu leczenia w badaniu NAPOLI-1

Analiza cząstkowa	nal-IRI + 5FU/LV	5FU/LV	nal-IRI + 5FU/LV vs 5FU/LV		p ^a
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD [95% CI]	
Analiza I: 14 II 2014, po 313 zgonach OB/OL: ≤25 mies.	36/117 (31)	45/119 (38)	0,81 [0,57; 1,16]	-0,07 [-0,19; 0,05]	bd

a) Wartości raportowane przez autorów badania.

6.1.8. Bezpieczeństwo

Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy nal-IRI + 5FU/LV a 5FU/LV w zakresie całkowitej liczby pacjentów z AE, TEAE oraz ciężkich TEAE. Ryzyko zaprzestania terapii z powodu AE również było porównywalne pomiędzy grupami. Stosowanie nal-IRI + 5FU/LV w porównaniu do 5FU/LV wiązało się z istotnie statystycznie niższym ryzykiem zgonu z powodu AE. Z kolei terapia nal-IRI + 5FU/LV w porównaniu do 5FU/LV wiązała się ze znamienne statystycznie większym ryzykiem wystąpienia TEAE związanych z leczeniem oraz AE i TEAE stopnia ≥3 związanych z leczeniem (Tabela 28). Pacjenci stosujący nal-IRI + 5FU/LV istotnie statystycznie częściej doświadczali zdarzeń o szczególnym znaczeniu takich jak: anemia, biegunka, neutropenia, spadek liczby leukocytów, wymiotów oraz zapalenia jamy ustnej. W odniesieniu do pozostałych raportowanych zdarzeń niepożądanych nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami. Do najczęściej raportowanych zdarzeń niepożądanych (>50%) w grupie nal-IRI + 5FU/LV należały: biegunka (59%), wymioty (52%) oraz nudności (51%). W większości przypadków zdarzenia te miały charakter łagodny i tylko odpowiednio 15%, 11% i 8% pacjentów doświadczało tych powikłań w stopniu ≥3. (szczegółowe dane w Rozdz. D.1.2).

Stosowanie nal-IRI + 5FU/LV zamiast 5FU/LV wiązało się z istotnym statystycznie wzrostem ryzyka wystąpienia niektórych zdarzeń niepożądanych stopnia ≥3 o szczególnym znaczeniu, w tym: biegunki, neutropenii, spadku liczby leukocytów, wymiotów i zmęczenia (szczegółowe dane znajdują się w Rozdz. D.1.2).

Tabela 28.

Bezpieczeństwo ogólne w badaniu NAPOLI-1

Punkt końcowy	OB [mies.]	nal-IRI + 5FU/LV n/N (%)	5FU/LV n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNT [95% CI]	p
AE						
AE ogółem	la	116/117 (99)	132/134 (99)	1,01 [0,98; 1,03]	0,01 [-0,02; 0,03]	bd

Punkt końcowy	OB [mies.]	na-IRI + 5FU/LV n/N (%)	5FU/LV n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNT [95% CI]	p
AE o szczególnym znaczeniu (AESI)						
AESI ogółem	I ^a	113/117 (97)	115/134 (86)	1,13 [1,04; 1,22]	NNH = 9 [5; 25]	bd
AESI stopnia ≥3	I ^a	71/117 (61)	46/134 (34)	1,77 [1,34; 2,33]	NNH = 3 [2; 6]	bd
AE związane z leczeniem						
Stopnia ≥3	I ^a	63/117 (54)	24/134 (18)	3,01 [2,02; 4,48]	NNH = 2 [2; 4]	bd
O maks. stopniu 3	I ^a	53/117 (45)	21/134 (16)	2,89 [1,86; 4,49]	NNH = 3 [2; 5]	bd
O maks. stopniu 4	I ^a	9/117 (8)	3/134 (2)	3,44 [0,95; 12,39]	NNH = 18 [9; 7124]	bd
O maks. stopniu 5	I ^a	1/117 (1)	0/134 (0)	3,43 [0,14; 83,45]	0,01 [-0,01; 0,03]	bd
TEAE						
Ogółem	I ^a	116/117 (99)	132/134 (99)	1,01 [0,98; 1,03]	0,01 [-0,02; 0,03]	bd
Stopnia ≥3	II ^b	94/117 (80)	75/134 (56)	1,44 [1,21; 1,71]	NNH = 4 [2; 7]	bd
	I ^a	90/117 (77)	75/134 (56)	1,37 [1,15; 1,65]	NNH = 4 [3; 10]	bd
Stopnia 4	I ^c	12/117 (10)	9/134 (7)	1,53 [0,67; 3,49]	0,04 [-0,03; 0,10]	bd
TEAE związane z leczeniem						
Ogółem	I ^a	107/117 (91)	93/134 (69)	1,32 [1,16; 1,49]	NNH = 4 [3; 7]	bd
TESAE						
Ogółem	I ^c	56/117 (48)	60/134 (45)	1,07 [0,82; 1,40]	0,03 [-0,09; 0,15]	bd
Zaprzestanie leczenia						
Z powodu AE	I ^c	13/117 (11)	10/134 (7)	1,49 [0,68; 3,27]	0,04 [-0,04; 0,11]	bd
Z powodu TEAE	II ^b	14/117 (12)	11/134 (8)	1,46 [0,69; 3,09]	0,04 [-0,04; 0,11]	bd
Zgony						
30-dniowa śmiertelność	I ^a	3/117 (3)	4/149 (3)	0,96 [0,22; 4,18]	-0,00 [-0,04; 0,04]	bd
Z powodu AE	I ^a	2/117 (2)	10/134 (7)	0,23 [0,05; 1,02]	NNT = 18 [10; 139]	bd
Z powodu TEAE	I ^a	2/117 (2)	0/134 (0)	5,72 [0,28; 117,96]	0,02 [-0,01; 0,05]	bd
Z powodu TEAE związane z leczeniem	I ^c	1/117 (1)	0/134 (0)	3,43 [0,14; 83,45]	0,01 [-0,01; 0,03]	bd
Związane z leczeniem bez progresji choroby	I ^a	18/117 (15)	23/134 (17)	0,90 [0,51; 1,58]	-0,02 [-0,11; 0,07]	nd

a) I: Data odcięcia analizy 14 II 2014.

b) II: Data odcięcia analizy 25 V 2015; po 378 zdarzeniach.

c) I: Data odcięcia analizy 14 II 2014, po 313 zgonach.

Tabela 29.
Opóźnienia i redukcje dawek w badaniu NAPOLI-1

Punkt końcowy	OB [mies.]	na-IRI + 5FU/LV n/N (%)	5FU/LV n/N (%)	RR [95% CI]	RD [95% CI]	p
Opóźnienie lub redukcja dawki lub zaprzestanie leczenia						
Z powodu TEAE	II ^a	85/117 (73)	50/134 (37)	1,95 [1,52; 2,49]	NNH = 2 [2; 4]	bd
Opóźnienia dawki						
Z powodu TEAE	I ^b	72/117 (62)	43/134 (32)	1,92 [1,44; 2,55]	NNH = 3 [2; 5]	bd
Zmiana dawki						
Z powodu TEAE	I ^b	83/117 (71)	48/134 (36)	1,98 [1,54; 2,55]	NNH = 2 [2; 4]	bd
Redukcja dawki						
Z powodu AE	I ^b	39/117 (33)	5/134 (4)	8,93 [3,64; 21,91]	NNH = 3 [2; 4]	bd
Z powodu TEAE	I ^b	39/117 (33)	5/134 (4)	8,93 [3,64; 21,91]	NNH = 3 [2; 4]	bd

Punkt końcowy	OB [mies.]	nal-IRI + 5FU/LV n/N (%)	5FU/LV n/N (%)	RR [95% CI]	RD [95% CI]	p
Z powodu gorączki neutropenicznej	II ^a	1/117 (1)	0/134 (0)	3,43 [0,14; 83,45]	0,01 [-0,01; 0,03]	nd

a) II: Data odcięcia analizy 25 V 2015; po 378 zdarzeniach.
b) I: Data odcięcia analizy 14 II 2014, po 313 zgonach.

6.2. Analiza per protocol (PP)

6.2.1. Przeżycie całkowite

Wyniki predefiniowanej analizy wskazują, że stosowanie nal-IRI + 5FU/LV w porównaniu z 5FU/LV przyczyniło się do istotnego statystycznie wydłużenia przeżycia całkowitego pacjentów w populacji PP o 3,8 mies., co równoznaczne jest z wydłużeniem mediany OS o 75% w porównaniu z 5FU/LV (Tabela 30, Rysunek 7). Wartość hazardu względnego (HR = 0,57 [0,37; 0,88]) wskazuje, iż stosowanie nal-IRI + 5FU/LV w porównaniu z 5FU/LV zmniejsza ryzyko zgonu pacjentów o 43%. Ponadto, o korzyściach ze stosowania nal-IRI + 5FU/LV w populacji PP świadczy również znamienne wyższe prawdopodobieństwo przeżycia mierzone odsetkiem pacjentów po 6 i 12 miesiącach terapii (Tabela 30, Rysunek 8).

Tabela 30.
Przeżycie całkowite w badaniu NAPOLI-1 w populacji PP i non-PP

Analiza cząstkowa	Populacja	nal-IRI + 5FU/LV		5FU/LV		nal-IRI + 5FU/LV vs 5FU/LV	p ^a
		N	Mediana (mies.) [95% CI]	N	Mediana (mies.) [95% CI]	HR [95% CI] ^a	
Analiza I: 14 II 2014, po 313 zgonach, OB/OL: ≤25 mies.	PP	66	8,9 [6,4; 10,5]	71	5,1 [4,0; 7,2]	0,57 [0,37; 0,88]	0,011
	non-PP	51	4,4 [3,3; 5,3]	48	2,8 [1,7; 3,2]	0,64 [0,40; 1,03]	0,0648

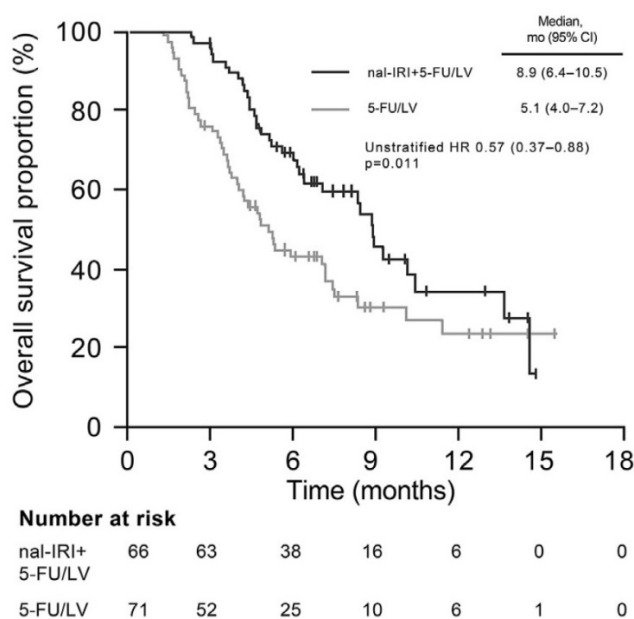
a) Wartości raportowane przez autorów badania.

Tabela 31.
Prawdopodobieństwo przeżycia całkowitego w 6. i 12. mies. w badaniu NAPOLI-1 w populacji PP

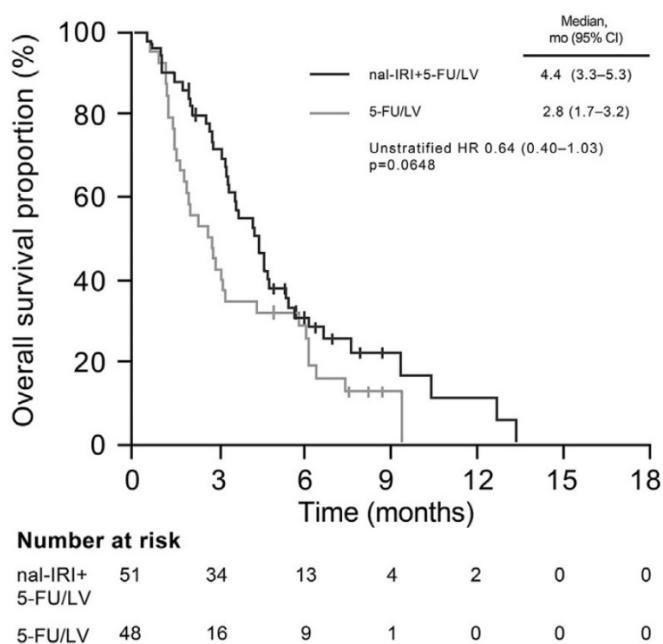
OB (mies.)	nal-IRI + 5FU/LV	5FU/LV
	% [95% CI] ^a	% [95% CI] ^a
6	69 [56; 79]	43 [31; 54]
12	34 [19; 50]	24 [12; 37]

a) Wartości estymowane

Rysunek 7.
Przeżycie całkowite pacjentów w populacji PP w badaniu NAPOLI-1 (Analiza I)



Rysunek 8.
Przeżycie całkowite pacjentów w populacji non-PP w badaniu NAPOLI-1 (Analiza I)



6.2.2. Przeżycie wolne od progresji

Wyniki I analizy cząstkowej wskazują, że stosowanie nal-IRI + 5FU/LV w porównaniu z 5FU/LV przyczyniło się do istotnego statystycznie wydłużenia przeżycia wolnego od progresji u pacjentów

w populacji PP o 2,7 mies., co równoznaczne jest z wydłużeniem mediany o ok. 170% względem kontroli (Tabela 32).

Tabela 32.
Przeżycie wolne od progresji w badaniu NAPOLI-1 w populacji PP i non-PP

Analiza cząstkowa	Populacja	nal-IRI + 5FU/LV		5FU/LV		nal-IRI + 5FU/LV vs 5FU/LV		p ^a
		N	Mediana (mies.) [95% CI]	N	Mediana (mies.) [95% CI]	HR [95% CI]		
Analiza I: 14 II 2014, po 313 zgonach, OB/OL: ≤25 mies.	PP	66	4,3 [3,1; 5,7]	71	1,6 [1,4; 2,6]		bd	<0,0001
	non-PP	51	1,6 [1,4; 2,8]	48	1,4 [1,2; 1,7]		bd	NS

NS – nieistotne statystycznie

a) Wartości raportowane przez autorów badania.

6.2.3. Odpowiedź na leczenie

Wyniki I analizy cząstkowej wskazują, na istotną statystycznie przewagę nal-IRI + 5FU/LV nad 5FU/LV w odniesieniu do uzyskiwania ogólnej odpowiedzi na leczenie w populacji PP. Odsetek pacjentów z ORR w tej populacji w grupie stosującej nal-IRI + 5FU/LV był 23-krotnie wyższy niż w grupie 5FU/LV (23% vs 1%) (Tabela 33).

Tabela 33.
Ogólna odpowiedź na leczenie w badaniu NAPOLI-1 w populacji PP i non-PP

Analiza cząstkowa	Populacja	nal-IRI + 5FU/LV		5FU/LV		nal-IRI + 5FU/LV vs 5FU/LV		p ^a
		n/N (%)		n/N (%)		RR [95% CI]	RD/NNT [95% CI]	
ORR								
Analiza I: 14 II 2014, po 313 zgonach, OB/OL: ≤25 mies.	PP	15/66 (23)		1/71 (1)		16,14 [2,19; 118,79]	NNT = 5 [4; 10]	<0,0001
	non-PP	4/51 (8)		0/48 (0)		8,48 [0,47; 153,45]	0,08 [-0,003; 0,16]	NS

NS – nieistotne statystycznie

a) Wartości raportowane przez autorów badania.

6.2.4. Czas do niepowodzenia leczenia

Stosowanie nal-IRI + 5FU/LV skutkowało istotnym statystycznie wydłużeniem czasu do niepowodzenia leczenia w porównaniu z 5FU/LV zarówno w populacji PP, jak i non-PP (Tabela 34).

Tabela 34.
Czas do niepowodzenia leczenia w badaniu NAPOLI-1 w populacji PP i non-PP

Analiza cząstkowa	Populacja	nal-IRI + 5FU/LV		5FU/LV		nal-IRI + 5FU/LV vs 5FU/LV		p ^a
		N	Mediana (mies.) [95% CI]	N	Mediana (mies.) [95% CI]	HR [95% CI]		
Analiza I: 14 II 2014, po 313 zgonach, OB/OL: ≤25 mies.	PP	66	4,1 [2,8; 5,4]	71	1,4 [1,4; 2,4]		bd	0,0001
	non-PP	51	1,3 [1,1; 1,5]	48	0,8 [0,6; 1,2]		bd	0,0221

a) Wartości raportowane przez autorów badania.

6.2.5. Bezpieczeństwo

W populacji PP nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy ocenianymi interwencjami w zakresie ryzyka zaprzestania terapii z powodu AE, natomiast istotnie statystycznie wyższe było ryzyko redukcji dawki z powodu AE w grupie leczonej nal-IRI + 5FU/LV niż w grupie 5FU/LV. Ponadto, w ramieniu nal-IRI + 5FU/LV istotnie statystycznie częściej niż w grupie 5FU/LV dochodziło do opóźnień dawki z powodu AE. W grupie leczonej nal-IRI + 5FU/LV nie odnotowano zgonów z powodu AE, natomiast w grupie 5FU/LV zaraportowano 4 zgony z powodu AE, przy czym żaden z nich nie był związany z leczeniem (Tabela 35). Najczęściej raportowanymi TEAE ≥ 3 stopnia u pacjentów leczonych nal-IRI + 5FU/LV zgodnie z protokołem (populacja PP) były m.in.: neutropenie, biegunka i zmęczenie (Tabela 36). Profil bezpieczeństwa wnioskowanej terapii w populacji PP był zasadniczo spójny z wynikami dla populacji ITT.

Tabela 35.
Ogólny profil bezpieczeństwa w badaniu NAPOLI-1 w populacji PP i non-PP

Populacja	nal-IRI + 5FU/LV	5FU/LV	nal-IRI + 5FU/LV vs 5FU/LV		p
	n/N (%) ^a	n/N (%) ^a	RR [95% CI]	RD/NNT [95% CI]	
Zaprzestanie terapii z powodu AE					
PP	3/66 (4)	2/71 (3)	1,61 [0,28; 9,36]	0,02 [-0,05; 0,08]	bd
non-PP	10/49 (20)	5/35 (14)	1,43 [0,54; 3,81]	0,06 [-0,10; 0,22]	bd
Opóźnienia dawki z powodu AE					
PP	40/66 (61)	15/71 (21)	2,87 [1,76; 4,68]	NNH = 2 [1; 4]	bd
non-PP	30/49 (61)	19/35 (54)	1,13 [0,77; 1,64]	0,07 [-0,14; 0,28]	bd
Redukcja dawki z powodu AE					
PP	22/66 (33)	2/71 (3)	11,83 [2,89; 48,38]	NNH = 3 [2; 5]	bd
non-PP	16/49 (33)	3/35 (9)	3,81 [1,20; 12,08]	NNH = 4 [2; 12]	bd
Zgony z powodu AE^a					
PP	0/66 (0)	4/71 (6)	0,12 [0,01; 2,18]	-0,06 [-0,12; 0,004]	bd
non-PP	1/49 (2)	5/35 (14)	0,14 [0,02; 1,17]	-0,12 [-0,24; 0,0001]	bd

OKRES OBSERWACJI: ≤ 25 mies.

a) Spośród zgonów związanych z AE, tylko jeden został sklasyfikowany jako możliwie związany ze stosowaniem nal-IRI + 5FU/LV.

Tabela 36.
TEAE stopnia ≥ 3 występujące w populacji PP w badaniu NAPOLI-1

TEAE stopnia ≥ 3	nal-IRI + 5FU/LV	5FU/LV	nal-IRI + 5FU/LV vs 5FU/LV		p
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNT [95% CI]	
Niehematologiczne TEAE stopnia ≥ 3					
Astenia	3/66 (5)	4/71 (6)	0,81 [0,19; 3,47]	-0,01 [-0,08; 0,06]	bd
Biegunka	8/66 (12)	5/71 (7)	1,72 [0,59; 5,00]	0,05 [-0,05; 0,15]	bd
Ból brzucha	3/66 (5)	2/71 (3)	1,61 [0,28; 9,36]	0,02 [-0,05; 0,08]	bd
Nudności	6/66 (9)	1/71 (1)	6,45 [0,80; 52,20]	NNH = 13 [6; 444]	bd
Wymioty	5/66 (8)	2/71 (3)	2,69 [0,54; 13,39]	0,05 [-0,03; 0,12]	bd
Zapalenie dróg żółciowych	0/66 (0)	1/71 (1)	0,36 [0,01; 8,64]	-0,01 [-0,05; 0,02]	bd
Zmęczenie	9/66 (14)	4/71 (6)	2,42 [0,78; 7,49]	0,08 [-0,02; 0,18]	bd
Zmniejszenie apetytu	1/66 (2)	1/71 (1)	1,08 [0,07; 16,85]	0,001 [-0,04; 0,04]	bd

TEAE stopnia ≥3	nal-IRI + 5FU/LV n/N (%)	5FU/LV n/N (%)	nal-IRI + 5FU/LV vs 5FU/LV		p
			RR [95% CI]	RD/NNH [95% CI]	
Żółtaczką	1/66 (2)	0/71 (0)	3,22 [0,13; 77,78]	0,02 [-0,03; 0,06]	bd
Hematologiczne TEAE stopnia ≥3					
Anemia	5/66 (8)	4/71 (6)	1,34 [0,38; 4,79]	0,02 [-0,06; 0,10]	bd
Neutropenia	15/66 (23)	2/71 (3)	8,07 [1,92; 33,95]	NNH = 5 [3; 11]	bd
Zmniejszenie liczby białych krwinek	2/66 (3)	0/71 (0)	5,37 [0,26; 109,89]	0,03 [-0,02; 0,08]	bd

OKRES OBSERWACJI: ≤25 mies.

Tabela 37.
TEAE stopnia ≥3 występujące w populacji non-PP w badaniu NAPOLI-1

TEAE stopnia ≥3	nal-IRI + 5FU/LV n/N (%)	5FU/LV n/N (%)	nal-IRI + 5FU/LV vs 5FU/LV		p
			RR [95% CI]	RD/NNH [95% CI]	
Niehematologiczne TEAE stopnia ≥3					
Astenia	6/49 (12)	2/35 (6)	2,14 [0,46; 10,00]	0,07 [-0,05; 0,19]	bd
Biegunka	6/49 (12)	2/35 (6)	2,14 [0,46; 10,00]	0,07 [-0,05; 0,19]	bd
Ból brzucha	4/49 (8)	5/35 (14)	0,57 [0,17; 1,98]	-0,06 [-0,20; 0,08]	bd
Ból pleców	1/49 (2)	2/35 (6)	0,36 [0,03; 3,79]	-0,04 [-0,12; 0,05]	bd
Ból w klatce piersiowej niezwiązany z zaburzeniami sercowymi	0/49 (0)	2/35 (6)	0,14 [0,01; 2,91]	-0,06 [-0,14; 0,03]	bd
Krwawienie/krwotok z guza	0/49 (0)	2/35 (6)	0,14 [0,01; 2,91]	-0,06 [-0,14; 0,03]	bd
Krwawienie/krwotok z górnego odcinka układu pokarmowego	0/49 (0)	3/35 (9)	0,10 [0,01; 1,93]	-0,09 [-0,19; 0,01]	bd
Nudności	3/49 (6)	1/35 (3)	2,14 [0,23; 19,75]	0,03 [-0,05; 0,12]	bd
Sepsa	4/49 (8)	1/35 (3)	2,86 [0,33; 24,48]	0,05 [-0,04; 0,15]	bd
Wysięk opłucnowy	0/49 (0)	2/35 (6)	0,14 [0,01; 2,91]	-0,06 [-0,14; 0,03]	bd
Wymioty	8/49 (16)	1/35 (3)	5,71 [0,75; 43,64]	NNH = 7 [3; 57]	bd
Zakażenie żołądkowo-jelitowe	3/49 (6)	0/35 (0)	5,04 [0,27; 94,58]	0,06 [-0,02; 0,14]	bd
Zapalenie dróg żółciowych	3/49 (6)	0/35 (0)	5,04 [0,27; 94,58]	0,06 [-0,02; 0,14]	bd
Zapalenie płuc	2/49 (4)	2/35 (6)	0,71 [0,11; 4,83]	-0,02 [-0,11; 0,08]	bd
Zaparcia	0/49 (0)	2/35 (6)	0,14 [0,01; 2,91]	-0,06 [-0,14; 0,03]	bd
Zmęczenie	7/49 (14)	0/35 (0)	10,80 [0,64; 183,10]	NNH = 7 [4; 27]	bd
Zmniejszenie apetytu	4/49 (8)	1/35 (3)	2,86 [0,33; 24,48]	0,05 [-0,04; 0,15]	bd
Żółtaczką	0/49 (0)	2/35 (6)	0,14 [0,01; 2,91]	-0,06 [-0,14; 0,03]	bd
Hematologiczne TEAE stopnia ≥3					
Anemia	6/49 (12)	1/35 (3)	4,29 [0,54; 34,03]	0,09 [-0,01; 0,20]	bd
Hiperbilirubinemia	1/49 (2)	2/35 (6)	0,36 [0,03; 3,79]	-0,04 [-0,12; 0,05]	bd
Neutropenia	16/49 (33)	2/35 (6)	5,71 [1,40; 23,28]	NNH = 3 [2; 8]	bd
Wzrost alkalicznej fosfatazy we krwi	0/49 (0)	2/35 (6)	0,14 [0,01; 2,91]	-0,06 [-0,14; 0,03]	bd
Zmniejszenie liczby białych krwinek	7/49 (14)	0/35 (0)	10,80 [0,64; 183,10]	NNH = 7 [4; 27]	bd

OKRES OBSERWACJI: ≤25 mies.

7. Wyniki analizy klinicznej na podstawie badań z rzeczywistej praktyki klinicznej (RWD) dla nal-IRI + 5FU/LV vs FOLFOX

W grupie nal-IRI + 5FU/LV przeżycie wolne od progresji było znamienne statystycznie dłuższe niż w ramieniu FOLFOX (Tabela 38, Rysunek 9). Numeryczną poprawę odnotowano również w zakresie ogólnej odpowiedzi na leczenie (23% vs 7%) oraz przeżycia całkowitego, przy czym różnice względem FOLFOX nie były istotne statystycznie (Tabela 39), co może być związane ze zbyt małą liczebnością próby, a w przypadku OS – również wpływem kolejnych linii leczenia.

Tabela 38. Skuteczność nal-IRI + 5FU/LV vs FOLFOX w II linii leczenia (po progresji na gemcytabinie) w badaniu Kieler 2019 – dane ciągłe

Punkt końcowy	nal-IRI + 5FU/LV		FOLFOX		Porównanie	p ^a
	N	Mediana (mies.)	N	Mediana (mies.)	HR [95% CI]	
Populacja ogólna badania						
OS	30	7,41	31	6,16	0,68 [0,39; 1,20]	0,1812
PFS	30	4,49	31	3,44	0,47 [0,27; 0,81]	0,0070
Subpopulacje badania						
OS u pacjentów z medianą wartości markera CA 19,9 ≥772,8 kU/l	30	9,33	31	6,18	0,41 [0,18; 0,95]	0,0375
PFS u pacjentów z medianą wartości markera CA 19,9 ≥772,8 kU/l	30	4,50	31	3,15	0,35 [0,15; 0,81]	0,0147
PFS u pacjentów z kontrolą choroby w I linii leczenia	30	5,38	31	3,87	0,42 [0,19; 0,94]	0,0199
PFS u pacjentów z brakiem kontroli choroby w I linii leczenia	30	4,64	31	2,69	0,67 [0,31; 1,47]	0,3061

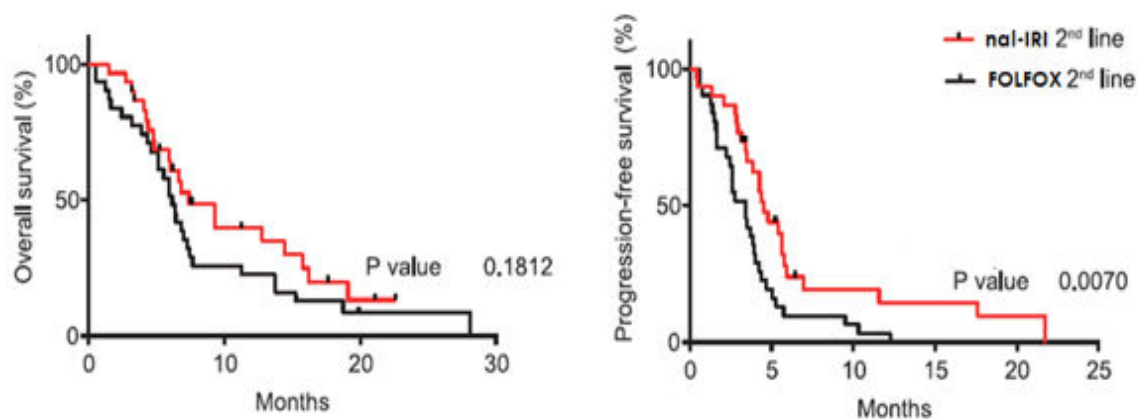
a) Wartość p raportowana przez autorów badania.

Tabela 39. Odpowiedź na leczenie dla porównania nal-IRI + 5FU/LV vs FOLFOX w II linii leczenia (po progresji na gemcytabinie) w badaniu Kieler 2019 – dane dychotomiczne

Punkt końcowy	nal-IRI + 5FU/LV	FOLFOX	Porównanie		p
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD [95% CI]	
ORR	7/30 (23)	2/31 (6)	3,62 [0,82; 16,03]	0,17 [-0,01; 0,34]	bd
DCR	18/30 (60)	13/31 (42)	1,43 [0,86; 2,38]	0,18 [-0,07; 0,43]	bd
CR	2/30 (7)	0/31 (0)	5,16 [0,26; 103,25]	0,07 [-0,04; 0,17]	bd
PR	5/30 (16)	2/31 (6)	2,58 [0,54; 12,31]	0,10 [-0,06; 0,26]	bd
SD	11/30 (27)	11/31 (36)	1,03 [0,53; 2,02]	0,01 [-0,23; 0,25]	bd
PD	12/30 (40)	17/31 (55)	0,73 [0,42; 1,25]	-0,15 [-0,40; 0,10]	bd
NE	0/30 (0)	1/31 (3)	0,34 [0,01; 8,13]	-0,03 [-0,12; 0,05]	bd

NE – nie do oszacowania (*not evaluable*)

Rysunek 9.
Przeżycie całkowite i przeżycie wolne od progresji dla porównania nal-IRI + 5FU/LV vs FOLFOX



8. Polskie dane nt. skuteczności nal-IRI + 5FU/LV

W toku prac nad analizą kliniczną odnaleziono również publikację podsumowującą doświadczenia stosowania nal-IRI u pacjentów z uogólnionym gruczolakiem trzustki w warunkach polskich, opublikowane w zeszycie edukacyjnym OncoReview [92]. Powyższa publikacja nie spełniała predefiniowanych kryteriów włączenia do niniejszej analizy klinicznej w zakresie metodyki (opisy pojedynczych przypadków), jednakże zawiera unikatowe dane odnoszące się do efektywności rzeczywistej wnioskowanej terapii w warunkach polskich, dlatego jej wyniki zostały zaprezentowane w charakterze materiału uzupełniającego.

W ww. zeszycie edukacyjnym opisano łącznie 6 przypadków uogólnionego raka trzustki (3 kobiety, 3 mężczyzn) w wieku 36–65 lat w momencie rozpoznania nowotworu. U pięciu pacjentów w I linii oraz u jednego pacjenta w II linii leczenia zastosowano chemioterapię opartą o gemcytabinę, po zastosowaniu której u pacjentów doszło do dalszej progresji choroby, wobec czego podjęto decyzję o rozpoczęciu terapii kolejnej linii z wykorzystaniem nal-IRI + 5FU/LV. W opinii polskich klinicystów, wyniki wnioskowanej terapii były wysoce zadowalające – u pięciu pacjentów doszło do stabilizacji choroby, natomiast u jednego uzyskano odpowiedź częściową. U większości chorych zarówno przeżycie wolne od progresji, jak i przeżycie całkowite było dłuższe niż obserwowane mediany w badaniu NAPOLI-1. W momencie publikacji artykułu, u 3 pacjentów nie stwierdzono oznak progresji, a leczenie nal-IRI + 5FU/LV było kontynuowane. Spośród wszystkich pacjentów, u dwóch zgon nastąpił po 9-10 mies. od rozpoczęcia terapii, natomiast najdłuższe przeżycie przekracza 12 mies. U wszystkich pacjentów tolerancja leku w opinii lekarzy była dobra.

Polskie doświadczenia kliniczne związane ze stosowaniem wnioskowanej interwencji potwierdzają jej dobrą skuteczność i tolerancję u pacjentów z uogólnionym gruczolakiem trzustki po niepowodzeniu terapii gemcytabiną.

Tabela 40.
Wyniki dla terapii nal-IRI + 5FU/LV dla polskich pacjentów z uogólnionym gruczolakiem trzustki

Lp.	Płeć	Wiek ^a	Zastosowane leczenie		Wyniki dla terapii nal-IRI + 5FU/LV			
			Linia: schemat CT	Okres leczenia	Odpowiedź	Progresja (PFS)	Zgon (OS)	Tolerancja
1.	M	54 lata	I: GEM+nabPTX	I 2018 – VI 2019	stabilizacja	I 2020 (~7 mies.)	IV 2020 (~10 mies.)	Dobra
			II: nal-IRI+5FU/LV	VII 2019 – I 2020				
2.	M	63 lata	I: GEM / GEM+nabPTX	IX 2018 – XI 2018 / XI 2018 –V 2019	stabilizacja	VI 2020 (~6 mies.)	IX 2020 (~9 mies.)	Dobra
			II: nal-IRI+5FU/LV	XII 2019 – VI 2020				
3.	K	65 lat	I: GEM+nabPTX	IV 2020 – VIII 2020	stabilizacja	Nie stwierdzono (>5 mies.)	Nie stwierdzono (>5 mies.)	Dobra
			II: nal-IRI+5FU/LV	IX 2020 – obecnie ^b				
4.	M	36 lat	I: FOLFIRINOX	VIII 2019 – XI 2019	stabilizacja	Nie stwierdzono (>5 mies.)	Nie stwierdzono (>5 mies.)	Dobra
			II: GEM+cisplatyna	XII 2019 – IV 2020				
			III: nal-IRI+5FU/LV	V 2020 – obecnie ^b				

Lp.	Płeć	Wiek ^a	Zastosowane leczenie		Wyniki dla terapii nal-IRI + 5FU/LV			
			Linia: schemat CT	Okres leczenia	Odpowiedź	Progresja (PFS)	Zgon (OS)	Tolerancja
5.	K	44 lata	I: GEM+nabPTX	II 2018 – VI 2018	częściowa	Nie stwierdzono (>12 mies.)	Nie stwierdzono (>12 mies.)	Dobra
			II: FOLFOX	VII 2018 – X 2019				
			III: nal-IRI+5FU/LV	X 2019 – obecnie ^b				
6.	K	48 lat	I: GEM	III 2020 – VI 2020	stabilizacja	X 2020 (~3 mies.)	XII 2020 (~5 mies.)	Dobra
			II: nal-IRI+5FU/LV	VII 2020 – X 2020				

a) W momencie diagnozy.

b) W momencie publikacji artykułu.

9. Poszerzona analiza bezpieczeństwa

W niniejszym rozdziale dokonano poszerzonej oceny profilu bezpieczeństwa preparatów zawierających irynotekan liposomowy (Onivyde® pegylated liposomal), 5-fluorouracyl, leukoworynę (folinian wapnia) oraz oksaliplatynę. W tym celu przeszukano strony internetowe urzędów i agencji ds. leków:

- Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL),
- Europejskiej Agencji Leków (EMA),
- Amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (FDA),
- Światowej Organizacji Zdrowia (WHO).

Ostatniego przeszukania alertów dokonano w dniu 22 kwietnia 2021 r.

W ramach poszerzonej analizy bezpieczeństwa dokonano także analizy ostrzeżeń i środków ostrożności zawartych w charakterystykach poszczególnych produktów leczniczych oraz uzupełniono

9.1. Alerty bezpieczeństwa

Irynotekan liposomowy (Onivyde®)

Na stronach agencji EMA oraz FDA nie odnaleziono żadnych dokumentów związanych z bezpieczeństwem stosowania irynotekanu liposomowego (Onivyde®), natomiast na stronie URPL odnaleziono 1 komunikat w sprawie zmiany zapisu mocy produktu leczniczego Onivyde®. Zgodnie z aktualną ChPL moc produktu wyrażona jest w odniesieniu do bezwodnego irynotekanu – wolnej zasady (4,3 mg/ml), natomiast poprzedni zapis odnosił się do trójwodnego chlorowodoru irynotekanu (5 mg/ml). W związku z powyższym, obecnie zalecana dawka początkowa produktu wynosi 70 mg/m² p. c. (Tabela 41). Producent informuje o ryzyku błędu medycznego i konieczności sprawdzenia czy dawka produktu leczniczego została obliczona poprawnie. Zastosowanie nieprawidłowego algorytmu dawkowania może spowodować 16% błąd dawkowania, dla którego kliniczne efekty oraz dane dotyczące bezpieczeństwa nie zostały jeszcze poznane. Wobec powyższego zaleca się, aby lekarze przepisujący produkt leczniczy oraz pracownicy ochrony zdrowia uaktualnili protokoły leczenia i instrukcje przygotowania produktu poprzez wprowadzenie nowego zapisu mocy i dawkowania substancji, a na receptach zaznaczali czy obliczeń dawki produktu dokonano w oparciu o wolną zasadę czy sól [93].

Według danych zgromadzonych przez WHO w latach 1996–2021 zgłoszono łącznie 40 106 działań niepożądanych związanych ze stosowaniem irynotekanu (ADR, *Adverse Drug Reactions*), przy czym ze względu na sposób raportowania danych dotyczyły one zarówno irynotekanu liposomowego, jak

i nieliposomowego. Najczęstsze kategorie działań niepożądanych obejmowały: zaburzenia żołądkowo-jelitowe, zaburzenia krwi i układu limfatycznego oraz zaburzenia uogólnione oraz stany w miejscu podania (Tabela 42). Informacje o ADR związanych specyficznie ze stosowaniem produktu leczniczego Onivyde® opisano w Rozdz. 9.3.

Tabela 41.
Zmiana zapisu mocy i dawki początkowej w ChPL produktu leczniczego Onivyde® [93]

Moc/dawka	Poprzedni zapis (w odniesieniu do soli)	Nowy zapis (w odniesieniu do wolnej zasady)
Moc	5 mg/ml	4,3 mg/ml
Zalecana dawka początkowa	80 mg/m ² p. c.	80 mg/m ² p. c.

5-fluorouracyl

Na stronie URPL odnaleziono 1 komunikat, a na stronie EMA 3 dokumenty dotyczące podwyższonego ryzyka ciężkiej toksyczności związanej z leczeniem fluoropirymidynami (5-fluorouracyl podawany dożylnie, kapecytabina, tegafur, flucytozyna) u pacjentów częściowym niedoborem lub całkowitym brakiem dehydrogenazy dihydropirimidynowej. Agencje zaleciły wykonanie badań fenotypowych i/lub genotypowych przed rozpoczęciem leczenia ww. substancjami. U pacjentów z całkowitym niedoborem dehydrogenazy dihydropirimidynowej leczenie fluoropirymidynami jest przeciwwskazane, natomiast u pacjentów z częściowym jej niedoborem należy rozważyć zmniejszenie dawki początkowej leku [94–97].

W lipcu 2019 r. na stronie FDA pojawił się 1 komunikat dotyczący obecności cząstek szkła w dwóch partiach produktu leczniczego Fluorouracil Injection, USP, 5g/100 ml (Fresenius Kabi), dystrybuowanego w okresie XII 2018–II 2019 r. W komunikacie zalecono zaprzestanie stosowania i dystrybucji ww. wadliwych partii oraz ich zwrot, ze względu na możliwość wystąpienia zagrażających życiu powikłań zakrzepowo-zatorowych, takich zator płucny, zapalenie żył, pojawienie się ziarniniaków oraz zwłóknień [98].

Według danych zgromadzonych przez WHO w latach 1969–2020 zgłoszono łącznie 85 918 ADR związanych ze stosowaniem fluorouracylu. Najczęstsze kategorie działań niepożądanych obejmowały: zaburzenia żołądkowo-jelitowe, zaburzenia krwi i układu limfatycznego oraz zaburzenia uogólnione oraz stany w miejscu podania (Tabela 42).

Leukoworyna (folinian wapnia)

Na stronach agencji EMA nie odnaleziono żadnych dokumentów związanych z bezpieczeństwem stosowania leukoworyny (folinianu wapnia).

W marcu 2018 r. na stronie FDA pojawił się komunikat dotyczący obecności stałych cząstek zidentyfikowanych jako sole miedzi w dwóch partiach produktu Levoleucovorin Injection, 250 mg/25 mL

(Mylan). Firma zalecała zaprzestanie stosowania i dystrybucji ww. preparatu i zwrot wadliwych opakowań, ze względu na możliwość wystąpienia ciężkich powikłań, takich jak lokalne podrażnienie, zapalenie żył/naczyń, reakcje antygenowe lub alergiczne oraz niedrożność mikronaczyniową, w tym zator płucny [99].

Z kolei na stronie URPL zamieszczono odnośnik do raportu podsumowującego częstość obserwowanych działań niepożądanych (PSUR, *periodic safety update report*) związanych z podaniem produktu leczniczego Citofolin w latach 2009–2014. W ramach opublikowanego PSUR zarekomendowano, aby podmioty odpowiedzialne produktów leczniczych zawierających folinian wapnia uzupełniły informacje o produkcie leczniczym o działania niepożądane takie jak reakcje anafilaktyczne, a także (przy połączeniu z terapią 5-FU): hiperamonemia, niewydolność szpiku kostnego i erytrodyzestezja dłoniowo-podeszwowa. Ponadto wskazano na konieczność monitorowania w przyszłości pacjentów pod kątem lekocytoklastycznego zapalenia naczyń [100].

Według danych zgromadzonych przez WHO w latach 1983–2020 zgłoszono łącznie 22 724 działań niepożądanych związanych ze stosowaniem folinianu, a w latach 1995–2021 3 716 działań niepożądanych związanych ze stosowaniem lewofolinianu (ADR, *Adverse Drug Reactions*). Trzy najczęstsze kategorie działań niepożądanych obejmowały w przypadku folinianu: zaburzenia żołądkowo-jelitowe, zaburzenia uogólnione i stany w miejscu podania oraz zaburzenia krwi i układu limfatycznego, natomiast w przypadku lewofolinianu: zaburzenia żołądkowo-jelitowe, zaburzenia krwi i układu krwiotwórczego oraz zaburzenia uogólnione i stany w miejscu podania (Tabela 42).

Oksaliplatyna

Na stronie FDA nie zidentyfikowano żadnych dokumentów związanych z bezpieczeństwem stosowania oksaliplatyny, natomiast na stronach agencji URPL/EMA odnaleziono 2 zalecenia wydane przez Komitet ds. Oceny Ryzyka w Ramach Nadzoru nad Bezpieczeństwem Farmakoterapii EMA – PRAC (*Pharmacovigilance Risk Assessment Committee*) i skierowane do podmiotów odpowiedzialnych, które dotyczyły konieczności zmian w ChPL oraz ulotce dla pacjenta dla produktów leczniczych zawierających oksaliplatynę. W komunikatach zalecono do ww. dokumentów dodać informację o potencjalnym ryzyku wystąpienia działań niepożądanych, takich jak: zawał mięśnia sercowego, skurcz tętnic wieńcowych i dławica piersiowa (dla terapii skojarzonej z 5-fluorouracylem lub bewacyzumabem), przewracanie się, zapalenie przetyku, alergiczne zapalenie naczyń, pancytopenia autoimmunologiczna, a także uszczegółowiono, iż opóźnione reakcje alergiczne związane z podaniem oksaliplatyny obserwowane są wiele godzin lub nawet dni po infuzji produktu leczniczego [101, 102]. Ponadto na stronie URPL zamieszczono odnośnik do PSUR dla produktu leczniczego Eloxatin w latach 2009–2012. W ramach opublikowanego PSUR zarekomendowano, aby podmioty odpowiedzialne produktów leczniczych zawierających oksaliplatynę ściśle monitorowały przypadki działań niepożądanych zakończonych zgonem, rozsianego wykrzepiania wewnątrznaczyniowego, wydłużenia odcinka QT, rbdomiolizy, perforacji przewodu pokarmowego i niedokrwienia jelit, krwotoków do otrzewnej, niewydolności, choroby niedokrwiennej i zaburzeń rytmu serca, kardiomiopatii, zdarzeń wątrobowych, zaburzeń

naczyniowo-mózgowych, białaczki oraz niedociśnienia [103]. Na stronie EMA odnaleziono również raport komisji PRAC, w którym rekomendowano, aby podmioty odpowiedzialne produktów leczniczych zawierających oksaliplatynę zaktualizowały informacje o produkcie leczniczym o możliwych interakcjach z żywymi i atenuowanymi szczepionkami oraz o ryzyko wystąpienia ogniskowego rozrostu guzkowego wątroby [104].

Według danych zgromadzonych przez WHO w latach 1997–2020 zgłoszono łącznie 93 164 ADR związanych ze stosowaniem oksaliplatyny. Najczęstsze kategorie działań niepożądanych obejmowały: zaburzenia żołądkowo-jelitowe, choroby skóry i tkanki podskórnej, zaburzenia uogólnione oraz stany w miejscu podania (Tabela 42).

Tabela 42.
Wybrane działania niepożądane wg kategorii dla poszczególnych opcji terapeutycznych na podstawie danych WHO (stan na dzień 22.04.2021)

Kategoria	Irynotekan ^a (1996–2021)	Fluorouracyl (1969–2021)	Leukoworyna ^b		Oksaliplatyna (1997–2021)
			Folinian (1983-2021)	Lewofolinian (1995-2021)	
Zaburzenia krwi i układu limfatycznego	10 243	21 002	4 362	619	16 456
Zaburzenia sercowe	1 010	3 830	1 195	140	3 100
Choroby wrodzone, rodzinne i genetyczne	54	187	49	6	113
Zaburzenia błędnika i choroby uszu	107	471	79	16	347
Choroby endokrynologiczne	47	124	41	2	53
Choroby oczu	396	1 020	290	45	1 230
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	16 239	30 017	7 684	875	24 399
Zaburzenia uogólnione oraz stany w miejscu podania	7 675	16 735	6 452	529	17 282
Zaburzenia funkcji wątroby i dróg żółciowych	818	1 593	892	91	2 314
Zaburzenia układu immunologicznego	412	779	570	242	5 585
Zakażenia i zarażenia	2 711	5 420	2 654	319	3 247
Urazy, zatrucia, powikłania po zabiegach	1 399	2 986	1 408	80	2 215
Badania laboratoryjne	4 007	7 487	2 590	514	9 177
Zaburzenia metabolizmu i żywienia	3 220	7 375	2 183	316	4 937
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	921	2 086	735	79	2 693
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	1 422	2 545	1 196	99	1 567
Zaburzenia układu nerwowego	4 059	9 210	3 093	431	15 454
Ciąża, połóg i okołoporodowe	13	225	44	2	34
Zaburzenia psychiczne	556	1 435	483	32	1 319

Kategoria	Irynotekan ^a (1996–2021)	Fluorouracyl (1969–2021)	Leukoworyna ^b		Oksaliplatyna (1997–2021)
			Folinian (1983-2021)	Lewofolinian (1995-2021)	
Zaburzenia funkcji nerek i dróg moczowych	1 106	2 199	1 049	97	1 712
Zaburzenia układu rozrodczego i choroby piersi	86	365	122	7	166
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	3 295	5 366	2 433	509	11 595
Choroby skóry i tkanki podskórnej	4 857	9 999	2 943	521	18 331
Procedury chirurgiczne i medyczne	90	236	123	7	208
Choroby naczyniowe	2 050	4 004	2 050	281	7 958

a) W bazie WHO dostępne są wyłącznie dane dla irynotekanu liposomowego i nieliposomowego łącznie.

b) W bazie WHO przedstawiono odrębne wyniki dla izomerów prawo- i lewoskrętnych folinianu.

9.2. Ostrzeżenia zawarte w charakterystykach produktów leczniczych

W tabeli poniżej zebrano specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności zawarte w aktualnych ChPL dla preparatów ocenianej interwencji (Tabela 43).

Tabela 43.
Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności zawarte w ChPL dla ocenianej interwencji

Preparat	Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności
Onivyde® pegylated liposomal [105]	<p style="text-align: center;">Irynotekan liposomowy</p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>Nie należy stosować preparatu Onivyde® pegylated liposomal zamiennie z nieliposomowymi preparatami, zawierającymi irynotekan</u>: nie są one równoważne. • <u>Ryzyko wystąpienia mielosupresji/neutropenii</u>: zaleca się monitorowanie pełnej morfologii krwi. Chorym po ciężkich zdarzeniach hematologicznych zaleca się zmniejszenie dawki preparatu lub odstawienie leku. W przypadku wystąpienia gorączki neutropenicznej lub spadku liczby leukocytów <1500 komórek/mm³ należy przerwać podawanie leku. Gorączkę neutropeniczną należy w trybie pilnym poddać leczeniu szpitalnemu z dożylnym podaniem antybiotyków o szerokim spektrum działania. U pacjentów po radioterapii jamy brzusznej zaleca się użycie czynników wzrostu komórek szp. ku. Podwyższone ryzyko wystąpienia mielosupresja/neutropenii występuje u pacjentów z deficytem glukuronidacji bilirubiny i u pacjentów rasy żółtej. • <u>Ryzyko poważnych lub śmiertelnych zakażeń</u>: należy unkać podawania żywych szczepionek, szczególnie u pacjentów z osłabioną odpornością. Odpowiedź na szczepionki zabite lub inaktywowane może być obniżona. • <u>Nie należy stosować irynotekanu liposomowego wraz z silnymi inhibitorami CYP3A4 lub UGT1A1</u> (z wyjątkiem przypadków braku innych możliwości terapeutycznych. Inhibitory CYP3A4 należy odstawić co najmniej tydzień przed rozpoczęciem leczenia irynotekaniem liposomowym. • <u>Nie należy stosować preparatu wraz z silnymi induktorami CYP3A4</u>: należy rozważyć zastępcze leczenie metodami nieindukującymi enzymu na co najmniej 2 tygodnie przed rozpoczęciem terapii irynotekaniem liposomowym. • <u>Ryzyko wystąpienia biegunki, w tym ciężkiej i zagrażającej życiu</u>: u pacjentów z wczesną biegunką należy rozważyć profilaktyczne lub terapeutyczne użycie atropinie. Pacjenci powinni dysponować loperamidem w celu ewentualnego leczenia późnej biegunki, w przypadku utrzymywania się biegunki przez dłużej niż 24 godziny, należy rozważyć dodanie wspomagających antybiotyków doustnych. Nie należy rozpoczynać nowego cyklu terapii przed zmniejszeniem biegunki do stopnia ≤ 1. Po wystąpieniu biegunki 3. i 4. stopnia należy zmniejszyć kolejną dawkę preparatu Onivyde® pegylated liposomal. Chorym z niedrożnością jelit i przewlekłym zapaleniem jelit nie należy podawać preparatu aż do ustąpienia objawów. • <u>Ryzyko wystąpienia reakcji cholinergicznych towarzyszących biegunce o wczesnym początku</u>: w przypadku ich wystąpienia należy podać atropinę. • <u>Ryzyko wystąpienia ostrych reakcji na infuzję i reakcji powiązanych</u>: w przypadku wystąpienia ciężkiej reakcji nadwrażliwości należy przerwać podawanie produktu. • <u>Zwiększone ryzyko poważnych zakażeń u pacjentów po operacji Whipple'a</u>: zalecane jest monitorowanie tej grupy pacjentów. • <u>Ryzyko wystąpienia incydentów zakrzepowo-zatorowych</u>: należy przeprowadzić dokładny wywiad lekarski, w celu zidentyfikowania pacjentów z różnymi czynnikami ryzyka. • <u>Ryzyko wystąpienia toksyczności płucnej, w tym prowadzącej do zgonu</u>: należy monitorować pacjentów z czynnikami ryzyka, w przypadku wystąpienia lub nasilenia istniejącej duszności, kaszlu lub gorączki leczenie należy przerwać do momentu wykonania badań diagnostycznych, a w przypadku rozpoznania śródmiąższowej choroby płuc odstawić. • <u>Ryzyko wystąpienia zaburzeń czynności wątroby</u>: zaleca się zachować ostrożność przy podawaniu produktu w skojarzeniu z innymi lekami hepatotoksycznymi, zwłaszcza u pacjentów z istniejącym zaburzeniem wątroby, a w grupie pacjentów z całkowitym stężeniem bilirubiny w zakresie 1,0–2,0 mg/dl należy często monitorować pełną morfologię krwi. • <u>Należy zachować ostrożność przy podawaniu irynotekanu liposomowego u pacjentów z niedowagą</u>.
	<p>5-fluorouracyl</p>
5-Fluorouracyl- Ebewe®	<ul style="list-style-type: none"> • <u>Ryzyko zwiększonej toksyczności 5FU przy jednoczesnym stosowaniu analogów nukleozydów (np. brywudyna, sorywudyna)</u>: zaleca się co najmniej 4 tyg. przerwę pomiędzy podawaniem preparatów. W przypadku podania brywudyny pacjentom leczonym 5FU zalecana jest natychmiastowa hospitalizacja z zastosowaniem wszechkierunkowych zapobiegających zakażeniom ogólnoustrojowym i odwodnieniu.
Fluorouracyl medac®	<ul style="list-style-type: none"> • <u>Należy kontrolować stężenie fenytoiny w osoczu w przypadku jednoczesnego stosowania z 5FU</u>. • <u>Ryzyko działania kardiotoksycznego</u>: zaleca się ostrożność u pacjentów z chorobą serca w wywiadzie lub bólem w klatce piersiowej w trakcie leczenia. Należy regularnie kontrolować czynność serca. Jeśli wystąpią objawy ciężkiej kardiotoksyczności leczenie należy przerwać.
Fluorouracyl Accord® [106–108]	<ul style="list-style-type: none"> • <u>Ryzyko encefalopatii</u>: jeśli u pacjenta wystąpią objawy takie jak: zaburzenia psychiczne, splątanie, dezorientacja śpiączka lub ataksja należy przerwać leczenie i oznaczyć stężenie amoniaku w surowicy. • <u>Ryzyko uszkodzenia ściany jelita</u>: w przypadku jego wystąpienia zaleca się leczenie objawowe.

Preparat	Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności
	<ul style="list-style-type: none"> • <u>Przed i w trakcie leczenia 5FU zaleca się wykonywanie:</u> codziennej kontroli występowania zmian w obrębie błony śluzowej jamy ustnej i gardła, morfologii z rozmazem i oznaczeniem liczby płytek krwi (przed każdym podaniem 5FU), oceny wskaźników retencji oraz wskaźników czynności wątroby. • <u>Należy kontrolować wartości wskaźnika Quicka w trakcie jednoczesnego stosowania doustnych leków przeciwwzakrzepowych i 5FU.</u> • <u>Ryzyko zapalenia błony śluzowej jamy ustnej/przewodu pokarmowego, biegunki i krwawienia:</u> należy skontaktować się z lekarzem w przypadku wystąpienia ww. objawów. • <u>Preparat należy podawać pod ścisłą kontrolą lekarza z doświadczeniem w leczeniu cytotoksycznym,</u> zaleca się by terapię początkową przeprowadzić w szpitalu. • <u>Ryzyko wystąpienia leukopenii:</u> zaleca się codzienną kontrolę poziomu białych krwinek i płytek krwi. W przypadku wystąpienia: spadku liczby płytek krwi $<100\ 000/\text{mm}^3$ lub leukocytów $<3500/\text{mm}^3$, objawów zapalenia lub owrzodzenia błony śluzowej jamy ustnej lub przewodu pokarmowego, ciężkiej biegunki, krwawienia z przewodu pokarmowego, krwotoku należy przerwać leczenie. W przypadku spadku poziomu leukocytów $<2000/\text{mm}^3$, szczególnie przy granulocytopenii, zaleca się umieszczenie pacjenta w izolatce szpitalnej i zastosowanie wszelkich środków zapobiegających zakażeniu ogólnoustrojowemu. • <u>Należy zachować ostrożność w doborze pacjentów i ustalaniu dawkowania</u> ze względu na wąski margines bezpieczeństwa 5FU. • <u>Należy zachować ostrożność podczas stosowania 5FU u pacjentów z:</u> zaburzeniami czynności nerek, wątroby, żółtaczką, bólami w klatce piersiowej w czasie leczenia lub przed nim, chorobą serca w wywiadzie, a szczególnie po napromieniowaniu dużymi dawkami okolic miednicy, leczonych środkami a kilującymi oraz po usunięciu nadnerczy lub przysadki. Szczególną ostrożność należy również zachować w przypadku pacjentów osłabionych i w podeszłym wieku. • <u>Należy zachować szczególną ostrożność na etapie przygotowywania i podawania:</u> preparat należy przygotowywać w warunkach jałowych stosując odzież ochronną, unikać kontaktu leku ze skórą i błonami śluzowymi, wyłączając z przygotowania i podawania kobiety w ciąży. • <u>Ryzyko nasilenia toksyczności u pacjentów z częściowym niedoborem dehydrogenazy dihydropyrimidynowej (DPD) oraz zagrażającej życiu toksyczności u pacjentów z całkowitym niedoborem DPD:</u> przed rozpoczęciem leczenia zaleca się przeprowadzenie badania fenotypu i (lub) genotypu pacjenta, w celu identyfikacji ewentualnego niedoboru DPD, u pacjentów z częściowym niedoborem DPD należy rozważyć zastosowanie mniejszej dawki początkowej, natomiast u pacjentów z całkowitym niedoborem DPD nie należy stosować 5FU. • <u>Przy jednoczesnym stosowaniu z kwasem folinowym konieczność większej redukcji dawki w wypadku wystąpienia objawów toksyczności.</u> • <u>Konieczność stosowania skutecznej antykoncepcji przez kobiety i mężczyzn w wieku rozrodczym podczas i do 6 miesięcy po zakończeniu leczenia.</u> • <u>Należy wziąć pod uwagę zawartość sodu w produkcie w przypadku pacjentów kontrolujących jego zawartość w diecie.</u>
	<p style="text-align: center;">Leukoworyna (folinian wapnia / I-folinian disodu)</p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>Leukoworynę (folinian wapnia / I-folinian disodu) w zależności od produktu należy podawać wyłącznie doustnie, dożylnie lub domięśniowo, nie należy natomiast podawać go dooponowo/dokanałowo.</u> • <u>Preparaty należy stosować jednocześnie z metotreksatem lub 5FU pod ścisłym nadzorem lekarza z doświadczeniem w zakresie stosowania chemioterapii przeciwnowotworowej.</u> • <u>Ryzyko maskowania objawów niedokrwistości złośliwej i innych wynikających z niedoboru wit. B₁₂.</u> • <u>Nie należy leczyć preparatami, zawierającymi leukoworynę (folinian wapnia)/ L-folinian disodu makrocytemii spowodowanej stosowaniem cytostatyków będących inhibitorami syntezy DNA.</u> • <u>Ryzyko występowania częstszych napadów drgawkowych u pacjentów z padaczką leczonych fenytoiną, fenobarbitaliem, prymidonem i sukcynoimidem</u> w wyniku zmniejszenia stężenia leków w osoczu: zalecana kontrola kliniczna, kontrola stężenia leków przeciwpadaczkowych i dostosowanie ich dawkowania. • <u>Kobiety w trakcie leczenia folinianem wapnia nie powinny zachodzić w ciążę, zalecane stosowanie skutecznej antykoncepcji.</u> • <u>Ryzyko nasilenia toksyczności 5FU w terapii skojarzonej z LV, zwłaszcza u pacjentów w podeszłym wieku lub w złym stanie ogólnym. W przypadku wystąpienia objawów toksycznych należy zmniejszyć dawkę 5FU bardziej niż podczas monoterapii.</u> • <u>Nie należy rozpoczynać ani kontynuować leczenia 5FU w skojarzeniu z LV u pacjentów z objawami toksycznego działania na przewód pokarmowy, aż do całkowitego ustąpienia objawów.</u> • <u>Ryzyko zgonu u pacjentów z biegunką w trakcie terapii 5FU:</u> zaleca się ściśle monitorowanie stanu zdrowia pacjentów aż do całkowitego ustąpienia objawów. • <u>U pacjentów w podeszłym wieku i po wstępnej radioterapii zaleca się rozpoczęcie leczenia zmniejszoną dawką 5FU.</u> • <u>Nie należy mieszać LV z 5FU w tym samym wstrzyknięciu dożylnym ani w infuzji.</u> • <u>Należy kontrolować stężenie wapnia podczas terapii 5FU w skojarzeniu z LV:</u> ewentualne niedobory wapnia należy uzupełnić.
<p>Calciumfolinat- Ebewe®</p>	
<p>Calcium folinate Sandoz®</p>	
<p>Levofolic® [109–111]</p>	

Preparat	Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności
	<p style="text-align: center;">Oksaliplatyna</p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>Oksaliplatynę należy podawać wyłącznie w specjalistycznych ośrodkach onkologicznych pod kontrolą doświadczonego onkologa.</u> • <u>Należy ściśle kontrolować pacjentów z zaburzeniami nerek (od lekkich do umiarkowanych), a dawkę dostosować w zależności od objawów toksycznych.</u> • <u>Należy ściśle obserwować pacjentów z objawami nadwrażliwości na związki platyny:</u> w przypadku wystąpienia objawów anafilaksji, infuzję należy przerwać i rozpocząć leczenie objawowe; ponowne podanie leku u takich pacjentów jest przeciwwskazane. • <u>Ryzyko reakcji krzyżowych,</u> również zakończonych zgonem związanych ze stosowaniem wszystkich związków platyny. • <u>W przypadku wynacznienia należy przerwać infuzję i rozpocząć miejscowe leczenie objawowe.</u> • <u>Należy obserwować pacjentów pod kątem objawów neurotoksycznych,</u> szczególnie podczas terapii łączonej z produktami o swoistej neurotoksyczności. Należy przeprowadzić badanie neurologiczne przed i okresowo po każdym podaniu leku; w przypadku ostrej dyzestezji gardła i krtani w trakcie lub po 2 h infuzji, należy wydłużyć kolejną infuzję do 6 h. • <u>Ryzyko wystąpienia neuropatii obwodowej:</u> w przypadku objawów neurologicznych (parestezji, dyzestezji) należy dostosować dawkowanie do czasu trwania i nasilenia objawów wg zaleceń zamieszczonych w ChPL. • <u>Ryzyko zespołu odwracalnej tylnej leukoencefalopatii:</u> zaleca się potwierdzenie rozpoznania w badaniach obrazowych mózgu, najlepiej MRI. • <u>Ryzyko toksycznego działania leku na układ pokarmowy (nudności, wymioty, biegunka, odwodnienie):</u> należy zastosować leki przeciwwymiotne zapobiegawczo i/lub terapeutycznie; w przypadku ciężkiej biegunki i/lub wymiotów istnieje ryzyko odwodnienia, porażennej niedrożności jelit, niedrożności jelit, hipokaliemii, kwasicy metabolicznej i niewydolności nerek, szczególnie w terapii skojarzonej z 5FU. • <u>Ryzyko niedokrwienia jelita, w tym również zakończonego zgonem:</u> w przypadku wystąpienia należy przerwać leczenie i wdrożyć postępowanie zawarte w ChPL. • <u>Ryzyko wystąpienia zmian hematologicznych:</u> w przypadku objawów toksyczności ze strony układu krwiotwórczego (liczba neutrofilów $<1,5 \times 10^9/l$ lub liczba płytek krwi $<50 \times 10^9/l$) należy zawiesić następny cykl leczenia do czasu normalizacji parametrów; należy wykonać badanie morfologii krwi z rozmazem przed rozpoczęciem leczenia i każdym kolejnym cyklem. • <u>Ryzyko posocznicy, posocznicy neutropenicznej i wstrząsu septycznego, również zakończone:</u> w razie wystąpienia leczenie oksaliplatyną należy przerwać. • <u>W przypadku zapalenia błony śluzowej jamy ustnej z neutropenią lub bez należy odłożyć kolejny cykl leczenia do momentu wyleczenia zapalenia i osiągnięcia wartości neutrofilów $\geq 1,5 \times 10^9/l$.</u> • <u>W przypadku terapii skojarzonej z 5FU, należy dostosowywać dawki leku do objawów toksyczności związanych z 5FU.</u> • <u>W przypadku biegunki 4. stopnia, neutropenii 3.-4. stopnia, gorączki neutropenicznej, epizodu temperatury $>38,3^\circ C$ lub utrzymującej się ponad 1 h temperatury $>38^\circ C$, małopłytkowości stopnia 3.-4. należy zmniejszyć dawkę 5FU oraz OXA wg zaleceń zawartych w ChPL.</u> • <u>Należy przerwać leczenie w przypadku niewyjaśnionych objawów ze strony układu oddechowego do czasu wykluczenia śródmiąższowej choroby płuc lub zwłóknienia płuc.</u> • <u>Ryzyko wystąpienia zespołu hemolityczno-mocznikowego.</u> Należy przerwać leczenie w przypadku nagłego zmniejszenia stężenia hemoglobiny z jednoczesną małopłytkowością, zwiększenia stężenia bilirubiny i kreatyniny w surowicy, azotu mocznikowego we krwi lub aktywności dehydrogenazy mleczanowej. • <u>Ryzyko wystąpienia zespołu rozsianego wykrzepiania wewnątrznaczyniowego, również zakończonego zgonem:</u> w razie wystąpienia terapię należy przerwać i rozpocząć odpowiednie leczenie. • <u>Ryzyko wydłużenia odstępu QT i w konsekwencji zwiększone ryzyko komorowych zaburzeń rytmu serca, w tym prowadzących do śmierci:</u> zaleca się kontrolę odstępu QT przed i po podaniu leku. Należy zachować ostrożność u osób z historią i predyspozycjami do wydłużenia odstępu QT, stosujących produkty lecznicze wydłużające odstęp QT lub z zaburzeniami elektrolitowymi (hipokaliemia, hipokalcemia, hipomagnezemia). W razie wystąpienia wydłużenia odstępu QT leczenie należy przerwać. • <u>Ryzyko rhabdmiolizy, również zakończonej zgonem:</u> w przypadku wystąpienia bólu mięśni, obrzęku wraz z osłabieniem, gorączką lub ciemnym zabarwieniem moczy, leczenie należy przerwać. Należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego stosowania innych produktów leczniczych związanych z wystąpieniem rhabdmiolizy. • <u>Ryzyko owrzodzenia błony śluzowej żołądka i jelit oraz powikłań: krwawienia z przewodu pokarmowego i perforacji (z możliwym skutkiem śmiertelnym).</u> • <u>Ryzyko bardzo rzadkich przypadków rozwoju zaburzeń czynności naczyń wątrobowych.</u> • <u>Zaleca się skuteczne metody zapobiegania ciąży zarówno przez mężczyzn jak i przez kobiety.</u> • <u>Ryzyko nieodwracalnej nieplodności u mężczyzn.</u> • <u>Ryzyko krwawienia dootrzewnowego w przypadku podania dootrzewnowego leku.</u>

Oxaliplatinum
Accord®
Oxaliplatin
Kabi®
[112, 113]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

10. Wyniki opracowań wtórnych

W wyniku systematycznego przeszukania baz informacji medycznej odnaleziono 7 opracowań wtórnych, spełniających kryteria włączenia do analizy klinicznej, w ramach których dokonano również oceny skuteczności i bezpieczeństwa preparatu Onivyde®. Spośród odnalezionych prac, 2 przeglądy były dedykowane wyłącznie ocenianej interwencji, natomiast pozostałe obejmowały szereg różnych schematów chemioterapii, w tym również nal-IRI + 5FU/LV.

Charakterystykę zidentyfikowanych opracowań wtórnych wraz z wnioskami sformułowanymi przez autorów prac przedstawiono poniżej (Tabela 46).

Tabela 46.
Charakterystyka opracowań wtórnych

Autor	Cel	Metodyka	Oceniane interwencje	Wyniki przeglądu	AMSTAR II
<p>Petrelli 2017 [81]</p>	<p>Przegląd systematyczny i metaanaliza przeprowadzona w celu oceny skuteczności i bezpieczeństwa schematów leczenia opartych na OXA lub IRI u pacjentów z uogólnionym rakiem trzustki po niepowodzeniu I linii leczenia gemcytabiną.</p>	<p>Populacja: Pacjenci z uogólnionym gruczolakorakiem trzustki po niepowodzeniu I linii leczenia gemcytabiną</p> <p>Metodyka: RCT, nRCT opublikowane w j. angielskim, z >20 pacjentami</p> <p>Przeszukiwane źródła danych: PubMed, Embase, SCOPUS, CINAHL, Web of Science, The Cochrane Library (do grudnia 2016 roku), abstrakty konferencyjne odnalezione na stronach ASCO i ESMO</p> <p>Analiza danych: Ilościowa i jakościowa</p>	<p>Schematy oparte na OXA lub IRI, np.:</p> <ul style="list-style-type: none"> • nal-IRI + 5FU/FA • FOLFOX (5FU + LV + OXA), FOLFOX4, OFF, mFOLFOX, FOLFOX6,) • FOLFIRI (FOLFIRI, FOLFIRI3, mFOLFIRI) • XELOX • XELIRI 	<p>Liczba badań / (liczba pacjentów): 24 / (1129a)</p> <p>Wnioski autorów: Schematy leczenia oparte na OXA i IRI wykazują porównywalną skuteczność kliniczną u pacjentów z zaawansowanym rakiem trzustki po niepowodzeniu leczenia gemcytabiną.</p>	<p>Krytycznie niska</p>
<p>Vogel 2016 [82]</p>	<p>Przegląd systematyczny oceniający skuteczność i bezpieczeństwo leczenia zaawansowanej postaci raka trzustki w oparciu o schematy z użyciem OXA i IRI u pacjentów uprzednio leczonych gemcytabiną.</p>	<p>Populacja: Pacjenci z zaawansowanym rakiem trzustki uprzednio leczeni gemcytabiną</p> <p>Metodyka: RCT</p> <p>Przeszukiwane źródła danych: PubMed, przegląd abstraktów i posterów opublikowanych przez ASCO i ESMO w latach 2014-2015, clinicaltrials.gov</p> <p>Analiza danych: Jakościowa</p>	<p>Schematy oparte na OXA i/lub IRI:</p> <ul style="list-style-type: none"> • nal-IRI + 5FU/ LV • OFF • mFOLFOX6 • mFOLFOX • mFOLFIRI3 	<p>Liczba badań / (liczba pacjentów): 4 / (565)</p> <p>Wnioski autorów: Ze względu na znaczną heterogeniczność zakwalifikowanych badań (w zakresie metodyki, stosowanych interwencji oraz charakterystyki wyjściowej pacjentów) nie jest możliwe przeprowadzenie porównania pośredniego z dostosowaniem. Ze względu na brak badań porównujących bezpośrednio terapię nal-IRI ze schematami opartymi na OXA zalecana jest oddzielna interpretacja wyników poszczególnych badań w kontekście zakwalifikowanych populacji.</p>	<p>Krytycznie niska</p>

Autor	Cel	Metodyka	Oceniane interwencje	Wyniki przeglądu	AMSTAR II
<p>Garcia 2017 [83]</p>	<p>Przegląd systematyczny oceniający skuteczność i bezpieczeństwo różnych schematów chemioterapii stosowanych u pacjentów w podeszłym wieku z gruczolakiem trzustki</p>	<p>Populacja: Pacjenci w podeszłym wieku z gruczolakiem trzustki</p> <p>Metodyka: bd</p> <p>Przeszukiwane źródła danych: PubMed, abstrakty opublikowane przez ASCO i ESMO</p> <p>Analiza danych: Jakościowa</p>	<ul style="list-style-type: none"> • FOLFIRINOX • GEM + nabPTX • nal-IRI + 5FU/LV • GEM + CAPE 	<p>Liczba badań / (liczba pacjentów): bd / (bd)b</p> <p>Wnioski autorów: Dostępne dowody naukowe wskazują, że istotne korzyści kliniczne z zastosowania ocenianych schematów terapeutycznych mogą odnosić pacjenci w relatywnie dobrym stanie ogólnym i podeszłym wieku. Autorzy analizy nie zamieścili w badaniu wniosków odnoszących się do schematu leczenia, będącego przedmiotem zainteresowania (nal-IRI + 5FU/LV), z wyjątkiem uwagi iż w badaniu NAPOLI-1 brali udział pacjenci do 70 r.ż.</p>	<p>Krytycznie niska</p>
<p>Sonbol 2017 [84]</p>	<p>Przegląd systematyczny z metaanalizą oceniający skuteczność schematów chemioterapeutycznych opartych o OXA i IRI w skojarzeniu z fluoropirymidyną u pacjentów z gruczolakiem trzustki po niepowodzeniu terapii gemcytabiną.</p>	<p>Populacja: Pacjenci z gruczolakiem trzustki po niepowodzeniu terapii gemcytabiną</p> <p>Metodyka: RCT</p> <p>Przeszukiwane źródła danych: MEDLINE, EMBASE, Cochrane (CENTRAL) (styczeń 2017)</p> <p>Analiza danych: Jakościowa i ilościowa</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Schematy oparte o skojarzenie OXA z fluoropirymidyną • Schematy oparte o skojarzenie IRI/nal-IRI z fluoropirymidyną 	<p>Liczba badań / (liczba pacjentów): 5 / (895)</p> <p>Wnioski autorów: Stosowanie schematów chemioterapii, zawierających OXA lub IRI/nal-IRI w skojarzeniu z fluoropirymidyną prowadzi do wydłużenia PFS w porównaniu ze stosowaniem schematów opartych o samą fluoropirymidynę. Dodanie IRI/nal-IRI do fluoropirymidyny wydłuża OS, czego nie obserwuje się w przypadku dodania OXA do schematu opartego o fluoropirymidynę. IRI w skojarzeniu z fluoropirymidyną, a zwłaszcza nal-IRI w skojarzeniu z 5FU jest uznawana za najbardziej odpowiednią opcję terapeutyczną dla pacjentów z uogólnionym gruczolakiem trzustki po niepowodzeniu leczenia gemcytabiną.</p>	<p>Krytycznie niska</p>
<p>Frampton 2020 [85]</p>	<p>Przegląd systematyczny oceniający skuteczność i bezpieczeństwo schematu nal-IRI w skojarzeniu z 5FU/LV u pacjentów z uogólnionym gruczolakiem przewodowym trzustki po niepowodzeniu terapii gemcytabiną.</p>	<p>Populacja: Pacjenci z uogólnionym gruczolakiem trzustki po niepowodzeniu terapii gemcytabiną</p> <p>Metodyka: bd (artykuły opublikowane w jęz. ang.)</p> <p>Przeszukiwane źródła danych: MEDLINE, EMBASE (od 2017 r. do chwili obecnej), rejestry/bazy badań klinicznych. Data ostatniego przeszukania: 4 VI 2020 r.</p> <p>Analiza danych: Jakościowa</p>	<ul style="list-style-type: none"> • nal-IRI + 5-FU/LV 	<p>Liczba badań / (liczba pacjentów): bd / bd</p> <p>Wnioski autorów: Schemat nal-IRI + 5FU/LV jest pierwszą zarejestrowaną terapią dla pacjentów z uogólnionym gruczolakiem trzustki po niepowodzeniu terapii gemcytabiną do stosowania w II i kolejnych liniach leczenia. Terapia ta stanowi wartościową opcję terapeutyczną w tym wskazaniu.</p>	<p>Krytycznie niska</p>

Autor	Cel	Metodyka	Oceniane interwencje	Wyniki przeglądu	AMSTAR II
<p>Koeller 2020 [86]</p>	<p>Przeegląd systematyczny oceniający skuteczność i bezpieczeństwo schematu nal-IRI + 5-FU/LV stosowanego w rzeczywistej praktyce klinicznej u pacjentów z uogólnionym gruczolakorakiem trzustki po niepowodzeniu terapii gemcytabiną.</p>	<p>Populacja: Pacjenci z uogólnionym gruczolakorakiem trzustki po niepowodzeniu terapii gemcytabiną</p> <p>Metodyka: RWD opublikowane po 2014 r.</p> <p>Przeszukiwane źródła danych: PubMed Central, EMBASE, materiały konferencyjne (I 2014–IX 2019)</p> <p>Analiza danych: Jakościowa</p>	<ul style="list-style-type: none"> • nal-IRI + 5-FU/LV 	<p>Liczba badań / (liczba pacjentów): 6 / (486)</p> <p>Wnioski autorów: Autorzy badania wskazują, iż wyniki dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa w badaniach rzeczywistej praktyki klinicznej są zbliżone do wyników badania NAPOLI-1, pomimo faktu, iż w badaniach obserwacyjnych pacjenci byli bardziej obciążeni (starsi, z bardziej znaczącą progresją choroby, gorszym stanem sprawności ogólnej i po większej liczbie linii leczenia) niż w badaniu NAPOLI-1.</p>	<p>Krytycznie niska</p>
<p>Wainberg 2020 [87]</p>	<p>Przeegląd systematyczny z metaanalizą oceniający skuteczność i bezpieczeństwo schematów opartych o 5-FU oraz OXA (FOLFOX) u pacjentów z uogólnionym rakiem trzustki po niepowodzeniu terapii gemcytabiną i porównanie uzyskanych wyników z wynikami dla terapii nal-IRI + 5-FU/LV.</p>	<p>Populacja: Pacjenci z miejscowo zaawansowanym/uogólnionym rakiem trzustki po niepowodzeniu terapii gemcytabiną</p> <p>Metodyka: RCT</p> <p>Przeszukiwane źródła danych: PubMed, EMBASE, The Cochrane Library, Clinicaltrials.gov, FDA, abstrakty i materiały konferencyjne, (I I 1990–30 VI 2019)</p> <p>Analiza danych: Jakościowa i ilościowa</p>	<ul style="list-style-type: none"> • FOLFOX • nal-IRI + 5-FU/LV 	<p>Liczba badań / (liczba pacjentów): 11 / (454)^c</p> <p>Wnioski autorów: Schematy leczenia oparte na OXA i 5-FU oraz nal-IRI + 5-FU/LV cechują się numerycznie zbliżoną skutecznością kliniczną oraz bezpieczeństwem w populacji pacjentów z zaawansowanym rakiem trzustki po niepowodzeniu leczenia gemcytabiną.</p>	<p>Krytycznie niska</p>

CAPE – kapecytabina; XELOX, XELIRI – schematy leczenia oparte o kapecytabinę

a) Podana liczba pacjentów odnosi się wyłącznie do ocenianych w opracowaniu ramion.

b) W opracowaniu nie podano liczby badań włączonych do przeglądu systematycznego, w opracowaniu łącznie uwzględniono 49 publikacji.

c) Dotyczy tylko badań dla FOLFOX, bez uwzględnienia badania dla nal-IRI + 5-FU/LV (NAPOLI-1).

11. Znaczenie kliniczne ocenianej interwencji

Narzędzie: Algorytm do oceny korzyści klinicznej wg ESMO - *Magnitude of Clinical Benefit Scale*, v. 1.1 [115]

Metoda oceny: Formularz nr 2a – ocena interwencji, których celem nie jest wyleczenie pacjenta i dla której pierwszorzędnym punktem końcowym w badaniu jest OS, a mediana OS w przypadku standardowego leczenia wynosi ≤ 12 mies.

Zasady oceny: Zgodnie z instrukcją wypełniania skali, w oszacowaniu wstępnej oceny korzyści klinicznej uwzględnia się najwyższy GRADE. Finalna ocena korzyści klinicznej jest definiowana jako suma najwyższego GRADE i ewentualnych dodatkowych punktów. W przypadku progów HR dla poszczególnych GRADE, brany jest pod uwagę dolny przedział ufności, a nie wartość estymowana.

Maksymalna ocena korzyści klinicznej dla formularza nr 2a to 5/5. Zgodnie z wytycznymi ESMO, do rozważania szybkiej refundacji terapii wystarczające może być uzyskanie 4/5 punktów.

Wyniki: Korzyść kliniczną z zastosowania nIRI + FU/LV należy uznać za umiarkowaną (3/5 punktów). Z kolei na podstawie wyników w populacji PP uzyskano wynik 4/5 punktów w skali ESMO-MCBS. Świadczy to o wysokiej korzyści klinicznej ze schematu nIRI+5FU/LV i stanowi argument wspierający szybką refundację nIRI w populacji docelowej (Tabela 47).

Tabela 47.
Ocena korzyści klinicznej dla terapii nal-IRI + 5FU/LV

Kryterium	POPULACJA ITT		POPULACJA PP	
	Spełnienie kryterium	Uzasadnienie	Spełnienie kryterium	Uzasadnienie
GRADE 4				
HR $\leq 0,65$ <u>ORAZ</u> zysk ≥ 3 mies.	-	-	✓	HR = 0,57 [0,37; 0,88] zysk w przeżyciu = 3,8 mies.
Wzrost w 2-letnim przeżyciu $\geq 10\%$	-	-	-	Spełniono założenia GRADE 4
GRADE 3				
HR $\leq 0,65$ <u>ORAZ</u> zysk ≥ 2 , < 3 mies.	✓	HR = 0,75 [0,57; 0,99] zysk w przeżyciu = 2,0 mies.	-	Spełniono założenia GRADE 4
GRADE 2				
HR $\leq 0,65$ <u>ORAZ</u> zysk $\geq 1,5$, < 2 mies.	-	Spełniono założenia GRADE 3	-	Spełniono założenia GRADE 4
HR $> 0,65-0,70$ <u>ORAZ</u> zysk $\geq 1,5$ mies.	-	Spełniono założenia GRADE 3	-	Spełniono założenia GRADE 4
GRADE 1				
HR $> 0,70$ <u>LUB</u> zysk $< 1,5$ mies.	-	Spełniono założenia GRADE 3	-	Spełniono założenia GRADE 4
Wstępna ocena korzyści klinicznej	3		4	
Ocena jakości życia / ocena toksyczności stopnia 3–4^a				

Kryterium	POPULACJA ITT		POPULACJA PP	
	Spełnienie kryterium	Uzasadnienie	Spełnienie kryterium	Uzasadnienie
Czy doszło do poprawy jakości życia ocenianej w ramach drugorzędowych punktów końcowych?	X	Zbliżona jakość życia pomiędzy grupami.	X	Brak danych dla jakości życia w populacji PP.
Czy występuje istotnie statystycznie mniej toksyczności stopnia 3-4 wpływających na codzienne samopoczucie? ^a	X	Istotne statystycznie zwiększenie toksyczności 3-4 stopnia.	X	Brak poprawy toksyczności 3-4 stopnia.
Dodatkowe punkty^b	+0		+0	
Finalna ocena korzyści klinicznej^c	3/5 (NIEISTOTNA KLINICZNIE)		4/5 (ISTOTNA KLINICZNIE)	

a) Nie dotyczy łysienia i mielosupresji. Dotyczy toksyczności takiej jak: przewlekłe mdłości, biegunka, zmęczenie itp.

b) Należy przyznać dodatkowy punkt, jeżeli doszło do poprawy jakości życia i/lub zmniejszenia toksyczności stopnia 3-4 wpływających na codzienne samopoczucie.

c) Należy przyznać jeszcze jeden dodatkowy punkt, jeżeli jest obserwowane długoterminowe wypłaszczenie (*plateau*) krzywej przeżycia oraz korzystny wpływ na OS w ciągu 5 lat

12. Wnioski końcowe

Onivyde® jest pierwszym lekiem o udowodnionej skuteczności w leczeniu uogólnionego gruczolaka trzustki z progresją choroby po terapii opartej na GEM stosowanej w stadium uogólnionym w porównaniu do obecnie stosowanych opcji terapeutycznych (wśród których brak jest jednolitego standardu). Jest to pierwszy i jedyny lek zarejestrowany w leczeniu gruczolaka trzustki z przerzutami, w połączeniu z 5-fluorouracylem i leukoworyną (folinianem wapnia), u dorosłych pacjentów z progresją choroby po terapii opartej na gemcytabinie. Jednocześnie najnowsze wytyczne praktyki klinicznej (ESMO, NCCN) rekomendują stosowanie Onivyde® w populacji dorosłych chorych z gruczolakorakiem trzustki z progresją choroby po terapii opartej na gemcytabinie i wskazują ten lek jako opcję preferowaną spośród wszystkich innych dostępnych metod leczenia.

Wyniki analizy klinicznej na podstawie RCT

W kluczowym badaniu z randomizacją (NAPOLI-1) wykazano, że stosowanie nal-IRI + 5FU/LV w porównaniu z 5FU/LV przyczynia się do wydłużenia przeżycia całkowitego, przeżycia wolnego od progresji choroby oraz czasu do niepowodzenia leczenia, a także zwiększa szansę uzyskania odpowiedzi na leczenie, w tym również odpowiedzi mierzonej poziomem markera CA 19-9. Szczególnie duże korzyści odnosili pacjenci, którzy otrzymali co najmniej 80% przepisanego leczenia w pierwszych 6 tygodnia (*populacja per protocol*). W tej grupie chorych w porównaniu z grupą kontrolną (5FU/LV) mediana przeżycia całkowitego była dłuższa o około 4 mies., a mediana przeżycia wolnego od progresji o 2,7 mies., co odpowiada poprawie przeżycia całkowitego o 75%, a przeżycia wolnego od progresji o 170%, co stanowi istotną wartość dodaną względem aktualnego standardu postępowania. Stosowanie nal-IRI + 5FU/LV w porównaniu z 5FU/LV skutkowało utrzymaniem jakości życia, a wyniki przeprowadzonej analizy metodą Q-TWIST wskazały na istotną statystycznie i klinicznie przewagę nal-IRI + 5FU/LV nad 5FU/LV w zakresie przeżycia pacjentów, skorygowanego jego jakością.

Pomimo faktu, iż badanie NAPOLI-1 zostało przeprowadzone w populacji szerszej aniżeli populacja docelowa, większość chorych uczestniczących w badaniu (87% – dla grup uwzględnionych w niniejszej analizie) odpowiadała populacji docelowej (czyli pacjentom z uogólnionym gruczolakorakiem trzustki z progresją choroby po terapii opartej na gemcytabinie (w monoterapii lub terapii skojarzonej) stosowanej w stadium uogólnionego gruczolaka trzustki). Wyniki analizy warstwowej przeprowadzonej w odniesieniu do I-rzędowego punktu końcowego, jakim było przeżycie całkowite (OS) wskazują, że korzyści ze stosowania nal-IRI + 5FU/LV obserwowane są zarówno w populacji ogólnej, jak i w populacji docelowej. Mając na uwadze liczbę pacjentów w badaniu NAPOLI-1 odpowiadającą populacji docelowej oraz uzyskany efekt w odniesieniu do przeżycia całkowitego można przyjąć, że w przypadku pozostałych punktów końcowych estymatory skuteczności (HR, RR) oszacowane dla populacji ogólnej dotyczą również populacji docelowej.

Ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych, w tym całkowitej liczby pacjentów z AE, TEAE, ciężkich TEAE czy AE prowadzących do zaprzestania terapii było porównywalne pomiędzy grupami. Stosowanie

nal-IRI + 5FU/LV wiązało się mniejszym ryzykiem wystąpienia zgonu z powodu AE, natomiast z większym ryzykiem TEAE związanych z leczeniem oraz AE i TEAE ≥ 3 związanych z leczeniem.

Wyniki analizy klinicznej na podstawie RWD

W ramach badania Kieler 2019 odnotowano istotną statystycznie przewagę nal-IRI + 5FU/LV nad FOLFOX w populacji chorych z rakiem trzustki z progresją choroby po terapii opartej na gemcytabinie w zakresie przeżycia wolnego od progresji choroby (HR = 0,47 [0,27; 0,81]), co oznacza, że oceniana interwencja zmniejsza ryzyko progresji lub zgonu o 53%. Nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w zakresie przeżycia całkowitego, a także odpowiedzi na leczenie niezależnie od jej rodzaju, przy czym może to być związane z niewielką liczebnością próby.

Polskie dane nt. skuteczności nal-IRI + 5FU/LV

Polskie doświadczenia kliniczne związane ze stosowaniem wnioskowanej interwencji potwierdzają jej dobrą skuteczność i tolerancję u pacjentów z uogólnionym gruczolakiem trzustki po niepowodzeniu terapii gemcytabiną. U pięciu pacjentów uzyskano stabilizację choroby, a u jednego – odpowiedź częściową. U większości pacjentów przeżycie wolne od progresji oraz przeżycie całkowite były dłuższe niż obserwowane w badaniu NAPOLI-1.

13. Ograniczenia

Uzyskane wyniki oraz przedstawione wnioski należy interpretować, mając na uwadze istnienie ograniczeń, które napotkano w czasie opracowywania analizy klinicznej:

1. Zakwalifikowane do analizy klinicznej główne badanie kliniczne (NAPOLI-1) przeprowadzono w populacji nieco szerszej aniżeli populacja docelowa, z tego względu analizę wyników przeprowadzono zarówno w populacji ogólnej, jak również w populacji docelowej. W badaniu NAPOLI-1 87% (wartość dla grup uwzględnionych w niniejszej analizie) stanowili pacjenci leczeni wcześniej, co najmniej jedną linią terapii w stadium choroby uogólnionej, podczas gdy 13% otrzymywało gemcytabinę na wcześniejszych stadiach choroby.
2. Wyniki badania NAPOLI-1 w populacji docelowej raportowano tylko dla jednego punktu końcowego, którym była ocena przeżycia całkowitego (OS). Tym niemniej mając na uwadze, że zdecydowaną większość pacjentów badania NAPOLI-1 (87%) stanowili chorzy spełniający kryteria populacji docelowej, a wyniki analizy OS w populacji docelowej są zgodne z wynikami populacji ogólnej, można zatem przyjąć, że efekt terapeutyczny w odniesieniu do pozostałych punktów końcowych w populacji docelowej byłby zbliżony do tego obserwowanego w populacji ogólnej badania.
3. Wobec braku badań bezpośrednio porównujących nal-IRI + 5FU/LV z FOLFOX na poziomie badań eksperymentalnych, konieczne było rozważenie możliwości przeprowadzenia porównania pośredniego z dostosowaniem. Ze względu na heterogeniczność charakterystyk wyjściowych pacjentów oraz schematów dawkowania w badaniach dla FOLFOX (PANCREOX, CONKO-003) i nal-IRI + 5FU/LV (NAPOLI-1), a także sprzeczne wyniki uzyskane w ramieniu referencyjnym badań dla FOLFOX w odniesieniu do przeżycia całkowitego, przeprowadzenie wiarygodnego porównania pośredniego uznano za niemożliwe. Tym samym porównanie skuteczności i bezpieczeństwa wnioskowanej interwencji względem schematu FOLFOX przeprowadzono w oparciu o dowody o niższej wiarygodności (badania obserwacyjne).
4. Zakwalifikowane do analizy badanie obserwacyjne (Kieler 2019) dla porównania nal-IRI + 5FU/LV względem schematów opartych OXA i fluoropirymidyny (najpewniej FOLFOX) przeprowadzono w populacji szerszej niż docelowa. Zidentyfikowane rozbieżności dotyczyły przede wszystkim włączenia do badania pacjentów w stadium miejscowo zaawansowanym oraz brak informacji w jakim stadium pacjenci otrzymywali terapię opartą o gemcytabinę. Ponadto w badaniu nie podano szczegółowych schematów dawkowania ocenianych interwencji, w tym grupę komparatora opisywano jako schemat oksaliplatyny z fluoropirymidynami. Z uwagi na szerokie rozpowszechnienie terapii FOLFOX w praktyce klinicznej oraz powoływanie się autorów pracy na wyniki badań dla tego schematu wg różnych protokołów dawkowania uznano, że w grupie komparatora pacjenci najpewniej otrzymywali schemat FOLFOX. Mimo powyżej zidentyfikowanych ograniczeń należy zauważyć, iż jest to jedyne i najlepsze dostępne badanie, na podstawie którego możliwe jest wnioskowanie o skuteczności nal-IRI + 5FU/LV w porównaniu ze schematem FOLFOX. W badaniu tym odnotowano istotną statystycznie przewagę nal-IRI + 5FU/LV w odniesieniu do PFS, natomiast nie

obserwowano różnic między grupami w zakresie OS, czego powodem mogła być niewystarczająca liczebność próby.

5. W trakcie ekstrakcji danych napotkano na rozbieżności pomiędzy prezentowanymi danymi w poszczególnych dokumentach źródłowych, a także w obrębie tych samych dokumentów źródłowych (np. w badaniu PANCREOX). Każdorazowo w takiej sytuacji rozstrzygające znaczenie miały dane z publikacji głównych i opisy tekstowe, lub stosowano podejście konserwatywne przy prezentacji danych w przypadku braku możliwości ustalenia prawidłowej wartości.
6. W przypadku niektórych punktów końcowych dane odczytywano z wykresów, co może wiązać się z niepewnością odnośnie precyzji wyników.

14. Dyskusja

Corocznie w Polsce diagnozowanych jest około 3 600 zachorowań na nowotwór trzustki, przy czym liczba ta może być zaniżona w stosunku do danych rzeczywistych, na co wskazuje publikacja Więckowskiej z 2015 roku [116, 117]. Większość (80-90%) pacjentów diagnozowana jest późno, najczęściej w stadium uogólnionym, gdzie brak jest możliwości leczenia radykalnego, a dostępne metody terapii ograniczone są do tzw. chemioterapii paliatywnej opierającej się na kilku opcjach terapeutycznych. Aktualnie rokowanie pacjentów z rozpoznaniem uogólnionego raka trzustki jest niekorzystne, 5-letnie przeżycie oscyluje w granicach 1–2% [7, 118]. Istnieje zatem uzasadniona potrzeba wdrażania do terapii raka trzustki, zwłaszcza będącego w stadium uogólnionym, nowych i skutecznych opcji terapeutycznych (*therapeutic unmet need*). W październiku 2016 roku EMA wydała pozwolenie na dopuszczenie do obrotu nowego leku – irynotekanu liposomowego pod nazwą handlową Onivyde®. Produkt ten jest pierwszym i jak na razie jedynym lekiem zarejestrowanym we wskazaniu obejmującym leczenie gruczolakoraka trzustki z przerzutami, w połączeniu z 5FU/LV, u dorosłych pacjentów z progresją choroby po terapii opartej na gemcytabinie. Jeszcze przed dopuszczeniem do obrotu, w grudniu 2011 roku, Onivyde® otrzymał status leku sierociego (*orphan drug designation*), spełniając 3 podstawowe warunki, jakimi są: przeznaczenie do leczenia chorób przewlekłych lub zagrażających życiu, rozpowszechnienie stanu chorobowego w EU nie większe niż 5 na 10 000 chorych oraz brak skutecznej opcji terapeutycznej, a jeśli taka opcja istnieje, to lek ubiegający się o ww. status musi charakteryzować się większą skutecznością kliniczną [119]. W 2019 r. doszło do zmiany nazwy handlowej preparatu z Onivyde® na Onivyde® pegylated liposomal oraz zmiany zapisu mocy produktu. Obecnie moc produktu wyrażona jest w odniesieniu do bezwodnego irynotekanu – wolnej zasady (4,3 mg/ml), natomiast poprzedni zapis odnosił się do trójwodnego chlorowodoru irynotekanu (5 mg/ml). W związku z powyższym, obecnie zalecana dawka początkowa produktu wynosi obecnie 70 mg/m² p. c., co odpowiada poprzedniemu zapisowi odnoszącemu się do trójwodnego chlorowodoru irynotekanu (80 mg/m² p. c.) [120].

Celem niniejszej analizy klinicznej była ocena skuteczności i bezpieczeństwa produktu leczniczego Onivyde® pegylated liposomal stosowanego w populacji obejmującej pacjentów z uogólnionym gruczolakorakiem trzustki z progresją choroby po terapii opartej na gemcytabinie (w monoterapii lub terapii skojarzonej) stosowanej w stadium uogólnionego gruczolakoraka trzustki. Analiza problemu decyzyjnego wykazała, że komparatorami dla ocenianej interwencji będą schematy aktualnie stosowane w Polsce w populacji docelowej, a więc 5FU/LV oraz FOLFOX [3]. Analiza kliniczna została przeprowadzona w oparciu o przegląd systematyczny literatury zgodnie z wytycznymi AOTMiT oraz Rozporządzeniem Ministra Zdrowia [1, 2]. W jego wyniku zidentyfikowano łącznie 3 badania randomizowane, spośród których jedna praca (NAPOLI-1) zawierała bezpośrednie porównanie ocenianej interwencji (nal-IRI + 5FU/LV) z wybranym komparatorem, tj. z 5FU/LV, a dwie pozostałe (CONKO-003, PANCREOX) ze względu na wspólne ramię referencyjne stwarzały potencjalną możliwość przeprowadzenia porównania pośredniego pomiędzy ocenianą interwencją a schematem FOLFOX. Ponadto odnaleziono również 1 badanie obserwacyjne, przeprowadzone w ramach

rzeczywistej praktyki klinicznej dla porównania ocenianej interwencji względem schematów opartych o oksaliplatynę i fluoropirymidyny (Kieler 2019).

Zidentyfikowane w ramach przeglądu RCT zostały przeprowadzone w populacji szerszej aniżeli populacja docelowa, tym niemniej odsetek pacjentów odpowiadających populacji docelowej w każdej z prac przekraczał 85% i dostępne były wyniki analiz w warstwach w odniesieniu do głównego punktu końcowego, jakim było przeżycie całkowite pacjentów. Pogłębiona analiza homogeniczności badań wykazała jednak, że zakwalifikowane do analizy klinicznej badania (NAPOLI-1, PANCREOX, CONKO-003) istotnie różnią się pomiędzy sobą zarówno w odniesieniu do charakterystyk wyjściowych pacjentów, jak i dawkowania schematów terapeutycznych. Ponadto przeprowadzona analiza ryzyka wyjściowego w grupie referencyjnej (5FU/LV) wykazała znaczne różnice pomiędzy poszczególnymi pracami w odniesieniu do głównego punktu końcowego, jakim jest przeżycie całkowite. W badaniu NAPOLI-1 mediana przeżycia całkowitego w grupie referencyjnej (5FU/LV) wynosiła 4,2 mies., podczas gdy w badaniu CONKO-003 – 3,3 mies., a w badaniu PANCREOX – 9,9 mies. Co istotne, w RCT PANCREOX i CONKO-003 obserwowano sprzeczne wyniki w odniesieniu do przeżycia całkowitego – w pierwszej z nich wykazano istotną statystycznie przewagę schematu 5FU/LV nad schematem FOLFOX, natomiast w drugiej pracy kierunek wnioskowania był przeciwny. Na podstawie informacji zawartych w publikacjach nie udało się ustalić jednoznacznej przyczyny tak istotnego stopnia heterogeniczności w badaniach dla FOLFOX, chociaż należy wziąć pod uwagę aspekty takie jak przedwcześnie zakończona rekrutacja w badaniu PANCREOX, odmienne dawkowanie substancji terapeutycznych oraz istotne statystycznie różnice w zakresie odsetka pacjentów stosujących kolejną linię leczenia. Z uwagi na sprzeczność uzyskanych wyników w grupie referencyjnej w badaniach dla FOLFOX oraz heterogeniczność ww. badań w stosunku do NAPOLI-1 przeprowadzenie wiarygodnego porównania pośredniego przez wspólne ramię referencyjne uznano za niemożliwe. Wobec powyższego w niniejszej analizie klinicznej przedstawiono wyłącznie wyniki porównania bezpośredniego dla nal-IRI + 5FU/LV względem 5FU/LV w oparciu o badanie NAPOLI-1, a porównanie ocenianej interwencji względem schematu FOLFOX przeprowadzono na dowodach pochodzących z rzeczywistej praktyki klinicznej (Kieler 2019). Należy zwrócić uwagę, że uznane agencje HTA, w tym NICE i PBAC również zwracały uwagę na heterogeniczność badań CONKO-003 i PANCREOX, uznając za niezasadne kumulowanie wyników tych prac w ramach metaanalizy, a następnie uwzględnianie tak uzyskanych rezultatów w porównaniu pośrednim [89–91].

Wyniki analizy skuteczności dla porównania bezpośredniego wskazują, że nal-IRI + 5FU/LV jest opcją terapeutyczną cechującą się wyższą skutecznością kliniczną niż obecnie stosowany schemat 5FU/LV w zakresie przeżycia całkowitego, przeżycia wolnego od progresji, uzyskania ogólnej odpowiedzi na leczenie, odpowiedzi na leczenie mierzonej poziomem markera CA 19-9, jak i wydłużeniem czasu do wystąpienia niepowodzenia leczenia. Szczególnie duże korzyści odnosili pacjenci, którzy otrzymali co najmniej 80% przepisanej terapii w pierwszych 6 tygodniach (*populacja per protocol*), [REDACTED]

[REDACTED]. W tej grupie chorych w porównaniu z grupą kontrolną (5FU/LV) mediana przeżycia całkowitego była dłuższa o około 4 mies., a mediana przeżycia wolnego od progresji o 2,7 mies., co

odpowiada poprawie przeżycia całkowitego o 75%, a przeżycia wolnego od progresji o 170%, i stanowi istotną wartość dodaną względem aktualnego standardu postępowania. Ponadto zaobserwowano, że stosowanie nal-IRI + 5FU/LV pozwala utrzymać jakość życia leczonych pacjentów, a wyniki dodatkowej analizy metodą Q-TWIST potwierdziły przewagę ocenianej interwencji nad 5FU/LV w zakresie przeżycia skorygowanego jego jakością. Populacja badania NAPOLI-1 była nieco szersza niż populacja docelowa, przy czym w analizie wrażliwości dla przeżycia całkowitego potwierdzono przewagę nal-IRI + 5FU/LV nad 5FU/LV również u pacjentów z uogólnionym gruczolakorakiem trzustki z progresją choroby po terapii opartej na gemcytabinie (w monoterapii lub terapii skojarzonej) stosowanej w stadium uogólnionego gruczolakoraka trzustki. Można zatem stwierdzić, że wyniki analizy w podgrupach dla przeżycia całkowitego po wykluczeniu 13% pacjentów niespełniających kryteriów włączenia do proponowanego programu lekowego w pełni potwierdzają wyniki analizy ITT (populacja ogólna). W omawianym badaniu dla pozostałych punktów końcowych nie zaprezentowano wyników w podgrupie w pełni odpowiadającej populacji docelowej, jednakże nie stanowi to istotnego ograniczenia niniejszej analizy. Należy bowiem zaznaczyć, że po pierwsze odsetek pacjentów spełniających kryteria włączenia do proponowanego programu lekowego stanowił zdecydowaną większość populacji badania (87%), a po drugie wyniki analizy w podgrupie uwzględniającej populację docelową są spójne z wynikami uzyskanymi dla populacji ogólnej badania w odniesieniu do głównego punktu końcowego, jakim było przeżycie całkowite. W tej sytuacji efekty uzyskane w populacji ogólnej mogą być ekstrapolowane na populację docelową w odniesieniu do pozostałych punktów końcowych.

Wyniki analizy bezpieczeństwa dla bezpośredniego porównania nal-IRI + 5FU/LV i 5FU/LV wskazują na brak znamienych statystycznie różnic w zakresie całkowitej liczby pacjentów z AE, TEAE oraz ciężkich TEAE, jak również AE prowadzących do zaprzestania leczenia. Ponadto stosowanie nal-IRI + 5FU/LV zamiast 5FU/LV wiązało się niższym ryzykiem wystąpienia zgonu z powodu AE oraz wyższym ryzykiem TEAE związanych z leczeniem oraz AE i TEAE stopnia ≥ 3 związanych z leczeniem. Do zdarzeń niepożądanych o szczególnym znaczeniu istotnie statystycznie częściej raportowanych w grupie nal-IRI + 5FU/LV niż 5FU/LV należały: anemia, biegunka, neutropenia, spadek liczby leukocytów, wymioty oraz zapalenie jamy ustnej, przy czym najczęściej raportowana była biegunka (59%). W większości opisanych przypadków miała ona jednak charakter łagodny i tylko u 15% pacjentów stopień jej nasilenia wynosił ≥ 3 . Warto zaznaczyć, że biegunki należą do charakterystycznych zdarzeń niepożądanych, które towarzyszą terapii dotychczas stosowanej formy irynotekanu, którą podaje się pacjentom z gruczolakorakiem trzustki np. schemacie FOLFIRI [121, 122]. Ponadto EMA w dokumentach z rejestracji liposomowego irynotekanu (Onivyde®) uznała, że lek ten cechuje się zbliżonym profilem bezpieczeństwa również pod względem innych zdarzeń niepożądanych do zwykłej formy tego leku, która od wielu lat stosowana jest w terapii przeciwnowotworowej [70]. W trakcie prac nad niniejszą analizą kliniczną zidentyfikowano tylko 1 alert dotyczący bezpieczeństwa irynotekanu liposomowego, dotyczący wspomnianych wcześniej zmian zapisu mocy produktu leczniczego [93].

Zakwalifikowane do analizy badanie obserwacyjne (Kieler 2019) dla porównania nal-IRI + 5FU/LV względem schematów opartych oksaliplatynę i fluoropirymidyny (FOLFOX) przeprowadzono w populacji szerszej niż docelowa, gdyż dopuszczano wyłączenie pacjentów w stadium miejscowo

zaawansowanym, a ponadto nie podano informacji w jakim stadium pacjenci otrzymywali terapię opartą o gemcytabinę. Ponadto w badaniu nie podano szczegółowych informacji o schemacie dawkowania ocenianych interwencji, w tym grupę komparatora opisywano jako schemat oksaliplatyny z fluoropirymidynami. Z uwagi na szerokie rozpowszechnienie terapii FOLFOX w praktyce klinicznej oraz powoływanie się autorów pracy na wyniki badań dla tego schematu wg różnych protokołów dawkowania wydaje się, że w grupie komparatora pacjenci otrzymywali najpewniej schemat FOLFOX. Mimo powyżej zidentyfikowanych ograniczeń należy również zauważyć, iż jest to jedyne i najlepsze dostępne badanie, na podstawie którego możliwe jest bezpośrednio wnioskowanie o skuteczności nal-IRI + 5FU/LV w porównaniu ze schematem FOLFOX. W ramach badania Kieler 2019 wykazano istotną statystycznie przewagę nal-IRI + 5FU/LV nad FOLFOX w populacji chorych z rakiem trzustki z progresją choroby po terapii opartej na gemcytabinie w zakresie przeżycia wolnego od progresji choroby. Nie zaobserwowano jednak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w zakresie przeżycia całkowitego, a także odpowiedzi na leczenie, co może być spowodowane niewielką liczebnością próby.

Dodatkowe dane dołączających polskich doświadczeń klinicznych związanych ze stosowaniem wnioskowanej interwencji potwierdzają jej dobrą skuteczność i tolerancję u pacjentów z uogólnionym gruczolakiem trzustki po niepowodzeniu terapii gemcytabiną. U pięciu pacjentów leczonych nal-IRI + 5FU/LV uzyskano stabilizację choroby, a u jednego – odpowiedź częściową. U większości pacjentów przeżycie wolne od progresji oraz przeżycie całkowite były dłuższe niż obserwowane w badaniu NAPOLI-1.

Podsumowując, nal-IRI + 5FU/LV stanowi jedyną opcję o jednoznacznie potwierdzonej skuteczności klinicznej w porównaniu do schematów aktualnie stosowanych w Polsce w populacji docelowej, stwarzając tym samym szansę na poprawę efektów leczenia pacjentów z gruczolakiem trzustki z progresją choroby po terapii opartej na gemcytabinie, a więc pacjentów o niezwykle niekorzystnym rokowaniu w odniesieniu do przeżycia całkowitego. Terapia nal-IRI + 5FU/LV wskazywana jest przez wytyczne praktyki klinicznej (ESMO, ASCO, NCCN) jako najskuteczniejsza i preferowana opcja terapeutyczna u pacjentów z gruczolakiem trzustki z progresją choroby po terapii opartej na gemcytabinie [123–126].

15. Bibliografia

1. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu. Dostęp: <http://isap.sejm.gov.pl/isap.nsf/DocDetails.xsp?id=WDU20210000074&SessionID=495CE0027C3377556BFEE00BECF68732CE608634> (2.2.2021).
2. AOTMiT. (2016) Wytyczne oceny technologii medycznych. Dostęp: https://www.aotm.gov.pl/media/2020/07/20160913_Wytyczne_AOTMiT.pdf.
4. Higgins J, Savovic J, Elbers R. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions version 6.0 (updated July 2019). Chapter 8: Assessing risk of bias in a randomized trial.* 2019.
5. Newcastle - Ottawa Quality Assessment Scale Cohort Studies. Dostęp: http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/nosgen.pdf (4.2.2021).
6. Shea B, Reeves B, Hamel C, Moher D, Tugwell P, Welch V, Henry D. (2017) AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ (Clinical research ed.)* 358:j4008.
7. Wang-Gillam A, Li C-P, Bodoky G, Dean A, Shan Y-S, Jameson G, Macarulla T, Lee K-H, Cunningham D, Blanc JF. (2016) Nanoliposomal irinotecan with fluorouracil and folinic acid in metastatic pancreatic cancer after previous gemcitabine-based therapy (NAPOLI-1): a global, randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet* 387(10018):545–557.
8. Amzal B, Senecal M, Jong FA de, Mamlouk K, Becker C. (2017) Imputing missing values to estimate health-related quality of life (HR-QoL) in metastatic pancreatic cancer (MPC) treated with 5-fluorouracil and leucovorin, with and without liposomal irinotecan (NAL-IRI). *Value in Health* 20(5):A119.
9. Bang Y-J, Li C-P, Lee K-H, Chiu C-F. (2020) Liposomal irinotecan in metastatic pancreatic adenocarcinoma in Asian patients: Subgroup analysis of the NAPOLI-1 study. *Cancer Science* 111:513–527.
10. Becker C, Amzal B, Jong F, Senecal M, Mamlouk K. (2017) Multivariate analysis of health-related quality of life (HR-QoL) in metastatic pancreatic cancer (MPC) treated with 5-fluorouracil and leucovorin with and without liposomal irinotecan (nal-IRI). *Value in Health* 20(5):A120.
11. Blanc JF, Hubner R, Li C-P, Wang-Gillam A, Bodoky G, Dean A. (2017) Subgroup analysis by prior non-liposomal irinotecan therapy in NAPOLI-1: A phase 3 study of nal-IRI±5-fluorouracil/leucovorin in patients with metastatic pancreatic ductal adenocarcinoma previously treated with gemcitabine-based therapy. *Annals of Oncology* 28(Supplement 3):7.
12. Blanc J-F, Hubner R, Li C-P, Wang-Gillam A, Bodoky G, Dean A, Shan Y-S, Jameson G, Macarulla Mercade T, Lee K-H, Cunningham D, Chiu C-F, Schwartzmann G, Braiteh F, Hoff D von, i in. (2017) Subgroup analysis by prior non-liposomal irinotecan therapy in NAPOLI-1: A phase 3 study of nal-IRI±5-fluorouracil/leucovorin in patients with metastatic pancreatic ductal adenocarcinoma previously treated with gemcitabine-based therapy. *Annals of Oncology* 28(Supplement 10):x67–x68.
13. Chen L-T, Von Hoff DD, Li C-P, Wang-Gillam A, Bodoky G, Dean A. (2015) Expanded analyses of NAPOLI-1: Phase 3 study of MM-398 (nal-IRI), with or without 5-fluorouracil and leucovorin, versus 5-fluorouracil and leucovorin, in metastatic pancreatic cancer (mPAC) previously treated with gemcitabine-based therapy. *Journal of Clinical Oncology* 33(3_suppl):234.
14. Chen L-T, Von Hoff DD, Li C-P, Wang-Gillam A, Bodoky G, Dean A. Expanded analyses of NAPOLI-1: Phase 3 study of MM-398 (nal-IRI), with or without 5-fluorouracil and leucovorin, versus 5-fluorouracil and leucovorin, in metastatic pancreatic cancer (mPAC) previously treated with gemcitabine-based therapy - poster. *2015 Gastrointestinal Cancer Symposium; styczeń 2015#234*.
15. Chen L-T, Von Hoff DD, Li C-P, Wang-Gillam A, Bodoky G, Dean A. Expanded analyses of NAPOLI-1: Phase 3 study of MM-398 (nal-IRI), with or without 5-fluorouracil and leucovorin, versus 5-fluorouracil and leucovorin, in metastatic pancreatic cancer (mPAC) previously treated with gemcitabine-based therapy - prezentacja. *2015 Gastrointestinal Cancer Symposium; styczeń 2015#234*.
16. Chen L-T, Siveke J, Wang-Gillam A, Hubner R, Pant S, Dragovich T. (2016) Effect of baseline carbohydrate antigen 19-9 (CA19-9) level on overall survival (OS) in NAPOLI-1: A randomized phase III study of MM-398 (nal-IRI), with or without 5-fluorouracil and leucovorin (5-FU/LV), versus 5-FU/LV in metastatic pancreatic cancer (mPAC) previously treated with gemcitabine (gem)-based therapy. *Journal of Clinical Oncology* 34(15_suppl):
17. Chen L-T, Siveke J, Wang-Gillam A, Hubner R, Pant S, Dragovich T. (2016) Effect of baseline carbohydrate antigen 19-9 (CA19-9) level on overall survival (OS) in NAPOLI-1 trial: A phase III study of MM-398 (nal-IRI),

- with or without 5-fluorouracil and leucovorin (5-FU/LV), versus 5-FU/LV in metastatic pancreatic cancer (mPAC) previously treated with gemcitabine-based therapy. *Journal of Clinical Oncology* 34(4-suppl):425.
18. Chen L-T, Siveke J, Wang-Gillam A, Hubner R, Pant S, Dragovich T. Effect of baseline carbohydrate antigen 19-9 (CA19-9) level on overall survival (OS) in NAPOLI-1 trial: A phase 3 study of MM-398 (nal-IRI), with or without 5-fluorouracil and leucovorin (5-FU/LV), versus 5-FU/LV in metastatic pancreatic cancer (mPAC) previously treated with gemcitabine-based therapy - poster. *Gastrointestinal Cancers Symposium of the American Society of Clinical Oncology (ASCO GI)*; styczeń 2016; San Francisco, California. 425.
 19. Chen L-T, Li C-P, Chiu CF, Shan Y-S, Park J, Chen J. (2016) Efficacy and safety of nanoliposomal irinotecan (nal-IRI, MM-398, PEP02, BAX-2398) in patients with metastatic pancreatic cancer in Asia: A subgroup analysis of the phase 3 NAPOLI-1 Study. *Annals of Oncology* 27(Supplement 9):ix69.
 20. Chen L-T, Wang-Gillam A, Li C-P, Bodoky G, Dean A, Shan Y-S, Jameson GS, Macarulla T, Lee K-H, Cunningham D, Blanc J-F, Hubner R, Chiu C-F, Schwartzmann G, Braiteh F, i in. (2016) Final results of NAPOLI-1: A phase 3 study of nal-IRI (MM-398) ± 5-fluorouracil and leucovorin (5-FU/LV) vs 5-FU/LV in metastatic pancreatic cancer (mPAC) previously treated with gemcitabine-based therapy. *Annals of Oncology* 27(suppl_6):vi207–vi242.
 21. Chen L-T, Wang-Gillam A, Li C-P, Bodoky G, Dean A, Shan Y-S, Jameson GS, Macarulla T, Lee K-H, Cunningham D, Blanc J-F, Hubner R, Chiu C-F, Schwartzmann G, Braiteh F, i in. Final results of NAPOLI-1: A phase 3 study of nal-IRI (MM-398) ± 5-fluorouracil and leucovorin (5-FU/LV) vs 5-FU/LV in metastatic pancreatic cancer (mPAC) previously treated with gemcitabine-based therapy. *European Society for Medical Oncology (ESMO) Annual Congress*; październik 2016; Kopenhaga, Dania. .
 22. Chen L-T, Siveke J, Wang-Gillam A, Hubner R, Pant S, Dragovich T. (2016) Safety across subgroups in NAPOLI-1: a phase 3 study of nal-IRI (MM-398) ± 5-fluorouracil and leucovorin (5-FU/LV) versus 5-FU/LV in metastatic pancreatic cancer (mPAC) previously treated with gemcitabine-based therapy. *Annals of Oncology* 27(Supplement 2):ii102–ii117.
 23. Chen L-T, Wang-Gillam A, Shan Y-S, Macarulla T, Blanc JF, Hubner R. (2017) CA-19-9 decrease and overall survival (OS) in the NAPOLI-1 trial of liposomal irinotecan (nal-IRI) ± 5-fluorouracil and leucovorin (5-FU/LV) in metastatic pancreatic ductal adenocarcinoma (mPDAC) previously treated with gemcitabine-based therapy. *Annals of Oncology* 28(Supplement 3):6–7.
 24. Chen L-T, Wang-Gillam A, Shan Y-S, Macarulla T, Blanc J-F, Hubner RA. (2017) Efficacy and safety of liposomal irinotecan (nal-IRI) + 5-fluorouracil and leucovorin (5-FU/LV) in patients (pts) with metastatic pancreatic ductal adenocarcinoma (mPDAC) who previously received gemcitabine (gem)-based therapy: Post-hoc analysis of the NAPOLI-1 trial. *Journal of Clinical Oncology* 35(suppl 4S):303.
 25. Chen L-T, Wang-Gillam A, Shan Y-S, Macarulla T, Blanc J-F, Hubner RA. Efficacy and safety of liposomal irinotecan (nal-IRI) + 5-fluorouracil and leucovorin (5-FU/LV) in patients with metastatic pancreatic ductal adenocarcinoma who previously received gemcitabine-based therapy: Post-hoc analysis of the NAPOLI-1 trial -poster. *Gastrointestinal Cancer Symposium of the American Society of Clinical Oncology (ASCO GI)*; styczeń 2017; San Francisco, California. 303.
 26. Chen L-T, Wang-Gillam A, Shan Y-S, Macarulla Mercade T, Blanc JF, Hubner R, Chiu C-F, Schwartzmann G, Siveke J, Belanger B, Jong F de, Mamlouk K, Von Hoff D. (2017) CA19-9 decrease and overall survival (OS) in the NAPOLI-1 trial of liposomal irinotecan (nal-IRI) ± 5-fluorouracil and leucovorin (5-FU/LV) in metastatic pancreatic ductal adenocarcinoma (mPDAC) previously treated with gemcitabine-based therapy. *Annals of Oncology* 28(Supplement 10):x66–x67.
 27. Chen L-T, Siveke JT, Wang-Gillam A, Li C-P, Bodoky G. (2018) Survival with nal-IRI (liposomal irinotecan) plus 5-fluorouracil and leucovorin versus 5-fluorouracil and leucovorin in per-protocol and non-per-protocol populations of NAPOLI-1: Expanded analysis of a global phase 3 trial. *European Journal of Cancer* 105:71–78.
 28. Chen L-T, Macarulla T. (2018) Impact of dose reduction or dose delay on the efficacy of liposomal irinotecan (nal-IRI)15-fluorouracil/leucovorin (5-FU/LV): Survival analysis from NAPOLI-1; 734P. *Annals of Oncology* 29(Suppl. 8):250–251.
 29. Chen L-T, Macarulla TM, Belanger B, Mirakhur B, Jong FA de. (2018) The prognostic value of the modified glasgow prognostic score (mGPS) in predicting overall survival (OS) in patients with metastatic pancreatic ductal adenocarcinoma (mPDAC) receiving liposomal irinotecan (nal-IRI) + 5-fluorouracil and leucovorin (5-FU/LV). 749P. *Annals of Oncology* 29(Suppl. 8):255–256.
 30. Chen L-T, Macarulla T, Blanc J. (2019) Nomogram for predicting survival in patients treated with liposomal irinotecan plus fluorouracil and leucovorin in metastatic pancreatic cancer. *Cancers* (11):1068.
 31. Chen L-T, Macarulla T, Blanc J-F. (2020) Early dose reduction/delay and the efficacy of liposomal irinotecan with fluorouracil and leucovorin in metastatic pancreatic ductal adenocarcinoma (mPDAC): A post hoc analysis of NAPOLI-1. *Pancreatology*1424–3903.
 32. Hubner RA, Cubillo A, Blanc J-F, Melisi D, Von Hoff DD, Wang-Gillam A. (2016) Effects of nal-IRI (MM-398) ±5-fluorouracil on quality of life (QoL) in NAPOLI-1: a phase 3 study in patients with metastatic pancreatic ductal adenocarcinoma (mPDAC) previously treated with gemcitabine. *Annals of Oncology* 27(Supplement 2):ii118–ii128.

33. Hubner RA, Cubillo A, Blanc J-F, Melisi D, Von Hoff DD, Wang-Gillam A. (2016) Effects of nal-IRI (MM-398) ±5-fluorouracil on quality of life (QoL) of patients with metastatic pancreatic ductal adenocarcinoma (mPDAC) previously treated with gemcitabine based therapy: Results from NAPOLI-1. *Annals of Oncology* 27(Supplement 9):ix76.
34. Hubner RA, Chen L-T, Siveke JT, Li C-P, Bodoky G, Dean A, Shan Y-S, Jameson GS, Macarulla T, Lee K-H, Cunningham D, Blanc J-F, Chiu C-F, Schwartzmann G, Braiteh F, i in. (2016) Time course of selected treatment emergent adverse events (TEAEs) in NAPOLI-1: A phase 3 study of nal-IRI (MM-398) ± 5-fluorouracil and leucovorin (5-FU/LV) vs 5-FU/LV in metastatic pancreatic cancer (mPAC) previously treated with gemcitabine-based therapy. *Annals of Oncology* 27(suppl_6):
35. Hubner RA, Chen L-T, Siveke JT, Li C-P, Bodoky G, Dean A, Shan Y-S, Jameson GS, Macarulla T, Lee K-H, Cunningham D, Blanc J-F, Chiu C-F, Schwartzmann G, Braiteh F, i in. Time course of selected treatment emergent adverse events (TEAEs) in NAPOLI-1: A phase 3 study of nal-IRI (MM-398) ± 5-fluorouracil and leucovorin (5-FU/LV) vs 5-FU/LV in metastatic pancreatic cancer (mPAC) previously treated with gemcitabine-based therapy. *European Society for Medical Oncology (ESMO) Annual Congress; październik 2016; Kopenhaga, Dania.*
36. Hubner R, Chen L-T, Bodoky G, Dean A, Lee K-H, Cunningham D, Siveke JT, Braiteh F, Jong FA de, Belanger B, Walls R, Mody P, Hoff DD von, Wang-Gillam A. (2017) Prognostic value of baseline neutrophil-to-lymphocyte ratio for predicting clinical outcome in metastatic pancreatic ductal adenocarcinoma (mPDAC) patients treated with liposomal irinotecan (nal-IRI) + 5-fluorouracil and leucovorin (5-FU/LV) vs 5-FU/LV alone. *Annals of Oncology* 28(Supplement 5):253.
37. Hubner RA, Cubillo A, Blanc J-F, Melisi D, Von Hoff DD. (2019) Quality of life in metastatic pancreatic cancer patients receiving liposomal irinotecan plus 5-fluorouracil and leucovorin. *European Journal of Cancer* 106:24–33.
38. Lee K, Bellone G, Blanc J, Siveke J, Mercade Macarulla T. Decreased appetite (DA) at baseline impacts prognosis in the NAPOLI-1 phase 3 study in metastatic pancreatic ductal adenocarcinoma (mPDAC). 2018; 29 (Supplement 5):abstrakt P-153.
39. Macarulla T, Siveke JT, Wang-Gillam A, Li C-P, Bodoky G, Dean A. (2017) Subgroup analysis by prior lines of metastatic therapy (mtx) in NAPOLI-1: A global, randomized phase 3 study of liposomal irinotecan (nal-IRI) ± 5-fluorouracil and leucovorin (5-FU/LV), vs. 5-FU/LV in patients (pts) with metastatic pancreatic ductal adenocarcinoma (mPDAC) who have progressed following gemcitabine-based therapy. *Journal of Clinical Oncology* 35(suppl):4127.
40. Macarulla T, Siveke JT, Wang-Gillam A, Li C-P, Bodoky G, Dean A. Subgroup analysis by prior lines of metastatic therapy in NAPOLI-1: A global, randomized phase 3 study of liposomal irinotecan ± 5-fluorouracil and leucovorin, vs. 5-FU/LV in patients with metastatic pancreatic ductal adenocarcinoma who have progressed following gemcitabine-based therapy - poster. *American Society of Clinical Oncology 2017 Congress; czerwiec 2017; Chicago, IL.* 4127.
41. Macarulla T, Hubner R, Blanc J-F, Wang-Gillam A, Li C-P, Bodoky G, Dean A, Yanshen S, Jameson GS. (2018) Subgroup analysis by baseline (BL) weight-associated parameters: A phase III study of liposomal irinotecan (nal-IRI)±5-fluorouracil/leucovorin (5-FU/LV) in patients (pts) with metastatic pancreatic ductal adenocarcinoma (mPDAC) previously treated with gemcitabine-based (gem) therapy. *Journal of Clinical Oncology* 36(suppl 4S):410.
42. Macarulla T, Hubner R, Blanc J-F, Wang-Gillam A, Li C-P, Bodoky G, Dean A, Yanshen S, Jameson GS. Subgroup analysis by baseline (BL) weight-associated parameters: A phase III study of liposomal irinotecan (nal-IRI)±5-fluorouracil/leucovorin (5-FU/LV) in patients (pts) with metastatic pancreatic ductal adenocarcinoma (mPDAC) previously treated with gemcitabine-based (gem) therapy. *2018 Gastrointestinal Cancers Symposium; 2018; San Francisco, California.* 36:410.
43. Macarulla T, Siveke JT, Dean A, Hubner R, Blanc J-F, Cunningham D, Chen LT, Mirakhr B, Chen J, Jong F de, Wang-Gillam A. (2018) Subgroup analysis by baseline pain intensity (BPI) and analgesic use (BAU) in NAPOLI-1: A phase III study of liposomal irinotecan (nal IRI)±5-fluorouracil/ leucovorin (5-FU/LV) in patients (pts) with metastatic pancreatic ductal adenocarcinoma (mPDAC) previously treated with gemcitabine-based therapy. *Journal of Clinical Oncology* 36(4S):379.
44. Macarulla T, Siveke JT, Dean A, Hubner R, Blanc J-F, Cunningham D, Chen LT, Mirakhr B, Chen J, Jong F de, Wang-Gillam A. Subgroup analysis by baseline pain intensity (BPI) and analgesic use (BAU) in NAPOLI-1: A phase III study of liposomal irinotecan (nal IRI)±5-fluorouracil/ leucovorin (5-FU/LV) in patients (pts) with metastatic pancreatic ductal adenocarcinoma (mPDAC) previously treated with gemcitabine-based therapy. *2018 Gastrointestinal Cancers Symposium; 2018; San Francisco, California.* 379.
45. Mercade Macarulla T, Wang-Gillam A, Chen L, Blanc J, Lee K. Prognostic effect of primary tumor location in the NAPOLI-1 phase 3 study in metastatic pancreatic ductal adenocarcinoma (mPDAC). 2018; 29 (Supplement 5):abstrakt P-150.
46. Macarulla T, Bodoky G, Siveke J. (2018) NAPOLI-1 phase III trial outcomes by prior surgery, and disease stage, in patients with metastatic pancreatic ductal adenocarcinoma (mPDAC). Abstrakt 733P. *Annals of Oncology* 29(Suppl. 8):vii249-250.

47. Macarulla T, Blanc J-F, Wang-Gillam A, Chen L-T. (2019) Liposomal irinotecan and 5-fluorouracil/leucovorin in older patients with metastatic pancreatic cancer – A subgroup analysis of the pivotal NAPOLI-1 trial. *Journal of Geriatric Oncology* 10:427–435.
48. Macarulla T, Chen L-T, Li C-P, Siveke JT. (2020) Liposomal irinotecan + 5-FU/LV in metastatic pancreatic cancer: Subgroup analyses of patient, tumor, and previous treatment characteristics in the pivotal NAPOLI-1 trial. *Pancreas Journal* 49(1):62–75.
49. (2020) Liposomal irinotecan + 5-FU/LV in metastatic pancreatic cancer: Subgroup analyses of patient, tumor, and previous treatment characteristics in the pivotal NAPOLI-1 trial: Erratum. *Pancreas* 49(3):e27.
50. Melisi D, Melisi D, Siveke JT, Blanc J-F, Von Hoff DD, Wang-Gillam A, Chen L-T, Becker C, Mamlouk K, Jong F de, Hubner R. (2016) Effects of nano-liposomal irinotecan (nal-IRI; MM-398) ± 5-fluorouracil and leucovorin (5-FU/LV) on quality of life (QoL) in patients (pts) with metastatic pancreatic adenocarcinoma (mPAC) previously treated with gemcitabine-based therapy; results from the phase 3 NAPOLI-1 study. *Annals of Oncology* 27(Supplement 4):iv17–iv28.
51. Pelzer U, Blanc JF, Melisi D, Cubillo A, Von Hoff DD, Wang-Gillam A. (2016) Quality-adjusted time without symptoms or toxicity (Q-TWiST) of nanoliposomal irinotecan (nal-IRI; MM-398) plus 5-fluorouracil and leucovorin (5-FU/LV) vs 5-FU/LV alone in metastatic pancreatic adenocarcinoma (mPAC) patients (pts) previously treated with gemcitabine-based therapy. *Journal of Clinical Oncology* 34(15_suppl):
52. Pelzer U, Blanc J-F, Melisi D, Cubillo A, Von Hoff DD, Wang-Gillam A, Chen L-T, Siveke JT, Wan Y, Solem CT, Botteman MF, Yang Y, Jong FA de, Hubner RA. (2017) Quality-adjusted survival with combination nal-IRI+5-FU/LV vs 5-FU/LV alone in metastatic pancreatic cancer patients previously treated with gemcitabine-based therapy: a Q-TWiST analysis. *British Journal of Cancer* 116(10):1247–1253.
53. Siveke JT, Chen L-T, Von Hoff DD, Li C-P, Wang-Gillam A, Bodoky G, Dean A. (2016) Expanded analyses of NAPOLI-1: Phase 3 study of nal-IRI (MM-398), with or without 5-fluorouracil (5FU) and leucovorin (LV), versus 5-fluorouracil and leucovorin (5FU/LV), in metastatic pancreatic cancer (mPAC) previously treated with gemcitabine-based therapy. *Oncology Research and Treatment* 39(suppl 1):170.
54. Siveke JT, Hubner RA, Macarulla T, Wang-Gillam A, Dean A, Blanc J-F, Cunningham D, Mirakhor B, Belanger B, Jong FA de, Chen LT. (2018) Subgroup analysis by measurable metastatic lesion (ML) number and selected lesion locations (LL) at baseline (BL) in NAPOLI-1: A phase III study of liposomal irinotecan (nal-IRI)+/5-fluorouracil/leucovorin (5-FU/LV) in patients (pts) with metastatic pancreatic ductal adenocarcinoma (mPDAC) previously treated with gemcitabine-based therapy. *Journal of Clinical Oncology* 36(suppl 4S):460.
55. Siveke JT, Hubner RA, Macarulla T, Wang-Gillam A, Dean A, Blanc J-F, Cunningham D, Mirakhor B, Belanger B, Jong FA de, Chen LT. Subgroup analysis by measurable metastatic lesion (ML) number and selected lesion locations (LL) at baseline (BL) in NAPOLI-1: A phase III study of liposomal irinotecan (nal-IRI)+/5-fluorouracil/leucovorin (5-FU/LV) in patients (pts) with metastatic pancreatic ductal adenocarcinoma (mPDAC) previously treated with gemcitabine-based therapy. *2018 Gastrointestinal Cancers Symposium*; 2018; San Francisco, California. *Journal of Clinical Oncology*, 460.
56. Von Hoff D, Li CP, Wang-Gillam A, Bodoky G, Dean A, Jameson G, Macarulla T, Lee KH, Cunningham D, Blanc JF, Hubner R, Chiu CF, Schwartzmann G, Siveke J, Braith F, i in. (2014) NAPOLI-1: randomized phase 3 study of MM-398 (nal-IRI), with or without 5-fluorouracil and leucovorin, versus 5-fluorouracil and leucovorin, in metastatic pancreatic cancer progressed on or following gemcitabine-based therapy. *Annals of Oncology* 25(suppl 2):ii105–ii106.
57. Wang-Gillam A, Li C-P, Bodoky G, Dean A, Shan Y-S, Jameson G. (2016) Updated overall survival (OS) analysis of NAPOLI-1: Phase 3 study of nanoliposomal irinotecan (nal-IRI, MM-398), with or without 5-fluorouracil and leucovorin (5-FU/LV), vs 5-FU/LV in metastatic pancreatic cancer (mPAC) previously treated with gemcitabine (gem)-based therapy. *Journal of Clinical Oncology* 34(15_suppl):4126.
58. Wang-Gillam A, Li C-P, Bodoky G, Dean A, Shan Y-S, Jameson G. Updated overall survival (OS) analysis of NAPOLI-1: Phase 3 study of nanoliposomal irinotecan (nal-IRI, MM-398), with or without 5-fluorouracil and leucovorin (5-FU/LV), vs 5-FU/LV in metastatic pancreatic cancer (mPAC) previously treated with gemcitabine (gem)-based therapy - poster. *2016 ASCO Annual Meeting*; 4 czerwiec 2016#4126.
59. Wang-Gillam A, Li C-P, Bodoky G, Dean A, Shan Y-S, Jameson G. (2016) Updated overall survival (OS) analysis of NAPOLI-1: Phase III study of nanoliposomal irinotecan (nal-IRI, MM-398), with or without 5-fluorouracil and leucovorin (5-FU/LV), vs 5-FU/LV in metastatic pancreatic cancer (mPAC) previously treated with gemcitabine (gem)-based therapy. *Journal of Clinical Oncology* 34(suppl 4S):417.
60. Wang-Gillam A, Li C-P, Bodoky G, Dean A, Shan Y-S, Jameson G. Updated overall survival (OS) analysis of NAPOLI-1: Phase 3 study of nanoliposomal irinotecan (nal-IRI, MM-398), with or without 5-fluorouracil and leucovorin (5-FU/LV), vs 5-FU/LV in metastatic pancreatic cancer (mPAC) previously treated with gemcitabine-based therapy - poster. *Gastrointestinal Cancers Symposium of the American Society of Clinical Oncology*; 22 styczeń 2016; San Francisco, California. 417.
61. Wang-Gillam A, Li C-P, Bodoky G, Dean A, Lee K-H, Cunningham D, Hubner RA, Siveke JT. (2017) Characteristics of long-term survivors in a randomized phase III trial (NAPOLI-1) of patients with metastatic pancreatic ductal adenocarcinoma (mPDAC) treated with liposomal irinotecan (nal-IRI; MM-398) + 5-FU/LV. *Journal of Clinical Oncology* 35(suppl 4S):293.

62. Wang-Gillam A, Li C-P, Bodoky G, Dean A, Lee K-H, Cunningham D, Hubner RA, Siveke JT. Characteristics of long-term survivors in a randomized phase III trial (NAPOLI-1) of patients with metastatic pancreatic ductal adenocarcinoma treated with liposomal irinotecan (nal-IRI; MM-398) + 5-FU/LV - poster. *Gastrointestinal Cancer Symposium of the American Society of Clinical Oncology (ASCO GI)*; styczeń 2017; San Francisco, California. 293.
63. Wang-Gillam A, Chen L-T, Li C-P, Bodoky G, Dean A, Lee K-H, Cunningham D, Hubner RA. (2017) The prognostic value of baseline neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR) and platelet-to-lymphocyte ratio (PLR) for predicting clinical outcome in patients with metastatic pancreatic ductal adenocarcinoma (mPDAC) treated with liposomal irinotecan (nal-IRI; MM-398) + 5-fluorouracil and leucovorin (5-FU/LV) vs 5-FU/LV. *Journal of Clinical Oncology* 35(suppl):e15795.
64. Wang-Gillam A, Hubner R, Mirakhor B, Jong FA de, Belanger B, Chen L-T. (2018) Nomogram for predicting overall survival (OS) in patients (pts) treated with liposomal irinotecan (nal-IRI) +/- 5-fluorouracil/leucovorin (5-FU/LV) in metastatic pancreatic ductal adenocarcinoma (mPDAC) previously treated with gemcitabine-based therapy in NAPOLI-1. *Journal of Clinical Oncology* 36(suppl 4S):459.
65. Wang-Gillam A, Hubner R, Mirakhor B, Jong FA de, Belanger B, Chen L-T. Nomogram for predicting overall survival (OS) in patients (pts) treated with liposomal irinotecan (nal-IRI) +/- 5-fluorouracil/leucovorin (5-FU/LV) in metastatic pancreatic ductal adenocarcinoma (mPDAC) previously treated with gemcitabine-based therapy in NAPOLI-1. *2018 Gastrointestinal Cancers Symposium*; 2018; San Francisco, California. 459.
66. Wang-Gillam A, Hubner R, Mirakhor B, Jong FA de, Belanger B, Chen L-T. (2018) Dose modifications of liposomal irinotecan (nal-IRI) + 5-fluorouracil/leucovorin (5-FU/LV) in NAPOLI-1: impact on efficacy. *Journal of Clinical Oncology* 36(suppl 4S):388.
67. Wang-Gillam A, Hubner R, Mirakhor B, Jong FA de, Belanger B, Chen L-T. Dose modifications of liposomal irinotecan (nal-IRI) + 5-fluorouracil/leucovorin (5-FU/LV) in NAPOLI-1: impact on efficacy. *2018 Gastrointestinal Cancer Symposium*; 2018; San Francisco, California. 388.
68. Wang-Gillam A, Hubner R, Mirakhor B, Jong F de, Belanger B. A survival prediction nomogram for liposomal irinotecan (nal-IRI) +5-fluorouracil/leucovorin (5-FU/LV) in patients (pts) with metastatic pancreatic ductal adenocarcinoma (mPDAC) previously treated with gemcitabine-based therapy. *ASCO Annual Meeting*; 2018; 36:abstrakt e16204.
69. Wang-Gillam A, Hubner RA, Siveke JT, Von Hoff DD, Belanger B. (2019) NAPOLI-1 phase 3 study of liposomal irinotecan in metastatic pancreatic cancer: Final overall survival analysis and characteristics of long-term survivors. *European Journal of Cancer* 108:78–87.
70. EMA. (2016) Onivyde: EPAR - Public assessment report. Dostęp: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/004125/WC500215171.pdf (10.8.2017).
71. Clinicaltrials.gov. Study of MM-398 with or without 5-FU/LV, versus 5-FU/LV in patients with metastatic pancreatic cancer (NAPOLI-1) (NCT01494506). Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01494506> (10.8.2017).
72. FDA. (2016) Onivyde - FDA Medical Review. Dostęp: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2015/207793Orig1s000MedR.pdf (10.8.2017).
73. FDA. (2016) Onivyde - FDA Statistical Review. Dostęp: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2015/207793Orig1s000StatR.pdf (10.8.2017).
74. Oettle H, Riess H, Stieler JM, Heil G, Schwane I, Seraphin J, G?rner M, M?lle M, Greten TF, Lakner V, Bischoff S, Sinn M, D?rken B, Pelzer U. (2014) Second-line oxaliplatin, folinic acid, and fluorouracil versus folinic acid and fluorouracil alone for gemcitabine-refractory pancreatic cancer: outcomes from the CONKO-003 trial. *Journal of Clinical Oncology* 32(23):2423–2429.
75. Gill S, Ko Y-J, Cripps C, Beaudoin A, Dhesy-Thind S, Zulfiqar M, Zalewski P, Do T, Cano P, Lam WYH, Dowden S, Grassin H, Stewart J, Moore M. (2016) PANCREOX: a randomized phase III study of fluorouracil/leucovorin with or without oxaliplatin for second-line advanced pancreatic cancer in patients who have received gemcitabine-based chemotherapy. *Journal of Clinical Oncology* 34(32):3914–3920.
76. Gill S, Ko Y-J, Cripps C, Beaudoin A. (2014) PANCREOX: A randomized phase 3 study of 5FU/LV with or without oxaliplatin for second-line advanced pancreatic cancer (APC) in patients (pts) who have received gemcitabine (GEM) -based chemotherapy (CT). *Journal of Clinical Oncology* 32(15_suppl):4022.
77. Gill S, Ko Y-J, Cripps C, Beaudoin A, Dhesy-Thind S, Zulfiqar M, Zalewski P, Do T, Cano P, Lam WYH, Dowden S, Grassin H, Stewart J, Moore M. PANCREOX: a randomized phase III study of fluorouracil/leucovorin with or without oxaliplatin for second-line advanced pancreatic cancer in patients who have received gemcitabine-based chemotherapy - poster. *2014 ASCO Annual Meeting*; 2014#4022.
78. Sanofi. (2014) Raport Sanofi. A randomized phase III study of 5-fluorouracil-based regimen with or without oxaliplatin as second-line treatment of advanced or metastatic pancreatic cancer in patients who have previously received gemcitabine-based chemotherapy. Dostęp: https://www.sanofi.com/en/science-and-innovation/clinical-trials-and-results/our-disclosure-commitments/pharma/-/media/Project/One-Sanofi-Web/Websites/Global/Sanofi-COM/Home/common/docs/clinical-study-results/oxali_I_04918-summary.pdf (23.8.2017).

79. Kieler M, Unsel M. (2019) A real-world analysis of second-line treatment options in pancreatic cancer: liposomal-irinotecan plus 5-fluorouracil and folinic acid. *Therapeutic advances in medical oncology* (11):1–13.
80. Kieler M, Unsel M. (2019) Efficacy of liposomal-irinotecan (nal-IRI) plus 5-fluorouracil/folinic acid (5-FU/LV) versus oxaliplatin plus fluoropyrimidines in previous gemcitabine treated pancreatic adenocarcinoma (PAC) patients (pts). *JCO* 37(4_suppl):383.
81. Petrelli F, Inno A, Ghidini A, Rimassa L, Tomasello G, Labianca R, Barni S. (2017) Second line with oxaliplatin- or irinotecan-based chemotherapy for gemcitabine-pretreated pancreatic cancer: A systematic review. *European Journal of Cancer* 81:174–182.
82. Vogel A, Ciardiello F, Hubner RA, Blanc J-F, Carrato A, Yang Y, Patel DA, Ektare V, Jong FA de, Gill S. (2016) Post-gemcitabine therapy for patients with advanced pancreatic cancer – A comparative review of randomized trials evaluating oxaliplatin- and/or irinotecan-containing regimens. *Cancer Treatment Reviews* 50:142–147.
83. Garcia G, Odaimi M. (2017) Systemic combination chemotherapy in elderly pancreatic cancer: a review. *Journal of Gastrointestinal Cancer* 48(2):121–128.
84. Sonbol MB, Firwana B, Wang Z, Almader-Douglas D, Borad MJ, Makhoul I, Ramanathan RK, Ahn DH, Bekaii-Saab T. (2017) Second-line treatment in patients with pancreatic ductal adenocarcinoma: A meta-analysis. *Cancer*.
85. Frampton JE. (2020) Liposomal Irinotecan: A Review in Metastatic Pancreatic Adenocarcinoma. *Springer Nature* 80:1007–1018.
86. Koeller J, Surinach A, Arikian SR, Zivkovic M. (2020) Comparing real-world evidence among patients with metastatic pancreatic ductal adenocarcinoma treated with liposomal irinotecan. *Therapeutic Advances in Medical Oncology* 12:1–8.
87. Wainberg ZA, Feeney K, Lee MA, Muñoz A, Gracián AC, Lonardi S, Ryoo B-Y, Hung A, Lin Y, Bendell J, Hecht JR. (2020) Meta-analysis examining overall survival in patients with pancreatic cancer treated with second-line 5-fluorouracil and oxaliplatin-based therapy after failing first-line gemcitabine-containing therapy: effect of performance status and comparison with other regimens. *BMC Cancer* 20(633):1–9.
88. Wainberg Z, Feeney K, Lee M. (2019) Meta-analysis of OS for pancreatic cancer patients receiving 5FU and oxaliplatin-based therapy after failing first-line gemcitabine-containing therapy. *Journal of Clinical Oncology* 37(4 suppl):202.
89. (2017) Rekomendacja NICE w sprawie finansowania preparatu Onivyde. Dostęp: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta440> (11.12.2020).
90. (2016) Rekomendacja PBAC w sprawie finansowania preparatu Onivyde. Dostęp: <http://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/pbac-outcomes/2016-11/first-time-decisions-not-to-recommend-2016-11.pdf> (11.12.2020).
91. (2016) Rekomendacja PBAC w sprawie finansowania preparatu Onivyde. Dostęp: <http://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2016-11/files/irinotecan-nanoliposomal-psd-november-2016.pdf> (11.12.2020).
92. (2021) Oncoreview. Zeszyt 1(1)/2021. Dostęp: <http://najczesciej-czytane.mededu.pl/oncoreview/summary/6-oncoreview/> (18.3.2021).
93. URPL. (2019) Alert URPL. Onivyde (irynotekan liposomowy) - Ryzyko błędu medycznego z powodu zmiany zapisu mocy oraz obliczenia dawki produktu leczniczego. Dostęp: http://www.urpl.gov.pl/sites/default/files/Onivyde_Komunikat_pdf_0.pdf (18.2.2021).
94. URPL. (2020) Alert URPL. Produkty zawierające 5-fluorouracyl, kapecytabinę i tegafur: Badania przed rozpoczęciem leczenia w celu identyfikacji pacjentów z niedoborem aktywności dehydrogenazy dihydropyrymidynowej (DPD), u których występuje zwiększone ryzyko ciężkiej toksyczności. URPL Dostęp: <http://www.urpl.gov.pl/sites/default/files/Komunikat%20Fluorouracyl%20i%20pochodne.pdf> (18.2.2021).
95. EMA. (2020) Alert EMA. 5-Fluorouracil (i.v.), capecitabine and tegafur containing products: Pre-treatment testing to identify DPD-deficient patients at increased risk of severe toxicity. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/dhpc/5-fluorouracil-iv-capecitabine-tegafur-containing-products-pre-treatment-testing-identify-dpd_en.pdf (18.2.2021).
96. EMA. (2020) Alert EMA. EMA recommendations on DPD testing prior to treatment with fluorouracil, capecitabine, tegafur and flucytosine. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/press-release/ema-recommendations-dpd-testing-prior-treatment-fluorouracil-capecitabine-tegafur-flucytosine_en.pdf.
97. EMA. (2020) Alert EMA. EMA recommendations on DPD testing prior to treatment with fluorouracil, capecitabine, tegafur and flucytosine. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/fluorouracil-fluorouracil-related-substances-article-31-referral-ema-recommendations-dpd-testing_en.pdf (18.2.2021).
98. FDA. (2019) Alert FDA. Fresenius Kabi issues voluntary nationwide recall of two lots of fluorouracil injection due to the potential for glass particulate. Dostęp: <https://www.fda.gov/safety/recalls-market-withdrawals-safety-alerts/fresenius-kabi-issues-voluntary-nationwide-recall-two-lots-fluorouracil-injection-due-potential> (18.2.2021).
99. Mylan Institutional LLC. (2019) Alert FDA. Mylan Institutional LLC initiates voluntary nationwide recall of levoleucovorin injection due to the presence of particulate matter. Dostęp: <https://www.fda.gov/safety/recalls->

- market-withdrawals-safety-alerts/mylan-institutional-llc-initiates-voluntary-nationwide-recall-levoleucovorin-injection-due-presence (19.2.2021).
100. URPL. Alert URPL. EU PSUR Work Sharing Summary Assessment Report CITOFOLIN (folinic acid / (di)sodium folinate / calcium folinate) IT/H/PSUR/0024/001-002. Dostęp: https://www.hma.eu/fileadmin/dateien/Human_Medicines/CMD_h_/Pharmacovigilance_Legislation/PSUR/Su mmary_AR/Folinic_acid__di_sodium_folinate_calcium_folinate_PSUR_SAR_2015_12.pdf (22.4.2021).
 101. URPL. (2016) Alert URPL/EMA. Oxaliplatin CMDh Scientific conclusions and grounds variation, amendments to the Product Information, and timetable for the implementation (all EU languages included). PSUSA/00002229/201504. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/psusa/oxaliplatin-cmdh-scientific-conclusions-grounds-variation-amendments-product-information-timetable/00002229/201504_en.pdf (19.2.2021).
 102. URPL. (2019) Alert URPL/EMA. Oxaliplatin CMDh Scientific conclusions and grounds variation, amendments to the Product Information, and timetable for the implementation. PSUSA/00002229/201804. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/psusa/oxaliplatin-cmdh-scientific-conclusions-grounds-variation-amendments-product-information-timetable/00002229/201804_pl.pdf (19.2.2021).
 103. URPL. Alert URPL. Summary Assessment Report for EU PSUR Work Sharing. Eloxatin 5 mg/ml powder for solution for infusion, Eloxatin 5 mg/ml concentrate for solution for infusion (Oxaliplatin) FR/H/PSUR/0022/001-002. Dostęp: https://www.hma.eu/fileadmin/dateien/Human_Medicines/CMD_h_/Pharmacovigilance_Legislation/PSUR/Su mmary_AR/oxaliplatin_PSUR_SAR.pdf (22.2.2021).
 104. EMA. (2020) Raport PRAC. Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC). Minutes of the meeting on 31 August – 03 September 2020. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-prac-meeting-31-august-3-september-2020_en.pdf (22.4.2021).
 105. ChPL Onivyde pegylated liposomal (irynotekan liposomowy). Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/onivyde-pegylated-liposomal-epar-product-information_pl.pdf (19.1.2021).
 106. ChPL 5-Fluorouracil-Ebewe (5-fluorouracyl). Dostęp: <http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/Pobieranie.ashx?type=9034-c> (19.2.2021).
 107. ChPL Fluorouracil Accord (5-fluorouracyl). Dostęp: <http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/Pobieranie.ashx?type=22522-c> (19.2.2021).
 108. ChPL Fluorouracil medac (5-fluorouracyl). Dostęp: <http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/Pobieranie.ashx?type=9321-c> (19.2.2021).
 109. ChPL Calciumfolinat-Ebewe (folinian wapnia). Dostęp: <http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/Pobieranie.ashx?type=1249-c> (19.2.2021).
 110. ChPL Calcium folinate Sandoz (folinian wapnia). Dostęp: <http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/Pobieranie.ashx?type=35593-c> (19.2.2021).
 111. ChPL Levofolic (l-folinian disodu). Dostęp: <http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/Pobieranie.ashx?type=19451-c> (19.2.2021).
 112. ChPL Oxaliplatinum Accord (oksalipiatyna). Dostęp: <http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/Pobieranie.ashx?type=23092-c> (19.2.2021).
 113. ChPL Oxaliplatin Kabi (oksalipiatyna). Dostęp: <http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/Pobieranie.ashx?type=23134-c> (19.2.2021).
- [REDACTED]
115. Cherny NI, Dafni U, Bogaerts J, Latino NJ, Pentheroudakis G, Douillard J-Y, Taberero J, Zielinski C, Piccart MJ, Vries EGE de. (2017) ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale version 1.1. *Annals of Oncology* 28(10):2340–2366.
- [REDACTED]
117. Więckowska B. (2015) Proces leczenia w Polsce – analizy i modele. Tom I: Onkologia. Dostęp: <http://www.mpz.mz.gov.pl/wp-content/uploads/sites/4/2016/02/onkologiapl20150210.pdf>.
 118. Gajewski P. *Interna Szczeklika 2016*. Kraków.
 119. EMA. Orphan designation. Dostęp: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_000029.jsp&mid=WC0b01ac05800240cehttp://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/orphans/2011/12/human_orphan_001006.jsp&mid=WC0b01ac058001d12bhttp://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Orphan_review/2016/11/WC500216091.pdf (11.12.2020).
 120. Onivyde pegylated liposomal. Procedural steps taken and scientific information after the authorisation. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/procedural-steps-after/onivyde-pegylated-liposomal-epar-procedural-steps-taken-scientific-information-after-authorisation_en.pdf (31.12.2020).

121. ChPL Campto (irynotekan). Dostęp: <https://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=7928> (19.6.2017).
122. Yoo C, Hwang JY, Kim J-E, Kim TW, Lee JS, Park DH, Lee SS, Seo DW, Lee SK, Kim M-H, Han DJ, Kim SC, Lee J-L. (2009) A randomised phase II study of modified FOLFIRI.3 vs modified FOLFOX as second-line therapy in patients with gemcitabine-refractory advanced pancreatic cancer. *British Journal of Cancer* 101(10):1658–1663.
123. Ducreux M, Cuhna ASa, Caramella C, Hollebecque A, Burtin P, Goéré D, Seufferlein T, Haustermans K, Van Laethem JL, Conroy T, Arnold D. (2015) Wytyczne ESMO. Cancer of the pancreas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 26(suppl 5):v56–v68.
124. ESMO Guidelines Committee. (2017) Wytyczne ESMO. Appendix 6: Cancer of the pancreas: MCBS eUpdate published online 20 June 2017 (www.esmo.org/Guidelines?Gastrointestinal-Cancers). *Annals of Oncology* 28(Supplement 4):iv 157.
125. Sohal D, Mangu P, Khorana A. (2016) Wytyczne ASCO. Metastatic pancreatic cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. *Journal of Clinical Oncology* 34(23):2784–2798.
126. (2021) Wytyczne NCCN. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines): Pancreatic adenocarcinoma (version 2.2021). Dostęp: https://www.nccn.org/store/login/login.aspx?ReturnURL=https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/pancreatic.pdf (18.3.2021).

16. Spis tabel i rysunków

16.1. Spis tabel

Tabela 1.	Schemat przeprowadzenia analizy klinicznej	15
Tabela 2.	Badania włączone do analizy klinicznej – podsumowanie.....	23
Tabela 3.	Podsumowanie oceny ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane (RoB2) w badaniu NAPOLI-1 ..	27
Tabela 4.	Porównanie charakterystyk pacjentów populacji ITT, PP i non-PP w badaniu NAPOLI-1	27
Tabela 5.	Podsumowanie oceny ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane (RoB2) w badaniach dla schematu FOLFOX.....	30
Tabela 6.	Charakterystyka badań randomizowanych.....	32
Tabela 7.	Dawkowanie leków w badaniach randomizowanych	32
Tabela 8.	Charakterystyka wyjściowa pacjentów w badaniu Kieler 2019	34
Tabela 9.	Przeżycie całkowite w badaniu NAPOLI-1.....	35
Tabela 10.	Prawdopodobieństwo przeżycia całkowitego w 6 i 12 mies. w badaniu NAPOLI-1	36
Tabela 11.	Przeżycie całkowite w poszczególnych podgrupach w badaniu NAPOLI-1	36
Tabela 12.	Przeżycie wolne od progresji w badaniu NAPOLI-1	37
Tabela 13.	Prawdopodobieństwo przeżycia wolnego od progresji w 3 mies. w badaniu NAPOLI-1	37
Tabela 14.	Przeżycie wolne od progresji w podgrupach w badaniu NAPOLI-1	37
Tabela 15.	Odpowiedź na leczenie w badaniu NAPOLI-1.....	39
Tabela 16.	Ogólna odpowiedź na leczenie w podgrupach w badania NAPOLI-1.....	39
Tabela 17.	Odpowiedź na leczenie mierzona poziomem markera CA 19-9 ^a w badaniu NAPOLI-1	40
Tabela 18.	Odpowiedź na leczenie mierzona poziomem markera CA 19-9 w podgrupach w badaniu NAPOLI-1	41
Tabela 19.	Jakość życia mierzona kwestionariuszem EORTC-QLQ-C30 w badaniu NAPOLI-1	42
Tabela 20.	Zmiana wyniku EORTC-QLQ-C30 względem <i>baseline</i> w badaniu NAPOLI-1 (analiza post-hoc)	43
Tabela 21.	Średni czas trwania TOX, TWiST i REL w badaniu NAPOLI-1.....	43
Tabela 22.	Czas przeżycia bez objawów choroby oraz toksycznych następstw leczenia w badaniu NAPOLI-1 (Q-TWIST).....	43
Tabela 23.	Czas do niepowodzenia leczenia w badaniu NAPOLI-1.....	45
Tabela 24.	Czas do niepowodzenia leczenia w podgrupach w badaniu NAPOLI-1	46
Tabela 25.	Powody zaprzestania leczenia w badaniu NAPOLI-1.....	46
Tabela 26.	Czas do zaprzestania leczenia w badaniu NAPOLI-1	46
Tabela 27.	Odsetek pacjentów otrzymujących kolejną terapię po zaprzestaniu leczenia w badaniu NAPOLI-1 ..	47
Tabela 28.	Bezpieczeństwo ogólne w badaniu NAPOLI-1	47
Tabela 29.	Opóźnienia i redukcje dawek w badaniu NAPOLI-1	48
Tabela 30.	Przeżycie całkowite w badaniu NAPOLI-1 w populacji PP i non-PP	49
Tabela 31.	Prawdopodobieństwo przeżycia całkowitego w 6. i 12. mies. w badaniu NAPOLI-1 w populacji PP ..	49
Tabela 32.	Przeżycie wolne od progresji w badaniu NAPOLI-1 w populacji PP i non-PP	51
Tabela 33.	Ogólna odpowiedź na leczenie w badaniu NAPOLI-1 w populacji PP i non-PP	51
Tabela 34.	Czas do niepowodzenia leczenia w badaniu NAPOLI-1 w populacji PP i non-PP.....	51
Tabela 35.	Ogólny profil bezpieczeństwa w badaniu NAPOLI-1 w populacji PP i non-PP	52
Tabela 36.	TEAE stopnia ≥3 występujące w populacji PP w badaniu NAPOLI-1	52
Tabela 37.	TEAE stopnia ≥3 występujące w populacji non-PP w badaniu NAPOLI-1.....	53
Tabela 38.	Skuteczność nal-IRI + 5FU/LV vs FOLFOX w II linii leczenia (po progresji na gemcytabinie) w badaniu Kieler 2019 – dane ciągłe.....	54
Tabela 39.	Odpowiedź na leczenie dla porównania nal-IRI + 5FU/LV vs FOLFOX w II linii leczenia (po progresji na gemcytabinie) w badaniu Kieler 2019 – dane dychotomiczne.....	54
Tabela 40.	Wyniki dla terapii nal-IRI + 5FU/LV dla polskich pacjentów z uogólnionym gruczolakorakiem trzustki	56
Tabela 41.	Zmiana zapisu mocy i dawki początkowej w ChPL produktu leczniczego Onivyde® [93]	59

Tabela 42.	Wybrane działania niepożądane wg kategorii dla poszczególnych opcji terapeutycznych na podstawie danych WHO (stan na dzień 22.04.2021)	61
Tabela 43.	Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności zawarte w ChPL dla ocenianej interwencji	63
[REDACTED]		
[REDACTED]		
Tabela 46.	Charakterystyka opracowań wtórnych.....	69
Tabela 47.	Ocena korzyści klinicznej dla terapii naI-IRI + 5FU/LV	72
[REDACTED]		
[REDACTED]		
[REDACTED]		
[REDACTED]		
Tabela 53.	Zestawienie badań włączonych do analizy klinicznej (po aktualizacji)	97
Tabela 54.	Ocena ryzyka błędu systematycznego badania NAPOLI-1 na podstawie Cochrane Handbook	108
Tabela 55.	Ocena ryzyka błędu systematycznego badania PANCREOX na podstawie Cochrane Handbook... ..	111
Tabela 56.	Ocena ryzyka błędu systematycznego badania CONKO-003 na podstawie Cochrane Handbook ..	114
Tabela 57.	Ocena wiarygodności badań dla efektywności rzeczywistej zaprojektowanych jako badania kohortowe (NOS).....	117
Tabela 58.	Ocena wiarygodności opracowań wtórnych wg skali AMSTAR II.....	118
Tabela 59.	Przeżycie całkowite w podgrupach w badaniu NAPOLI-1	120
Tabela 60.	Wskaźnik przeżycia całkowitego w 12 mies. w podgrupach w badaniu NAPOLI-1	120
Tabela 61.	Przeżycie w poszczególnych podgrupach w badaniu NAPOLI-1	120
Tabela 62.	Przeżycie całkowite w podgrupach w badaniu NAPOLI-1	121
Tabela 63.	Przeżycie całkowite pacjentów w analizie PPa i nPPb w badaniu NAPOLI-1.....	121
Tabela 64.	Przeżycie wolne od progresji w podgrupach w badaniu NAPOLI-1	121
Tabela 65.	Odpowiedź na leczenie w podgrupach w badaniu NAPOLI-1	122
Tabela 66.	Odpowiedź na leczenie mierzona poziomem markera CA 19-9 w podgrupach w badaniu NAPOLI-1	122
Tabela 67.	Zmiana mediany wyników jakości życia w poszczególnych domenach w badaniu NAPOLI-1	123
Tabela 68.	Czasu do niepowodzenia leczenia w podgrupach w badaniu NAPOLI-1	124
Tabela 69.	Opóźnienia i redukcje dawek w badaniu NAPOLI-1	124
Tabela 70.	Zdarzenia niepożądane o szczególnym znaczeniu (AESI) w badaniu NAPOLI-1	125
Tabela 71.	Zdarzenia niepożądane o szczególnym (AESI) znaczeniu stopnia ≥ 3) w badaniu NAPOLI-1.....	125
Tabela 72.	Najważniejsze szczegółowe zdarzenia niepożądane występujące w trakcie leczenia (TEAE) w badaniu NAPOLI-1	126
Tabela 73.	Najważniejsze szczegółowe TEAE stopnia ≥ 3 w badaniu NAPOLI-1.....	127
Tabela 74.	Najważniejsze szczegółowe TEAE związane z leczeniem w badaniu NAPOLI-1	127
Tabela 75.	Szczegółowe ciężkie zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia w badaniu NAPOLI-1... ..	128
Tabela 76.	Szczegółowe zdarzenia niepożądane w badaniu NAPOLI-1.....	128
Tabela 77.	Zapadalność oraz rozpowszechnienie AE ogółem i AE stopnia ≥ 3 w zależności od tyg. terapii w badaniu NAPOLI-1	128
Tabela 78.	Mediana czasu trwania AE ogółem i AE stopnia ≥ 3 w badaniu NAPOLI-1.....	129
Tabela 79.	Bezpieczeństwo ogólne w zależności od linii leczenia choroby uogólnionej w badaniu NAPOLI-1..	130
Tabela 80.	Szczegółowe zdarzenia niepożądane stopnia ≥ 3 w zależności od wcześniejszych linii leczenia w badaniu NAPOLI-1	130
Tabela 81.	Wyniki skuteczności w badaniu CONKO-003 – dane ciągłe.....	131
Tabela 82.	Wyniki skuteczności w badaniu CONKO-003 – dane dychotomiczne	131
Tabela 83.	Szczegółowe zdarzenia niepożądane w badaniu CONKO-003	131
Tabela 84.	Wyniki skuteczności w badaniu PANCREOX – dane ciągłe.....	132
Tabela 85.	Wyniki skuteczności w badaniu PANCREOX – dane dychotomiczne	133
Tabela 86.	Bezpieczeństwo ogólne w badaniu PANCREOX	133
Tabela 87.	Opóźnienia i redukcje dawki w badaniu PANCREOX	133

Tabela 88.	Szczegółowe TEAE możliwie związane z leczeniem stopnia 3–4 w badaniu PANCREOX.....	134
Tabela 89.	Definicje punktów końcowych.....	135
Tabela 90.	Badania wykluczone z analizy klinicznej	136
Tabela 91.	Formularz do oceny ryzyka błędu systematycznego – narzędzie RoB 2 opracowane przez Cochrane Collaboration.....	154
Tabela 92.	Skala oceny wiarygodności przeglądów systematycznych (AMSTAR II) – tłumaczenie własne	159
Tabela 93.	Formularz do ekstrakcji danych dotyczących charakterystyki badań	162
Tabela 94.	Formularz ekstrakcji danych dychotomicznych	163
Tabela 95.	Formularz do ekstrakcji danych ciągłych	163

16.2. Spis rysunków

Rysunek 2.	Schemat wyjaśniający rodzaje populacji w badaniu NAPOLI-1	28
Rysunek 3.	Przeżycie całkowite pacjentów w badaniu NAPOLI-1 (data odcięcia: 16 XI 2015, po 382 zdarzeniach)	36
Rysunek 4.	Przeżycie wolne od progresji w badaniu NAPOLI-1 (data odcięcia: 16 XI 2015 r., po 382 zdarzeniach)	38
Rysunek 5.	Różnica Q-TWiST pomiędzy schematami leczenia w badaniu NAPOLI-1	44
Rysunek 6.	Różnica Q-TWiST pomiędzy schematami leczenia w podgrupach w badaniu NAPOLI-1	45
Rysunek 7.	Przeżycie całkowite pacjentów w populacji PP w badaniu NAPOLI-1 (Analiza I).....	50
Rysunek 8.	Przeżycie całkowite pacjentów w populacji non-PP w badaniu NAPOLI-1 (Analiza I).....	50
Rysunek 9.	Przeżycie całkowite i przeżycie wolne od progresji dla porównania nal-IRI + 5FU/LV vs FOLFOX ...	55
Rysunek 10.	Jakość życia mierzona kwestionariuszem EORTC-QLQ-C30 w badaniu NAPOLI-1 uwzględniająca poprawę, stabilizację lub pogorszenie dla ogólnej oceny stanu zdrowia oraz domen funkcyjnych w ciągu pierwszych 12 tyg. trwania badania (subpopulacja dla której dostępny był wynik wyjściowy oraz ≥ 1 w trakcie trwania badania).....	123
Rysunek 11.	Jakość życia mierzona kwestionariuszem EORTC-QLQ-C30 w badaniu NAPOLI-1 uwzględniająca poprawę, stabilizację lub pogorszenie dla domen związanych z objawami w ciągu pierwszych 12 tyg. trwania badania (subpopulacja dla której dostępny był wynik wyjściowy oraz ≥ 1 w trakcie trwania badania).....	124

Aneks A. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[Redacted]		
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted]		
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted]		
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Aneks B. Publikacje zakwalifikowane do analizy klinicznej

Tabela 53.
Zestawienie badań włączonych do analizy klinicznej (po aktualizacji)

Badanie	Publikacja	Opis	Ref.
Badania RCT			
	Wang Gilliam 2016a	Publikacja główna	[7]
	Amzal 2017	Abstrakt do badania NAPOLI-1	[8]
	Bang 2020	Publikacja dodatkowa do badania NAPOLI-1 (populacja azjatycka)	[9]
	Becker 2017	Abstrakt do badania NAPOLI-1	[10]
	Blanc 2017a	Abstrakt do badania NAPOLI-1	[11]
	Blanc 2017b	Abstrakt do badania NAPOLI-1	[12]
	Chen 2015	Abstrakt do badania NAPOLI-1	[13]
	Chen 2015	Poster do badania NAPOLI-1	[14]
	Chen 2015	Prezentacja do badania NAPOLI-1	[15]
	Chen 2016a	Abstrakt do badania NAPOLI-1	[16]
	Chen 2016b	Abstrakt do badania NAPOLI-1	[17]
	Chen 2016b	Poster do badania NAPOLI-1	[18]
	Chen 2016c	Abstrakt do badania NAPOLI-1	[19]
	Chen 2016d	Abstrakt do badania NAPOLI-1	[20]
	Chen 2016d	Poster do badania NAPOLI-1	[21]
	Chen 2016e	Abstrakt do badania NAPOLI-1	[22]
	Chen 2017a	Abstrakt do badania NAPOLI-1	[23]
NAPOLI-1	Chen 2017b	Abstrakt do badania NAPOLI-1	[24]
	Chen 2017b	Poster do badania NAPOLI-1	[25]
	Chen 2017c	Abstrakt do badania NAPOLI-1	[26]
	Chen 2018a	Publikacja dodatkowa do badania NAPOLI-1 (analiza PP)	[27]
	Chen 2018b	Abstrakt do badania NAPOLI-1	[28]
	Chen 2018c	Abstrakt do badania NAPOLI-1	[29]
	Chen 2019	Publikacja dodatkowa do badania NAPOLI-1	[30]
	Chen 2020	Publikacja dodatkowa do badania NAPOLI-1	[31]
	Hubner 2016a	Abstrakt do badania NAPOLI-1	[32]
	Hubner 2016b	Abstrakt do badania NAPOLI-1	[33]
	Hubner 2016c	Abstrakt do badania NAPOLI-1	[34]
	Hubner 2016c	Poster do badania NAPOLI-1	[35]
	Hubner 2017	Abstrakt do badania NAPOLI	[36]
	Hubner 2019	Publikacja dodatkowa do badania NAPOLI-1 (analiza QoL)	[37]
	Lee 2018	Abstrakt do badania NAPOLI-1	[38]
	Macarulla 2017	Abstrakt do badania NAPOLI-1	[39]
	Macarulla 2017	Poster do badania NAPOLI-1	[40]
	Macarulla 2018a	Abstrakt do badania NAPOLI-1	[41]

Badanie	Publikacja	Opis	Ref.
	Macarulla 2018a	Poster do badania NAPOLI-1	[42]
	Macarulla 2018b	Abstrakt do badania NAPOLI-1	[43]
	Macarulla 2018b	Poster do badania NAPOLI-1	[44]
	Macarulla 2018c	Abstrakt do badania NAPOLI-1	[45]
	Macuralla 2018d	Abstrakt do badania NAPOLI-1	[46]
	Macarulla 2019	Publikacja dodatkowa do badania NAPOLI-1	[47]
	Macarulla-Mercade 2020	Publikacja dodatkowa do badania NAPOLI-1	[48]
	BD	Errata do publ kacji Macarulla-Mercade 2020	[49]
	Melisi 2016	Abstrakt do badania NAPOLI-1	[50]
	Pelzer 2016	Abstrakt do badania NAPOLI-1	[51]
	Pelzer 2017	Publikacja dodatkowa do badania NAPOLI-1 (analiza Q-TWiST)	[52]
	Siveke 2016	Abstrakt do badania NAPOLI-1	[53]
	Siveke 2018	Abstrakt do badania NAPOLI-1	[54]
	Siveke 2018	Poster do badania NAPOLI-1	[55]
	von Hoff 2014	Abstrakt do badania NAPOLI-1	[56]
	Wang-Gilliam 2016b	Abstrakt do badania NAPOLI-1	[57]
	Wang-Gillam 2016b	Poster do badania NAPOLI-1	[58]
	Wang-Gillam 2016c	Abstrakt do badania NAPOLI-1	[59]
	Wang-Gillam 2016c	Poster do badania NAPOLI-1	[60]
	Wang-Gillam 2017a	Abstrakt do badania NAPOLI-1	[61]
	Wang-Gillam 2017a	Poster do badania NAPOLI-1	[62]
	Wang-Gillam 2017b	Abstrakt do badania NAPOLI-1	[63]
	Wang-Gillam 2018a	Abstrakt do badania NAPOLI-1	[64]
	Wang-Gillam 2018a	Poster do badania NAPOLI-1	[65]
	Wang-Gillam 2018b	Abstrakt do badania NAPOLI-1	[66]
	Wang-Gillam 2018b	Poster do badania NAPOLI-1	[67]
	Wang-Gillam 2018	Abstrakt do badania NAPOLI-1	[68]
	Wang-Gillam 2019	Publikacja dodatkowa do badania NAPOLI-1 (analiza <i>post hoc</i>)	[69]
	EPAR: Public assessment report dla preparatu Onivyde®	Raport EMA	[70]
	NCT01494506	Raport z clinicaltrials.gov	[71]
	Medical Review dla preparatu Onivyde®	Raport FDA	[72]
	Statistical Review dla preparatu Onivyde®	Raport FDA	[73]
CONKO-003	Oettle 2014	Publikacja główna	[74]
	Gill 2016	Publikacja główna	[75]
PANCREOX	Gill 2014	Abstrakt do badania PANCREOX	[76]
	Gill 2014	Poster do badania PANCREOX	[77]
	OXALI_L_04918	Raport Sanofi	[78]

Badanie	Publikacja	Opis	Ref.
Opracowania wtórne			
Petrelli 2017	Petrelli 2017	Opracowanie wtórne	[81]
Vogel 2016	Vogel 2016	Opracowanie wtórne	[82]
Garcia 2017	Garcia 2017	Opracowanie wtórne	[83]
Sonbol 2017	Sonbol 2017	Opracowanie wtórne	[84]
Frampton 2020	Frampton 2020	Opracowanie wtórne	[85]
Koeller 2020	Koeller 2020	Opracowanie wtórne	[86]
Wainberg 2020	Wainberg 2020	Opracowanie wtórne	[87]
	Wainberg 2019	Abstrakt do publikacji Wainberg 2020	[88]
Badania RWD			
Kieler 2019	Kieler 2019	Publikacja główna	[79]
	Kieler 2019	Abstrakt do badania Kieler 2019	[80]

Aneks C. Charakterystyka i ocena wiarygodności badań włączonych do analizy klinicznej

C.1. Charakterystyka badań randomizowanych

NAPOLI-1				
Wieloośrodkowe, randomizowane, niezaślepienie badanie fazy III przeprowadzone w celu oceny skuteczności nal-IRI w monoterapii oraz w terapii skojarzonej z 5FU/LV w porównaniu z 5FU/LV wśród pacjentów z uogólnioną postacią gruczolakoraka trzustki po niepowodzeniu terapii opartej na gemcytabinie. W ramach niniejszej analizy klinicznej uwzględniono ramiona nal-IRI + 5FU/LV oraz 5FU/LV				
KRYTERIA WŁĄCZENIA				
<p>Najważniejsze kryteria włączenia: 1) wiek ≥ 18 lat; 2) histologicznie i cytologicznie potwierdzony gruczolakorak trzustki z udokumentowanymi mierzalnymi i niemierzalnymi odległymi przerzutami; 3) progresja choroby po wcześniejszej terapii opartej na gemcytabinie, stosowanej jako terapia neoadjuwantowa, terapia adjuwantowa (tylko gdy przerzuty odległe wystąpiły w ciągu 6 mies. od zakończenia terapii) w stadium choroby lokalnie zaawansowanej lub uogólnionej; 4) wynik w skali Karnofsky'ego ≥ 70; 5) prawidłowe funkcjonowanie szpiku kostnego w tym ANC $> 1,5 \times 10^9/l$; 6) prawidłowe funkcjonowanie nerek 7) prawidłowe funkcjonowanie wątroby w tym prawidłowy poziom całkowitej bilirubiny wg lokalnych standardów oraz poziom albuminy ≥ 30 g/l;</p>				
KRYTERIA WYKLUCZENIA				
<p>Najważniejsze kryteria wykluczenia: 1) przerzuty do centralnego układu nerwowego; 2) klinicznie istotne zaburzenia układu pokarmowego; 3) zdarzenia zakrzepowo-zatorowe tętnic w okresie < 6 mies. przed włączeniem do badania; 4) aktywna infekcja lub niekontrolowana gorączka; 5) zastoinowa niewydolność serca (III, IV stopień klasyfikacji NYHA), arytmie komorowe, niekontrolowane ciśnienie krwi;</p>				
POPULACJA		nal-IRI + 5FU/LV	5FU/LV (P2)a	5FU/LV (P1 i P2)a
Liczebność grupy		117	119	149
Odsetek mężczyzn (%)		59	56	54
Wiek pacjentów w latach: mediana (IQR)		63 (57-70)	62 (55-69)	63 (55-69)
Stadium choroby (%)	Choroba uogólniona	100	100	100
	Choroba miejscowo zaawansowana	0	0	0
Wcześniejsze leczenie (%)	GEM	100	100	100
	GEM mono	45	46	44
	GEM combo	55	54	56
Wcześniejsze leczenie (%)	Liczba linii leczenia w chorobie uogólnionej	0	13	13
		1	53	56
		≥ 2	34	31
Inne stosowane terapie		FU+ (43), IRI+ (10), platyna+ (32), RT (21), procedura Whipple'a (26), stenty dróg żółciowych (13)	FU+ (44), IRI+ (14), platyna+ (34), RT (23), procedura Whipple'a (28), stenty dróg żółciowych (7)	FU+ (42), IRI+ (11), platyna+ (30), RT (22), procedura Whipple'a (24), stenty dróg żółciowych (6)
Stan ogólny i jakość życia wg klasyfikacji Karnofsky'ego (%)	100	15	14	15
	90	44	34	36
	80	32	43	41
	70	6	8	7
	50-60	3	0	0
Lokalizacja przerzutów (%)	Wątroba	64	70	72
	Płuca	31	30	30

NAPOLI-1			
Węzły chłonne - odległe	27	26	27
Węzły chłonne - regionalne	11	12	13
Trzustka	64	61	65
Otrzewna	24	27	26
Inne	23	33	32
Stężenie CA 19-9 (%) ^b	≥40 U/ml	81	80
	<40 U/ml	19	20

SCHEMAT BADANIA	
Schemat leczenia w grupie badanej	nal-IRI: 80 mg/m ² iv przez 90 min. w dniu 1., LV: 400 mg/m ² iv przez 30 min. w dniu 1., 5FU: 2400 mg/m ² iv przez 46 h od dnia 1. Pacjenci homozygotyczni wobec allelu UGT1A1*28 otrzymali zredukowaną dawkę początkową nal-IRI – 60 mg/m ² , która w przypadku braku wystąpienia toksyczności związanej z leczeniem zwiększana była po 1. cyklu do wartości standardowej. Schemat powtarzany co 2 tyg.
Schemat leczenia w grupie kontrolnej	LV: 200 mg/m ² iv przez 30 min. w dniu 1., 5FU: 2000 mg/m ² iv przez 24 h w dniu 1. Schemat powtarzany co tydzień przez pierwsze 4 tyg. w 6-tyg. cyklu
Kointerwencje	Leki przeciwwymiotne zgodne ze standardem poszczególnych ośrodków, atropina w przypadku ostrego zespołu cholinergicznego podczas wcześniejszych cykli
Okres leczenia: mediana (zakres)	Leczenie prowadzono do czasu wystąpienia progresji lub wystąpienia nieakceptowalnej toksyczności. nal-IRI + 5FU/LV: 8,7 tyg. (2–127 tyg.), 5FU/LV: 6,0 tyg. (1–68 tyg.)
Okres obserwacji	Obserwację prowadzono do zgonu lub zakończenia badania

OCENA WIARYGODNOŚCI	
Typ i podtyp badania (wg AOTMiT)	IIA
Testowana hipoteza	Superiority
Randomizacja	TAK, brak opisu metody
Ukrycie kodu randomizacji	TAK, centralny IVRS
Zaślepienie	NIE
Analiza wyników	SK: ITT lub PP; BP: mITT (oceniano pacjentów, którzy przyjęli przynajmniej jedną dawkę przydzielonej terapii)
Utrata z badania (n/N (%)) ^a	<u>Nieotrzymanie zaplanowanego leczenia:</u> 16/266 (6) <u>Przerwanie terapii:</u> bd <u>Zaprzestanie leczenia:</u> 246/266 (92)
Ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane	Przedstawiono w Aneksie (C.2)
Lokalizacja badania	Wieloośrodkowe (Europa, USA, Am. Południowa, Korea Południowa, Tajwan, Australia)
Sponsor badania	Merrimack Pharmaceuticals
Parametry podlegające ocenie w badaniu	I-rzędowy pk: OS Pozostałe pk: PFS, TTF, odpowiedź na leczenie (ORR, CBR, poziom CA 19-9), jakość życia, bezpieczeństwo, farmakokinetyka nal-IRI w monoterapii i skojarzeniu z innym leczeniem Ocena bezpieczeństwa wg klasyfikacji: CTCAE v. 4.0.

KOMENTARZ

Badanie NAPOLI-1 było początkowo zaprojektowane jako badanie dwuramienne porównujące skuteczność nal-IRI z terapią 5FU/LV (Protokół 1 – P1). W późniejszym okresie na podstawie założeń kolejnego protokołu (Protokół 2 – P2) do badania wprowadzono kolejne (trzecie) ramię, tj. terapię nal-IRI + 5FU/LV. Przed wdrożeniem P2, część pacjentów została zrandomizowana wg P1 i było to odpowiednio w grupie: nal-IRI – 33 i 5FU/LV – 30 pacjentów. Z kolei wg P2 do badania zostało zrandomizowanych w grupie nal-IRI: 118, 5FU/LV: 119 i nal-IRI + 5FU/LV – 117 pacjentów.

NAPOLI-1

Ocena skuteczności przeprowadzona została w badaniu dla populacji ITT, natomiast bezpieczeństwa dla mITT – pacjentów, którzy otrzymali przynajmniej jedną dawkę przydzielonej terapii (w grupie 5FU/LV dla pacjentów z P1 i P2).

RT – radioterapia

a) Dane dla obu protokołów badania – szczegóły opisano w komentarzu do badania.

b) Wyniki dla 114 pacjentów w grupie na-IRI + 5FU/LV, 114 w grupie 5FU/LV (P2) oraz 144 w grupie 5FU/LV (P1 i P2).

PANCREOX

Wieloośrodkowe, randomizowane, niezaślepienie badanie fazy III przeprowadzone w celu oceny skuteczności i bezpieczeństwa w zmodyfikowanego schematu FOLFOX6 w porównaniu z 5FU/LV wśród pacjentów z zaawansowanym rakiem trzustki leczonych wcześniej terapią opartą na gemcytabinie.

KRYTERIA WŁĄCZENIA

1) wiek ≥ 18 lat; 2) histologicznie i cytologicznie potwierdzony zaawansowany, nieresekcyjny rak trzustki z mierzalnymi zmianami; 3) udokumentowana radiograficznie progresja choroby po wcześniejszej terapii opartej na gemcytabinie stosowanej w I linii leczenia w okresie do 4 tyg. przed randomizacją; 4) ECOG 0-2; 5) przewidywany czas przeżycia > 3 mies.; 5) prawidłowe funkcjonowanie wątroby definiowane jako poziom bilirubiny całkowitej $< 1,5 \times$ ULN, i transaminaz AspAT/ALAT $< 3 \times$ ULN lub $5 \times$ ULN w przypadku przerzutów do wątroby); 6) prawidłowe funkcjonowanie nerek definiowane jako: klirens kreatyniny > 50 ml/min; 7) prawidłowe funkcjonowanie szpiku kostnego definiowane jako: poziom neutrofilii $\geq 1,5 \times 10^9/l$ i PLT $\geq 100 \times 10^9/l$;

KRYTERIA WYKLUCZENIA

1) wcześniejsza terapia oparta na oksaliplatinie lub fluorouracylu (z wyjątkiem stosowania 5FU w radioterapii), 2) inna choroba nowotworowa w ciągu ostatnich 5 lat przed włączeniem do badania; 3) neuropatia czuciowa i ruchowa (NCIC-CTC > 1); 4) ciężka arytmia serca, cukrzyca, aktywna ciężka infekcja lub inna choroba uniemożliwiająca udział w badaniu;

POPULACJA		mFOLFOX6	5FU/LV	
Liczebność grupy		54	54	
Odsetek mężczyzn (%)		57	56	
Wiek pacjentów w latach: mediana (zakres)		65 (38-82)	67 (48-78)	
Stadium choroby (%)	Choroba uogólniona	93	94	
	Choroba miejscowo zaawansowana	7	6	
Wcześniejsze leczenie (%)	GEM	100	100	
	GEM mono	74	78	
	GEM combo	26	22	
	Liczba linii leczenia w chorobie uogólnionej	0	bd	bd
		1	93	94
≥ 2		bd	bd	
Inne stosowane terapie		bd	bd	
Stan ogólny i jakość życia wg klasyfikacji ECOG (%)	0	13	19	
	1	76	76	
	2	11	6	
Lokalizacja przerzutów (%)	Wątroba	57	69	
	Płuca	bd	bd	
	Węzły chłonne - odległe	bd	bd	
	Węzły chłonne - regionalne	bd	bd	
	Trzustka	bd	bd	
	Otrzewna	bd	bd	
	Inne	bd	bd	
Stężenie CA 19-9		bd	bd	

PANCREOX	
SCHEMAT BADANIA	
Schemat leczenia w grupie badanej	OXA: 85 mg/m ² iv przez 2 h w dniu 1., LV: 400 mg/m ² iv przez 2 h w dniu 1., 5FU: 400 mg/m ² iv w bolusie następnie 2400 mg/m ² iv przez 46 h od dnia 1. Schemat powtarzany co 2 tyg.
Schemat leczenia w grupie kontrolnej	LV: 400 mg/m ² iv przez 2 h w dniu 1., 5FU: 400 mg/m ² iv w bolusie następnie 2400 mg/m ² iv przez 46 h od dnia 1. Schemat powtarzany co 2 tyg.
Kointerwencje	bd
Okres leczenia (średnia)	Leczenie prowadzono do czasu wystąpienia progresji lub nieakceptowalnej toksyczności lub do wycofania zgody przez pacjenta. 3 mies.
Okres obserwacji (mediana i średnia)	8,8 mies. i 7 mies.
OCENA WIARYGODNOŚCI	
Typ i podtyp badania (wg AOTMiT)	IIA
Testowana hipoteza	<i>Superiority</i>
Randomizacja	TAK, brak opisu metody
Ukrycie kodu randomizacji	bd
Zaślepienie	NIE
Analiza wyników	SK: ITT; BP: mITT (oceniано pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku)
Utrata z badania	<u>Nieotrzymanie zaplanowanego leczenia:</u> 6/108 (6) <u>Przerwanie terapii:</u> bd <u>Zaprzestanie leczenia:</u> 102/108 (94)
Ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane	Przedstawiono w Aneksie (Rozdz. C.2, Str. 106)
Lokalizacja badania	Wieloośrodkowe (Kanada)
Sponsor badania	Sanofi Canada
Parametry podlegające ocenie w badaniu	I-rzędowy pk: PFS Pozostałe pk: OS, odpowiedź na leczenie (ORR), czas trwania odpowiedzi, DCR, jakość życia, bezpieczeństwo Ocena bezpieczeństwa wg klasyfikacji: CTCAE
KOMENTARZ	
Badanie zamknięto przed rekrutacją docelowej liczby pacjentów wynoszącej łącznie 128 chorych z powodu spowolnionego tempa rekrutacji w II połowie badania.	
ALAT – aminotransferaza alaninowa; AspAT – aminotransferaza asparaginowa; PLT – płytki krwi; ULN – górna granica normy (upper limit normal)	
CONKO-003	
Wieloośrodkowe, randomizowane, niezaślepienie badanie fazy III przeprowadzone w celu oceny skuteczności i bezpieczeństwa terapii schematem OFF względem schematu 5FU/LV w II linii leczenia pacjentów z zaawansowaną postacią raka trzustki z progresją choroby po monoterapii gemcytabiną.	
KRYTERIA WŁĄCZENIA	
1) wiek ≥18 lat; 2) histologicznie potwierdzony zaawansowany rak trzustki; 3) udokumentowana progresja choroby po gemcytabinie w monoterapii w pierwszej linii leczenia w okresie do 4 tyg. przed włączeniem do badania; 4) wynik w skali Karnofsky'ego ≥70; 5) prawidłowe funkcjonowanie szpiku kostnego opisane jako poziom WBC > 3,5 x 10 ⁹ /l i PLT > 100 x 10 ⁹ /l; 6) prawidłowe funkcjonowanie nerek opisane jako klirens kreatyniny >30 ml/min; 7) prawidłowe funkcjonowanie wątroby opisane jako AspAT/ALAT <2,5 x ULN lub <5 x ULN w przypadku przerzutów do wątroby; 8) choroba mierzalna potwierdzona badaniami obrazowymi TK i MRI;	
KRYTERIA WYKLUCZENIA	
1) współistniejąca poważna choroba mająca wpływ na planowaną terapię; 2) niekontrolowany ból; 3) nadwrażliwość na którykolwiek z leków; 4) ciężka choroba układu sercowo-naczyniowego (np. zawał serca w ciągu 4 tyg. lub niestabilna choroba wieńcowa); 5) neuropatia czuciowa i ruchowa (NCIC-CTC = 3-4); 6) inna choroba nowotworowa obecna lub w przeszłości; 7) kobiety w ciąży lub karmiące;	

CONKO-003				
POPULACJA		OFF	5FU/LV	
Liczebność grupy		77a	91a	
Odsetek mężczyzn (%)		53	57	
Wiek pacjentów w latach: mediana (zakres)		62 (37-83)	61 (43-78)	
Stadium choroby (%)	Choroba uogólniona	88	88	
	Choroba miejscowo zaawansowana	12	12	
Wcześniejsze leczenie (%)	GEM	100	100	
	GEM mono	100	100	
	GEM combo	bd	bd	
	Liczba linii leczenia w chorobie uogólnionej	0	bd	bd
		1	88	88
		≥2	bd	bd
Inne stosowane terapie		Leczenie chirurgiczne (45), RT (0)	Leczenie chirurgiczne (32), RT (0)	
Stan ogólny i jakość życia wg klasyfikacji Karnofsky'ego (%)	100-90	54	48	
	80-70	46	52	
Lokalizacja przerzutów (%)	Wątroba	bd	bd	
	Płuca	bd	bd	
	Węzły chłonne - odległe	bd	bd	
	Węzły chłonne - regionalne	bd	bd	
	Trzustka	bd	bd	
	Otrzewna	bd	bd	
	Inne	bd	bd	
Stężenie CA 19-9		bd	bd	
SCHEMAT BADANIA				
Schemat leczenia w grupie badanej		LV: 200 mg/m ² iv oraz 5FU: 2000 mg/m ² iv przez 24 h w dniu 1., 8., 15. i 22., OXA: 85 mg/m ² iv w dniu 8. i 22. (bezpośrednio przed 5FU/LV) Schemat powtarzany co 6 tyg.		
Schemat leczenia w grupie kontrolnej		LV: 200 mg/m ² iv oraz 5FU: 2000 mg/m ² iv przez 24 h w dniu 1., 8., 15. i 22. Schemat powtarzany co 6 tyg.		
Kointerwencje		BSC: leczenie bólu, przeciwniektoryjne, stentowanie dróg żółciowych, pomoc psychologiczna oraz konsultacje/interwencje żywieniowe Leki przeciwwymiotne (deksametazon, alizapryd)		
Okres leczenia (zakres)		Leczenie prowadzono do czasu wystąpienia progresji lub nieakceptowalnej toksyczności. OFF: 250 cykli (0-25) 5FU/LV: 195 cykli (0-25)		
Okres obserwacji (mediana)		54,1 mies.		
OCENA WIARYGODNOŚCI				
Typ i podtyp badania (wg AOTMiT)		IIA		
Testowana hipoteza		Superiority		
Randomizacja		TAK, metoda prawidłowa (komputerowa)		
Ukrycie kodu randomizacji		bd		
Zaślepienie		NIE		

CONKO-003	
Analiza wyników	mITT (oceniało pacjentów, którzy otrzymali leczenie)
Utrata z badania (n/N (%))	<u>Nieotrzymanie zaplanowanego leczenia:</u> 8/168 (5) <u>Przerwanie terapii:</u> bd <u>Zaprzestanie leczenia:</u> 7/168 (4)
Ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane	Przedstawiono w Aneksie (Rozdz. C.2, Str. 106)
Lokalizacja badania	Wieloośrodkowe (Niemcy)
Sponsor badania	Charité-Forschungsförderung, Arbeitsgemeinschaft, internistischer Onkologie – AIO, Deutsche Krebsgesellschaft, Sanofi-Aventis, Amgen, Medac
Parametry podlegające ocenie w badaniu	I-rzędowy pk: OS Pozostałe pk: PFS, TTP, odpowiedź na leczenie, jakość życia, bezpieczeństwo Ocena bezpieczeństwa wg klasyfikacji: CTCAE
KOMENTARZ	

-

ALAT – aminotransferaza alaninowa; AspAT – aminotransferaza asparaginowa, BSC – najlepsze leczenie wspomagające; PLT – płytki krwi; RT – radioterapia; ULN – górna granica normy (upper limit normal); WBC – leukocyty (white blood cells)

a) Charakterystykę podano dla 76 pacjentów w grupie OFF i 84 pacjentów w grupie 5FU/LV.

C.2. Charakterystyka badań RWD

Kielcer 2019			
<p>Jednośrodkowe, retrospektywne badanie obserwacyjne, przeprowadzone w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej, mające na celu: 1) ocenę skuteczności i bezpieczeństwa nal-IRI + 5FU/LV u pacjentów z gruczolakorakiem trzustki po niepowodzeniu terapii gemcytabiną (cz. 1);</p> <p>2) ocenę skuteczności nal-IRI + 5FU/LV w porównaniu do schematu złożonego OXA + fluoropirymidynami (FOLFOX) w 2 linii leczenia u pacjentów z gruczolakorakiem trzustki po niepowodzeniu terapii gemcytabiną (cz. 2).</p>			
KRYTERIA WŁĄCZENIA			
1) pacjenci z histologicznie potwierdzonym, nieresekcyjnym rakiem trzustki, w stadium lokalnie zaawansowanym lub uogólnionym, którzy rozpoczęli leczenie nal-IRI + 5FU/LV w <i>Medical University of Vienna</i> w okresie I 2012 - VIII 2018 r.			
KRYTERIA WYKLUCZENIA			
bd			
POPULACJA	nal-IRI + 5FU/LV	OXA + fluoropirymidyny (FOLFOX)	
Liczebność grupy	30	31	
Odsetek mężczyzn (%)	40	48	
Wiek pacjentów w latach: mediana (zakres)	66 (59–73)	66 (59–73)	
Stadium choroby (%)	Choroba przerzutowa	28 (93)	
	Choroba miejscowo zaawansowana	2 (7)	
Wcześniejsze leczenie (%)	GEM	30 (100)	
	GEM mono	5 (17)	
	GEM + nabPTX	25 (83)	
	Liczba linii leczenia w chorobie uogólnionej	0	bd
		1	bd
2		bd	
≥3		bd	
Inne stosowane terapie	bd		
Stan ogólny i jakość życia wg ECOG (%)	0–1	28 (93)	
	2	0 (0)	
	Brak danych	2 (7)	
Lokalizacja przerzutów (%)	Wątroba	20 (67)	
	Płuca	2 (7)	
	Otrzewna	9 (30)	
	Inne	5 (17)	
Stężenie CA 19-9 (%)	Powyżej normy	24 (80)	
	W zakresie normy	4 (13)	
	Brak danych	2 (7)	
Stężenie CA 19-9: mediana (zakres)	706 (91–3733)	989 (123–8198)	
SCHEMAT BADANIA			
Schemat leczenia w grupie badanej	nal-IRI + 5FU/LV; bd		
Schemat leczenia w grupie kontrolnej	OXA + fluoropirymidyny (FOLFOX); bd		
Kointerwencje	bd		
Okres leczenia: mediana (zakres)	bd		

Kieler 2019	
Okres obserwacji	I 2012 – VIII 2018
OCENA WIARYGODNOŚCI	
Typ i podtyp badania (wg AOTMiT)	IIID
Testowana hipoteza	nd
Kierunek badania	Retrospektywny
Analiza wyników	nd
Utrata z badania (n/N (%))	nd
Ocena wiarygodności	9/9
Lokalizacja badania	Jednoośrodkowe (Austria)
Sponsor badania	Badanie niezależne
Parametry podlegające ocenie w badaniu	I-rzędowe PK: bd Pozostałe PK: OS, PFS, odpowiedź na leczenie, CA-19-9, bezpieczeństwo Ocena bezpieczeństwa wg klasyfikacji: CTCAE v.4.0
KOMENTARZ	
<p>W niniejszej analizie klinicznej założono, że terapia stosowana w grupie komparatora będzie w głównej mierze odpowiadała schematowi FOLFOX ze względu na jej szerokie rozpowszechnienie w praktyce klinicznej oraz z uwagi na fakt, iż w dyskusji badania autorzy odwoływali się wyłącznie do wyników badań, w których stosowano schemat FOLFOX wg różnych protokołów dawkowania np. OFF czy mFOLFOX6 (CONKO-003, PANCREOX) i opisywali je jako OXA w skojarzeniu z fluoropirymidyną.</p>	

C.3. Ocena ryzyka błędu systematycznego dla badań randomizowanych

Tabela 54.
Ocena ryzyka błędu systematycznego badania NAPOLI-1 na podstawie Cochrane Handbook

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)	
Szczegóły badania	
Referencja	NAPOLI-1
Projekt badania	
<input checked="" type="checkbox"/>	Badanie z indywidualną randomizacją w grupach równoległych
<input type="checkbox"/>	Badanie z randomizacją klasterową w grupach równoległych
<input type="checkbox"/>	Badanie cross-over (lub inaczej dopasowane grupy) z indywidualną randomizacją
Na potrzeby oceny, porównywane interwencje są zdefiniowane następująco:	
Interwencja	nal/IRI+5-FU/LV
Komparator:	5-FU/LV
Określ, który punkt końcowy jest oceniany pod kątem ryzyka błędu	Pierwszorzędowy punkt końcowy: Przeżycie całkowite (OS)
Określ oceniany wynik liczbowy. W przypadku wielu alternatywnych analiz, należy podać wyn k liczbowy (np. RR = 1,52 95%CI [0,83; 2,77] i/lub odniesienie (np. do tabeli, rysunku lub akapitu), które jednoznacznie definiuje oceniany wynik.	HR [95% CI] = 0,75 [0,57; 0,99]
Czy celem zespołu analityków jest uzyskanie wyniku...?	
<input checked="" type="checkbox"/>	do oceny efektu wynikającego z przypisania do interwencji (efekt zgodny z intencją leczenia)
<input type="checkbox"/>	do oceny efektu wynikającego z przestrzegania zaleceń dot. interwencji (efekt zgodny z protokołem)
Jeśli celem jest ocena efektu przestrzegania interwencji, wybierz odstępstwa od przypisanej interwencji, które powinny być zaadresowane przy ocenie (przy najmniej jedno musi być sprawdzone):	
<input type="checkbox"/>	stosowanie interwencji niezgodnych z protokołem
<input type="checkbox"/>	niepowodzenia przy wdrażaniu interwencji, które mogły mieć wpływ na punkt końcowy
<input type="checkbox"/>	nieprzestrzeganie zaleceń dotyczących przypisanej interwencji przez uczestników badania
Które z poniższych źródeł <u>uzyskano</u>, aby ocenić ryzyko błędu systematycznego? (zaznacz wszystkie, które uzyskano)	
<input checked="" type="checkbox"/>	Artykuł(y) z czasopisma z wynikami badania
<input checked="" type="checkbox"/>	Protokół badania
<input type="checkbox"/>	Plan analizy statystycznej (SAP)
<input checked="" type="checkbox"/>	Rekord z niekomercyjnego rejestru badań (np. ClinicalTrials.gov)
<input type="checkbox"/>	Rekord z rejestru badań firmy (np. GSK Clinical Study Register)
<input checked="" type="checkbox"/>	"Szara literatura" (np. niepublikowane prace)
<input checked="" type="checkbox"/>	Abstrakty konferencyjne dot. badania
<input checked="" type="checkbox"/>	Dokumenty regulacyjne (np. raport z badania klinicznego, pakiet zatwierdzenia leku)
<input type="checkbox"/>	Wniosek do komisji etyki badań
<input type="checkbox"/>	Podsumowanie z bazy grantów (np. NIH RePRTER lub Research Councils UK Gateway to Research)

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)		
<input type="checkbox"/>	Osobista komunikacja z badaczem	
<input type="checkbox"/>	Osobista komunikacja ze sponsorem	
Pytania	Komentarz	Odpowiedź (T / PT / PN / N / BI)
DOMENA 1: Ryzyko błędu wynikające z procesu randomizacji		
1.1 Czy sekwencja alokacji była losowa?	Randomizacja centralna w schemacie 1:1 przy użyciu systemu IVRS, ze stratyfikacją ze względu na stan sprawności Karnofsky'ego (70 vs 80 vs ≥90), poziom albuminy (≥4,0 g/dl vs <4,0 g/dl) oraz pochodzenie etniczne (rasa kaukaska vs azjatycka (wschodnia Azja) vs pozostałe rasy).	I
1.2 Czy sekwencja alokacji była utajniona do czasu, aż uczestnicy zostali zrekrutowani i przydzieleni do interwencji?		I
1.3 Czy różnice w parametrach wyjściowych pomiędzy grupami sugerują problem z procesem randomizacji?	Brak istotnie statystycznych różnic pomiędzy grupami	N
Ocena ryzyka błędu		Niskie
DOMENA 2: Ryzyko błędu wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji (efekt przypisania do interwencji)		
2.1. Czy uczestnicy byli świadomi przydzielonej im interwencji w trakcie badania?	Brak zaślepienia pacjentów i personelu	I
2.2. Czy opiekunowie i osoby dostarczające interwencje były świadome, która z interwencji była przydzielona pacjentowi w trakcie badania?		I
2.3. Jeśli odpowiedź na pytania 2.1 lub 2.2 była T/PT/BI: Czy występowały odstępstwa od stosowania przypisanej interwencji wynikające z kontekstu badania?	W badaniu odnotowano pomyłki w stosowaniu przypisanej interwencji oraz duże naruszenia protokołu u pojedynczych pacjentów.	PT
2.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.3 była T/PT/BI: Czy wspomniane odchylenia mogły mieć wpływ na wynik?	Wspomniane odchylenia występowały u pojedynczych pacjentów, stąd nie powinny mieć dużego wpływu na uzyskane wyniki.	PN
2.5. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.4 była T/PT/BI: Czy wspomniane odchylenia od przydzielonej interwencji były zrównoważone pomiędzy grupami?	-	ND
2.6. Czy zastosowano odpowiednią analizę do oszacowania efektu przypisania do interwencji?	Analiza zgodna z intencją leczenia (ITT)	I
2.7. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.6 była N/PN/BI: Czy istniał potencjał znacznego wpływu (na wyniki) braku analizy wyników uczestników w grupie, do której zostali losowo przydzieleni?	-	ND
Ocena ryzyka błędu		Pewne zastrzeżenia
DOMENA 3: Brakujące dane o wynikach		
3.1. Czy dane dla analizowanego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich zrandomizowanych uczestników?	Dane dostępne dla wszystkich uczestników badania (analiza ITT).	I
3.2. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.1. była N/PN/BI: Czy istnieją dowody, że wynik nie był zaburzony z powodu braku danych?	-	ND

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)		
3.3. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.2. była N/PN: Czy brak wyniku może zależeć od jego prawdziwej wartości?	-	ND
3.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.3. była T/PT/BI: Czy prawdopodobne jest, że brak wyniku zależy od jego prawdziwej wartości?	-	ND
Ocena ryzyka błędu	-	Niskie
DOMENA 4: Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego		
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?	Przeżycie całkowite definiowano jako liczbę dni od randomizacji do momentu zgonu z jakiegokolwiek przyczyny.	<u>N</u>
4.2. Czy pomiar lub ustalenie punktu końcowego różniły się pomiędzy interwencjami?	Zarówno w przypadku interwencji, jak i komparatora punkt końcowy mierzono w ten sam sposób	<u>N</u>
4.3. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.1. i 4.2. była N/PN/BI: Czy osoba oceniająca dany punkt końcowy była świadoma, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?	Osoba oceniająca wyn ki prawdopodobnie nie była zaślepią (badacz).	<u>PT</u>
4.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.3. była T/PT/BI: Czy na ocenę punktu końcowego może mieć wpływ wiedza o tym, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?	Brak zaślepienia nie wpływa na ocenę obiektywnego punktu końcowego, jakim jest przeżycie całkowite.	<u>N</u>
4.5. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.4. była T/PT/ BI: Czy jest prawdopodobne, że na ocenę punktu końcowego wpłynęła wiedza na temat otrzymywanej interwencji?	-	<u>ND</u>
Ocena ryzyka błędu	-	Niskie
DOMENA 5: Ryzyko błędu przy selekcji raportowanego wyniku		
5.1. Czy dane, które dały wynik, były analizowane zgodnie z określonym pierwotnie planem analizy zanim dostępne były niezaślepią dane?	Ocenę pierwszorzędowego punktu końcowego dokonano zgodnie z protokołem.	<u>I</u>
Czy prawdopodobne jest, że oceniany wynik numeryczny, był wyselekcjonowany na podstawie wyników z...		
5.2. ...wielu możliwych pomiarów punktu końcowego (np. skal, definicji, punktów czasowych) w domenie punktu końcowego?	Pomiar I-rzędowego punktu końcowego odbywał się zgodnie z techniką i w czasie zdefiniowanym w protokole.	<u>N</u>
5.3 ... wielu możliwych analiz danych?		
Ocena ryzyka błędu		Niskie
OGÓLNE RYZYKO BŁĘDU: Pewne zastrzeżenia		

Tabela 55.
Ocena ryzyka błędu systematycznego badania PANCREOX na podstawie Cochrane Handbook

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)	
Szczegóły badania	Referencja: PANCREOX
Projekt badania	<input checked="" type="checkbox"/> Badanie z indywidualną randomizacją w grupach równoległych <input type="checkbox"/> Badanie z randomizacją klasterową w grupach równoległych <input type="checkbox"/> Badanie cross-over (lub inaczej dopasowane grupy) z indywidualną randomizacją
Na potrzeby oceny, porównywane interwencje są zdefiniowane następująco:	Interwencja: mFOLFOX6 Komparator: 5-FU/LV
Określ, który punkt końcowy jest oceniany pod kątem ryzyka błędu	Pierwszorzędowy punkt końcowy: Przeżycie wolne od progresji (PFS)
Określ oceniany wynik liczbowy. W przypadku wielu alternatywnych analiz, należy podać wyn k liczbowy (np. RR = 1,52 95%CI [0,83; 2,77] i/lub odniesienie (np. do tabeli, rysunku lub akapitu), które jednoznacznie definiuje oceniany wynik.	HR [95% CI] = 1,00 [0,66; 1,53]
Czy celem zespołu analityków jest uzyskanie wyniku...?	<input checked="" type="checkbox"/> do oceny efektu wynikającego z przypisania do interwencji (efekt zgodny z intencją leczenia) <input type="checkbox"/> do oceny efektu wynikającego z przestrzegania zaleceń dot. interwencji (efekt zgodny z protokołem)
Jeśli celem jest ocena efektu przestrzegania interwencji, wybierz odstępstwa od przypisanej interwencji, które powinny być zaadresowane przy ocenie (przy najmniej jedno musi być sprawdzone):	<input type="checkbox"/> stosowanie interwencji niezgodnych z protokołem <input type="checkbox"/> niepowodzenia przy wdrażaniu interwencji, które mogły mieć wpływ na punkt końcowy <input type="checkbox"/> nieprzestrzeganie zaleceń dotyczących przypisanej interwencji przez uczestników badania
Które z poniższych źródeł <u>uzyskano</u>, aby ocenić ryzyko błędu systematycznego? (zaznacz wszystkie, które uzyskano)	<input checked="" type="checkbox"/> Artykuł(y) z czasopisma z wynikami badania <input type="checkbox"/> Protokół badania <input type="checkbox"/> Plan analizy statystycznej (SAP) <input type="checkbox"/> Rekord z niekomercyjnego rejestru badań (np. ClinicalTrials.gov) <input checked="" type="checkbox"/> Rekord z rejestru badań firmy (np. GSK Clinical Study Register) <input type="checkbox"/> "Szara literatura" (np. niepublikowane prace) <input checked="" type="checkbox"/> Abstrakty konferencyjne dot. badania <input type="checkbox"/> Dokumenty regulacyjne (np. raport z badania klinicznego, pakiet zatwierdzenia leku) <input type="checkbox"/> Wniosek do komisji etyki badań <input type="checkbox"/> Podsumowanie z bazy grantów (np. NIH RePRTER lub Research Councils UK Gateway to Research) <input type="checkbox"/> Osobista komunikacja z badaczem <input type="checkbox"/> Osobista komunikacja ze sponsorem

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)		
Pytania	Komentarz	Odpowiedź (T / PT / PN / N / BI)
DOMENA 1: Ryzyko błędu wynikające z procesu randomizacji		
1.1 Czy sekwencja alokacji była losowa?	Brak szczegółowego opisu procesu randomizacji	BI
1.2 Czy sekwencja alokacji była utajniona do czasu, aż uczestnicy zostali zrekrutowani i przydzieleni do interwencji?	Brak szczegółowych informacji na temat utajnienia alokacji	BI
1.3 Czy różnice w parametrach wyjściowych pomiędzy grupami sugerują problem z procesem randomizacji?	Brak istotnie statystycznych różnic pomiędzy grupami	N
Ocena ryzyka błędu	-	Pewne zastrzeżenia
DOMENA 2: Ryzyko błędu wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji (efekt przypisania do interwencji)		
2.1. Czy uczestnicy byli świadomi przydzielonej im interwencji w trakcie badania?		
2.2. Czy opiekunowie i osoby dostarczające interwencje były świadome, która z interwencji była przydzielona pacjentowi w trakcie badania?	Brak zaślepienia pacjentów i personelu	I
2.3. Jeśli odpowiedź na pytania 2.1 lub 2.2 była T/PT/BI: Czy występowały odstępstwa od stosowania przypisanej interwencji wynikające z kontekstu badania?	Nie stwierdzono	N
2.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.3 była T/PT/BI: Czy wspomniane odchylenia mogły mieć wpływ na wynik?	-	ND
2.5. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.4 była T/PT/BI: Czy wspomniane odchylenia od przydzielonej interwencji były zrównoważone pomiędzy grupami?	-	ND
2.6. Czy zastosowano odpowiednią analizę do oszacowania efektu przypisania do interwencji?	Analiza zgodna z intencją leczenia (ITT)	I
2.7. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.6 była N/PN/BI: Czy istniał potencjał znacznego wpływu (na wyniki) braku analizy wyników uczestników w grupie, do której zostali losowo przydzieleni?	-	ND
Ocena ryzyka błędu	-	Niskie
DOMENA 3: Brakujące dane o wynikach		
3.1. Czy dane dla analizowanego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich zrandomizowanych uczestników?	Dane dostępne dla wszystkich uczestników badania (analiza ITT).	I
3.2. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.1. była N/PN/BI: Czy istnieją dowody, że wynik nie był zaburzony z powodu braku danych?	-	ND
3.3. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.2. była N/PN: Czy brak wyniku może zależeć od jego prawdziwej wartości?	-	ND
3.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.3. była T/PT/BI: Czy prawdopodobne jest, że brak wyniku zależy od jego prawdziwej wartości?	-	ND
Ocena ryzyka błędu	-	Niskie

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)		
DOMENA 4: Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego		
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?	Przeżycie wolne od progresji definiowano jako liczbę dni od randomizacji do momentu pierwszej udokumentowanej progresji choroby na podstawie kryteriów RECIST lub do zgonu z jakiegokolwiek przyczyny	<u>N</u>
4.2. Czy pomiar lub ustalenie punktu końcowego różniły się pomiędzy interwencjami?	Zarówno w przypadku interwencji, jak i komparatora punkt końcowy mierzono w ten sam sposób	<u>N</u>
4.3. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 4.1. i 4.2. była N/PN/BI:</u> Czy osoba oceniająca dany punkt końcowy była świadoma, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?	Punkt końcowy prawdopodobnie był oceniany przez niezaślepionego badacza	<u>PT</u>
4.4. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 4.3. była T/PT/BI:</u> Czy na ocenę punktu końcowego może mieć wpływ wiedza o tym, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?	Brak zaślepienia badacza może mieć wpływ na ocenę progresji u pacjenta	<u>PT</u>
4.5. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 4.4. była T/PT/BI:</u> Czy jest prawdopodobne, że na ocenę punktu końcowego wpłynęła wiedza na temat otrzymywanej interwencji?	Brak szczegółowych informacji	<u>BI</u>
Ocena ryzyka błędu		- Wysokie
DOMENA 5: Ryzyko błędu przy selekcji raportowanego wyniku		
5.1. Czy dane, które dały wynik, były analizowane zgodnie z określonym pierwotnie planem analizy zanim dostępne były niezaślepiene dane?	Brak szczegółowych informacji dotyczących analizy statystycznej wyników, przy czym badanie zostało zakończone przedwcześnie.	<u>BI</u>
Czy prawdopodobne jest, że oceniany wynik numeryczny, był wyselekcjonowany na podstawie wyników z...		
5.2. ...wielu możliwych pomiarów punktu końcowego (np. skal, definicji, punktów czasowych) w domenie punktu końcowego?	PFS był oceniany standardowo w oparciu o medianę oraz odsetek zdarzeń.	<u>N</u>
5.3 ... wielu możliwych analiz danych?	Wyniki PFS przedstawiono w populacji ogólnej (ITT) oraz w zdefiniowanych podgrupach, stąd wydaje się, że w badaniu przedstawiono wyniki dla wszystkich zamierzonych analiz.	<u>PN</u>
Ocena ryzyka błędu		Pewne zastrzeżenia
OGÓLNE RYZYKO BŁĘDU: Wysokie		

Tabela 56.
Ocena ryzyka błędu systematycznego badania CONKO-003 na podstawie Cochrane Handbook

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)	
Szczegóły badania	
Referencja	CONKO-003
Projekt badania	
<input checked="" type="checkbox"/> Badanie z indywidualną randomizacją w grupach równoległych	
<input type="checkbox"/> Badanie z randomizacją klasterową w grupach równoległych	
<input type="checkbox"/> Badanie cross-over (lub inaczej dopasowane grupy) z indywidualną randomizacją	
Na potrzeby oceny, porównywane interwencje są zdefiniowane następująco:	
Interwencja	OFF
Komparator:	5-FU/LV
Określ, który punkt końcowy jest oceniany pod kątem ryzyka błędu	Pierwszorzędowy punkt końcowy: Przeżycie całkowite (OS)
Określ oceniany wynik liczbowy. W przypadku wielu alternatywnych analiz, należy podać wyn k liczbowy (np. RR = 1,52 95%CI [0,83; 2,77] i/lub odniesienie (np. do tabeli, rysunku lub akapitu), które jednoznacznie definiuje oceniany wynik.	HR [95% CI] = 0,66 [0,48; 0,91]
Czy celem zespołu analityków jest uzyskanie wyniku...?	
<input checked="" type="checkbox"/> do oceny efektu wynikającego z przypisania do interwencji (efekt zgodny z intencją leczenia)	
<input type="checkbox"/> do oceny efektu wynikającego z przestrzegania zaleceń dot. interwencji (efekt zgodny z protokołem)	
Jeśli celem jest ocena efektu przestrzegania interwencji, wybierz odstępstwa od przypisanej interwencji, które powinny być zaadresowane przy ocenie (przy najmniej jedno musi być sprawdzone):	
<input type="checkbox"/> stosowanie interwencji niezgodnych z protokołem	
<input type="checkbox"/> niepowodzenia przy wdrażaniu interwencji, które mogły mieć wpływ na punkt końcowy	
<input type="checkbox"/> nieprzestrzeganie zaleceń dotyczących przypisanej interwencji przez uczestników badania	
Które z poniższych źródeł <u>uzyskano</u>, aby ocenić ryzyko błędu systematycznego? (zaznacz wszystkie, które uzyskano)	
<input checked="" type="checkbox"/> Artykuł(y) z czasopisma z wynikami badania	
<input type="checkbox"/> Protokół badania	
<input type="checkbox"/> Plan analizy statystycznej (SAP)	
<input type="checkbox"/> Rekord z niekomercyjnego rejestru badań (np. ClinicalTrials.gov)	
<input type="checkbox"/> Rekord z rejestru badań firmy (np. GSK Clinical Study Register)	
<input type="checkbox"/> "Szara literatura" (np. niepublikowane prace)	
<input type="checkbox"/> Abstrakty konferencyjne dot. badania	
<input type="checkbox"/> Dokumenty regulacyjne (np. raport z badania klinicznego, pakiet zatwierdzenia leku)	
<input type="checkbox"/> Wniosek do komisji etyki badań	
<input type="checkbox"/> Podsumowanie z bazy grantów (np. NIH RePRTER lub Research Councils UK Gateway to Research)	
<input type="checkbox"/> Osobista komunikacja z badaczem	
<input type="checkbox"/> Osobista komunikacja ze sponsorem	

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)		
Pytania	Komentarz	Odpowiedź (T / PT / PN / N / BI)
DOMENA 1: Ryzyko błędu wynikające z procesu randomizacji		
1.1 Czy sekwencja alokacji była losowa?	Randomizacja centralna przy użyciu systemu komputerowego w schemacie 1:1 przy użyciu systemu komputerowego ze stratyfikacją ze względu na stan sprawności Karnofsky'ego (70% vs 80% vs 90%), obecności przerzutów (obecne vs brak), czasu trwania leczenia gemcytabiną (<3 vs 3-6 vs >6)	I
1.2 Czy sekwencja alokacji była utajniona do czasu, aż uczestnicy zostali zrekrutowani i przydzieleni do interwencji?	Brak informacji na temat sekwencji alokacji	BI
1.3 Czy różnice w parametrach wyjściowych pomiędzy grupami sugerują problem z procesem randomizacji?	Brak istotnie statystycznych różnic pomiędzy grupami	N
Ocena ryzyka błędu		- Pewne zastrzeżenia
DOMENA 2: Ryzyko błędu wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji (efekt przypisania do interwencji)		
2.1. Czy uczestnicy byli świadomi przydzielonej im interwencji w trakcie badania?		
2.2. Czy opiekunowie i osoby dostarczające interwencje były świadome, która z interwencji była przydzielona pacjentowi w trakcie badania?	Brak zaślepienia pacjentów i personelu	I
2.3. <u>Jeśli odpowiedź na pytania 2.1 lub 2.2 była T/PT/BI:</u> Czy występowały odstępstwa od stosowania przypisanej interwencji wynikające z kontekstu badania?	Nie stwierdzono	N
2.4. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 2.3 była T/PT/BI:</u> Czy wspomniane odchylenia mogły mieć wpływ na wynik?	-	ND
2.5. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 2.4 była T/PT/BI:</u> Czy wspomniane odchylenia od przydzielonej interwencji były zrównoważone pomiędzy grupami?	-	ND
2.6. Czy zastosowano odpowiednią analizę do oszacowania efektu przypisania do interwencji?	Zmodyfikowana analiza zgodna z intencją leczenia (mITT)	I
2.7. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 2.6 była N/PN/BI:</u> Czy istniał potencjał znacznego wpływu (na wyniki) braku analizy wyników uczestników w grupie, do której zostali losowo przydzieleni?	-	ND
Ocena ryzyka błędu		- Niskie
DOMENA 3: Brakujące dane o wynikach		
3.1. Czy dane dla analizowanego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich zrandomizowanych uczestników?	Dane dla analizowanego punktu końcowego były dostępne dla prawie wszystkich uczestników badania (96%).	I

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)		
3.2. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.1. była N/PN/BI: Czy istnieją dowody, że wynik nie był zaburzony z powodu braku danych?	-	ND
3.3. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.2. była N/PN: Czy brak wyniku może zależeć od jego prawdziwej wartości?	-	ND
3.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.3. była T/PT/BI: Czy prawdopodobne jest, że brak wyniku zależy od jego prawdziwej wartości?	-	ND
Ocena ryzyka błędu	-	Niskie
DOMENA 4: Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego		
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?	Przeżycie całkowite definiowano jako liczbę dni od randomizacji do momentu zgonu z jakiegokolwiek przyczyny	<u>N</u>
4.2. Czy pomiar lub ustalenie punktu końcowego różniły się pomiędzy interwencjami?	Zarówno w przypadku interwencji, jak i komparatora punkt końcowy mierzono w ten sam sposób	<u>N</u>
4.3. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.1. i 4.2. była N/PN/BI: Czy osoba oceniająca dany punkt końcowy była świadoma, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?	Osoba oceniająca wyniki prawdopodobnie nie była zaślepiena (badacz).	<u>PT</u>
4.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.3. była T/PT/BI: Czy na ocenę punktu końcowego może mieć wpływ wiedza o tym, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?	Brak zaślepienia nie wpływa na ocenę obiektywnego punktu końcowego, jakim jest przeżycie całkowite.	<u>N</u>
4.5. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.4. była T/PT/BI: Czy jest prawdopodobne, że na ocenę punktu końcowego wpłynęła wiedza na temat otrzymywanej interwencji?	-	ND
Ocena ryzyka błędu	-	Niskie
DOMENA 5: Ryzyko błędu przy selekcji raportowanego wyniku		
5.1. Czy dane, które dały wynik, były analizowane zgodnie z określonym pierwotnie planem analizy zanim dostępne były niezaślepiene dane?	Wyniki analizowano zgodnie z pierwotnym planem statystycznym analizy (po 55 tyg.)	<u>I</u>
Czy prawdopodobne jest, że oceniany wynik numeryczny, był wyselekcjonowany na podstawie wyników z...		
5.2. ...wielu możliwych pomiarów punktu końcowego (np. skal, definicji, punktów czasowych) w domenie punktu końcowego?	Pomiar I-rzędowego punktu końcowego odbywał się zgodnie z techniką i w czasie zdefiniowanym z synopsismem protokołu.	<u>I</u>
5.3 ... wielu możliwych analiz danych?		
Ocena ryzyka błędu		Niskie
OGÓLNE RYZYKO BŁĘDU: Pewne zastrzeżenia		

C.4. Ocena wiarygodności badań RWD

Tabela 57.

Ocena wiarygodności badań dla efektywności rzeczywistej zaprojektowanych jako badania kohortowe (NOS)

NOS: badania kliniczno-kontrolne	Kieler 2019
DOBÓR PRÓBY	
Reprezentatywność kohorty narażonej	1
Dobór kohorty bez narażenia	1
Stwierdzenie narażenia	1
Wykazano, że punkt końcowy występował na początku badania	1
PORÓWNYWALNOŚĆ	
Porównywalność pacjentów w grupie badanej i kontrolnej na podstawie planu badania lub analizy	2
PUNKT KOŃCOWY	
Ocena wystąpienia punktu końcowego	1
Czy okres obserwacji był odpowiednio długi, aby wystąpił punkt końcowy	1
Poprawność obserwacji kohort	1
Suma	9/9

C.5. Ocena wiarygodności opracowań wtórnych

Tabela 58.
Ocena wiarygodności opracowań wtórnych wg skali AMSTAR II

Domena	Petrelli 2017	Vogel 2016	Garcia 2017	Sonbol 2017	Frampton 2020	Koeller 2020	Wainberg 2020
Czy pytania badawcze i kryteria włączenia do przeglądu zawierały elementy PICO?	TAK	TAK	NIE	TAK	NIE	TAK	TAK
Czy przegląd zawiera wyraźne stwierdzenie, że metody użyte w przeglądzie zostały określone przed jego przeprowadzeniem i czy uzasadniono jakiegokolwiek znaczące odchylenia od protokołu?	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE
Czy wybór rodzaju włączonych do przeglądu badań został uzasadniony przez autorów?	TAK	TAK	NIE	NIE	NIE	TAK	NIE
Czy autorzy przeglądu korzystali z obszernej strategii przeszukiwania literatury?	Częściowo TAK	NIE	NIE	NIE	Częściowo TAK	Częściowo TAK	Częściowo TAK
Czy wybór badań do przeglądu był przeprowadzony przez dwóch analityków?	TAK	NIE	NIE	TAK	NIE	TAK	TAK
Czy ekstrakcja danych do przeglądu była przeprowadzona przez dwóch analityków?	NIE	NIE	NIE	TAK	NIE	NIE	TAK
Czy autorzy przeglądu przedstawili listę wykluczonych badań wraz z uzasadnieniem wykluczeń?	NIE	TAK	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE
Czy autorzy przeglądu przedstawili wystarczająco dokładną charakterystykę włączonych badań?	Częściowo TAK	TAK	NIE	Częściowo TAK	NIE	TAK	Częściowo TAK
Czy autorzy przeglądu użyli odpowiednich narzędzi do oceny ryzyka błędu systematycznego (RoB) w poszczególnych badaniach włączonych do przeglądu?	NIE	NIE	NIE	TAK	NIE	NIE	NIE
Czy autorzy przeglądu zamieścili informacje o źródłach finansowania dla poszczególnych badań włączonych do przeglądu?	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE
Jeśli przeprowadzono meta-analizę, to czy w przeglądzie użyto odpowiednich metod statystycznych w celu uzyskania łącznych wyników?	NIE	NPM	NPM	TAK	NPM	NPM	TAK
Jeśli przeprowadzono meta-analizę, to czy w przeglądzie oceniono potencjalny wpływ ryzyka błędu systematycznego (RoB) w poszczególnych badaniach na wyniki meta-analizy lub innej kumulacji wyników?	NIE	NPM	NPM	NIE	NPM	NPM	NIE

Domena	Petrelli 2017	Vogel 2016	Garcia 2017	Sonbol 2017	Frampton 2020	Koeller 2020	Wainberg 2020
Czy autorzy przeglądu wzięli pod uwagę ocenę ryzyka błędu systematycznego (RoB) w poszczególnych badaniach przy interpretacji / omówieniu wyników przeglądu?	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE
Czy autorzy przeglądu odnieśli się w satysfakcjonujący sposób do obserwowanej w przeglądzie heterogeniczności wyników?	TAK	TAK	NIE	TAK	NIE	NIE	TAK
Jeśli przeprowadzono syntezę ilościową wyników, to czy w przeglądzie zamieszczono ocenę prawdopodobieństwa błędu publikacji i omówiono jej prawdopodobny wpływ na wyniki przeglądu?	NIE	NPM	NPM	NIE	NPM	NPM	NIE
Czy autorzy odnieśli się do potencjalnych źródeł konfliktu interesów, takich jak źródła finansowania przeglądu?	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK
DOMENY KRYTYCZNE:	>1 x NIE	>1 x NIE	>1 x NIE	>1 x NIE	>1 x NIE	>1 x NIE	>1 x NIE
DOMENY NIEKRYTYCZNE:	>1 x NIE	>1 x NIE	>1 x NIE	>1 x NIE	>1 x NIE	>1 x NIE	>1 x NIE
JAKOŚĆ PRZEGLĄDU:	Krytycznie niska	Krytycznie niska	Krytycznie niska	Krytycznie niska	Krytycznie niska	Krytycznie niska	Krytycznie niska

Do oceny przeglądów systematycznych w skali AMSTAR II wykorzystuje się skalę opisową. Przegląd wysokiej jakości: brak lub jedna słabość/wada w domenie niekrytycznej; przegląd umiarkowanej jakości: >1 słabość/ wada w domenach niekrytycznych; przegląd niskiej jakości: 1 wada/słabość w domenie krytycznej +/- wady/słabości w domenach niekrytycznych; przegląd krytycznie niskiej jakości: >1 wada/słabość w domenach krytycznych +/- wady/słabości w domenach niekrytycznych.

NPM – nie przeprowadzono metaanalizy

Aneks D. Dodatkowe dane do analizy klinicznej

D.1. Dodatkowe dane do badania NAPOLI-1

D.1.1. Wyniki skuteczności w wybranych podgrupach

Tabela 59.
Przeżycie całkowite w podgrupach w badaniu NAPOLI-1

Podgrupa	Analiza cząstkowa	nal-IRI + 5FU/LV		5FU/LV		nal-IRI + 5FU/LV vs 5FU/LV	p ^a	p ^b
		N	Mediana (mies.) [95% CI]	N	Mediana (mies.) [95% CI]	HR [95% CI] ^a		
Liczba wcześniejszych linii terapii w mPC	0-1	77	6,24 [4,7; 8,97]	82	4,17 [3,35; 5,82]	0,66 (0,45; 0,96)	0,03	0,931
	≥2	40	5,42 [4,44; 9,30]	37	4,34 [2,63; 6,37]	0,68 [0,38; 1,20]	0,18	

a) Wartości raportowane przez autorów badania.

b) Wartość p dla porównania pomiędzy podgrupami (test interakcji)

c) Data odcięcia dla analizy post-hoc.

Tabela 60.
Wskaźnik przeżycia całkowitego w 12 mies. w podgrupach w badaniu NAPOLI-1

Podgrupa	OB (mies.)	nal-IRI + 5FU/LV	5FU/LV
		% [95% CI]	% [95% CI]
Uprzednia terapia GEM	mono	26 [15; 39]	18 [9; 30]
	combo	26 [16; 37]	14 [7; 24]

Tabela 61.
Przeżycie w poszczególnych podgrupach w badaniu NAPOLI-1

Podgrupa	nal-IRI + 5FU/LV	5FU/LV	nal-IRI + 5FU/LV vs 5FU/LV	p ^b	
	n/N (%)	n/N (%)	HR [95% CI] ^a		
KPS	90-100	39/66	37/67	0,79 [0,50; 1,24]	0,244
	70-80	36/51	43/52	0,54 [0,35; 0,85]	
Liczba wcześniejszych linii terapii w stadium uogólnionym	0	10/15	1/15	0,68 [0,28; 1,64]	0,996
	1	40/62	47/67	0,66 [0,43; 1,00]	
	≥2	25/40	23/37	0,68 [0,38; 1,20]	
	≥1	65/102	70/104	0,67 [0,47; 0,94]^c	

OKRES OBSERWACJI: Data odcięcia 14 II 2014, po 313 zgonach; OB/OL: ≤25 mies.

a) Wartość raportowana przez autorów badania.

b) Wartość p dla porównania pomiędzy podgrupami.

c) Obliczenia własne.

d) Dla porównania pomiędzy podgrupami 0 i ≥1.

Tabela 62.
Przeżycie całkowite w podgrupach w badaniu NAPOLI-1

Podgrupa	Analiza cząstkowa	nal-IRI + 5FU/LV		5FU/LV		nal-IRI + 5FU/LV vs 5FU/LV		p ^a	p ^c
		N	Mediana (mies.) [95% CI]	N	Mediana (mies.) [95% CI]	HR [95% CI] ^a			
Wcześniejsze stosowanie IRI	Tak	I: II 2014b, OB/OL: bd	12	4,57 [0,99; 6,44]	17	4,83 [1,94; NR]	1,25 [0,49; 3,19]	0,64	0,166
	Nie		105	6,67 [5,26; 8,97]	102	4,17 [3,15; 5,82]	0,62 [0,44; 0,86]	<0,01	
Uprzednia terapia GEM	mono	IV: 16 XI 2015b, OL: ≤67 tyg.	53	7,1 [4,6; 10,2]	55	4,3 [3,4; 6,1]	0,81 [0,54; 1,22]	0,31	0,607
	combo		64	6,1 [4,6; 8,4]	64	4,2 [2,7; 5,8]	0,7 [0,49; 1,02]	0,06	
Linia leczenia mPC	0-1	I: II 2014b, OB/OL: bd	77	6,24 [4,7; 8,97]	82	4,17 [3,35; 5,82]	0,66 (0,45; 0,96)	0,03	0,931
	≥2		40	5,42 [4,44; 9,30]	37	4,34 [2,63; 6,37]	0,68 [0,38; 1,20]	0,18	

NLR – *neutrophil-to-lymphocyte ratio*; PDP – pacjenci długoprzeżywający, czas przeżycia ≥1 rok (*long-term survivors*); PLR – *platelet-to-lymphocyte ratio*

a) Wartości raportowane przez autorów badania.

b) Data odcięcia dla analizy post-hoc.

c) Wartość p dla porównania pomiędzy podgrupami (test interakcji).

Tabela 63.
Przeżycie całkowite pacjentów w analizie PPa i nPPb w badaniu NAPOLI-1

Typ analizy	Analiza cząstkowa	nal-IRI + 5FU/LV		5FU/LV		nal-IRI + 5FU/LV vs 5FU/LV		p ^c
		N	Mediana (mies.) [95% CI]	N	Mediana (mies.) [95% CI]	HR [95% CI] ^c		
PP^a	I: 14 II 2014, po 305 zdarzeniach	66	8,9 [6,4; 10,5]	71	5,1 [4,0; 7,2]	0,47 [0,29; 0,77]^d		0,0018
nPP^b	OB/OL: ≤25 mies.	51	4,4 [3,3; 5,3]	48	2,8 [1,7; 3,2]	0,56 (0,33; 0,97)^d		0,0365

a) Analiza PP obejmowała pacjentów, którzy otrzymali ≥80% celowanej dawki w ciągu pierwszych 6 tyg. i nie naruszyli żadnego z kryteriów włączenia/wykluczenia.

b) Analiza *non per protocol* (pacjenci nieobjęci analizą PP).

c) Wartości raportowane przez autorów badania.

d) Wartość skorygowanego HR (*stratified HR*).

Tabela 64.
Przeżycie wolne od progresji w podgrupach w badaniu NAPOLI-1

Podgrupa	Analiza cząstkowa	nal-IRI + 5FU/LV		5FU/LV		nal-IRI + 5FU/LV vs 5FU/LV		p ^a	p ^c
		N	Mediana (mies.) [95% CI]	N	Mediana (mies.) [95% CI]	HR [95% CI] ^a			
Wcześniejsze stosowanie IRI	Tak	I: II 2014b, OB/OL: bd	12	1,51 [0,92; 4,53]	17	1,43 [1,18; 4,40]	0,83 [0,34; 2,02]	0,66	0,331
	Nie		105	3,45 [2,76; 4,24]	102	1,48 [1,41; 1,87]	0,52 [0,37; 0,71]	<0,0001	
Uprzednia terapia GEM	mono	IV: 16 XI 2015 ^b , OL: ≤67 tyg.	53	4,1 [2,7; 5,6]	55	2,2 [1,4; 2,7]	0,63 [0,41; 0,96]	0,03	0,605
	combo		64	3,1 [1,5; 4,2]	64	1,4 [1,3; 1,6]	0,54 [0,36; 0,81]	<0,01	
Liczba linii leczenia mPC	0-1	I: II 2014b, OB/OL: bd	77	2,89 [2,40; 4,34]	82	1,46 [1,38; 1,87]	0,51 (0,35; 0,73)	<0,001	0,476
	≥2		40	4,01 [1,41; 4,53]	37	1,56 [1,35; 2,66]	0,65 [0,37; 1,14]	0,13	

a) Wartości raportowane przez autorów badania.

b) Data odcięcia dla analizy post-hoc.

c) Wartość p dla porównania pomiędzy podgrupami (test interakcji).

Tabela 65.
Odpowiedź na leczenie w podgrupach w badaniu NAPOLI-1

Podgrupa	Analiza cząstkowa	naI-IRI + 5FU/LV n/N (%)	5FU/LV n/N (%)	naI-IRI + 5FU/LV vs 5FU/LV		p ^a	p ^c
				RR [95% CI]	RD/NNT [95% CI]		
ORR							
Uprzednia terapia GEM	mono	IV: 16 XI 2015b OL: ≤67 tyg.	8/53 (15)	1/55 (2)	8,30 [1,07; 64,12]	NNT = 8 [5; 34]	0,01
	combo		12/64 (19)	0/64 (0)	25,0 [1,51; 413,47]	NNT = 6 [4; 12]	<0,01
Linia leczenia mPC	0-1	I: II 2014 ^b , OB/OL: bd	14/77 (18)	1/82 (1)	14,91 [2,01; 110,69]	NNT = 6 [4; 13]	0,0002
	≥2		5/40 (13)	0/37 (0)	10,20 [0,58; 178,24]	NNT = 8 [5; 69]	0,0554
CBR							
Linia leczenia mPC	0-1	I: II 2014 ^b , OB/OL: bd	39/77 (51)	19/82 (23)	2,19 [1,39; 3,43]	NNT = 4 [3; 8]	bd
	≥2		19/40 (48)	8/37 (22)	2,20 [1,10; 4,40]	NNT = 4 [3; 19]	bd
PR							
Uprzednia terapia GEM	mono	IV: 16 XI 2015 ^p	8/53 (15)	1/55 (2)	8,3 [1,07; 64,12]	NNT = 8 [5; 34]	bd
	combo	OL: ≤67 tyg.	12/64 (19)	0/64 (0)	25,0 [1,51; 413,47]	NNT = 6 [4; 12]	bd
Linia leczenia mPC	0-1	I: II 2014 ^b , OB/OL: bd	14/77 (18)	1/82 (1)	14,91 [2,01; 110,69]	NNT = 6 [4; 13]	0,0002
	≥2		5/40 (13)	0/37 (0)	10,20 [0,58; 178,24]	NNT = 8 [5; 69]	0,0554
SD							
Uprzednia terapia GEM	mono	IV: 16 XI 2015 ^p	21/53 (40)	14/55 (25)	1,56 [0,89; 2,73]	0,14 [-0,03; 0,32]	bd
	combo	OL: ≤67 tyg.	17/64 (27)	12/64 (19)	1,42 [0,74; 2,72]	0,08 [-0,07; 0,22]	bd
Linia leczenia mPC	0-1	I: II 2014 ^b , OB/OL: bd	25/77 (33)	18/82 (22)	1,48 [0,88; 2,49]	0,11 [-0,03; 0,24]	bd
	≥2		14/40 (35)	8/37 (22)	1,62 [0,77; 3,41]	0,13 [-0,06; 0,33]	bd
nCR/nPD							
Uprzednia terapia GEM	mono	IV: 16 XI 2015 ^b , OL: ≤67 tyg.	2/53 (4)	0/55 (0)	5,19 [0,25; 105,54]	0,04 [-0,02; 0,10]	bd
	combo		1/64 (2)	2/64 (3)	0,50 [0,05; 5,38]	-0,02 [-0,07; 0,04]	bd
Linia leczenia mPC	0-1	I: 14 II 2014, OB/OL: bd	2/77 (3)	1/82 (1)	2,13 [0,20; 23,02]	0,01 [-0,03; 0,06]	bd
	≥2		1/40 (3)	1/37 (3)	0,93 [0,06; 14,26]	-0,002 [-0,07; 0,07]	bd
PD							
Uprzednia terapia GEM	mono	IV: 16 XI 2015b OL: ≤67 tyg.	15/53 (28)	24/55 (44)	0,65 [0,38; 1,09]	-0,15 [-0,33; 0,03]	bd
	combo		19/64 (30)	32/64 (50)	0,59 [0,38; 0,93]	NNT = 5 [3; 27]	bd
Linia leczenia mPC	0-1	I: II 2014 ^b , OB/OL: bd	24/77 (31)	42/82 (51)	0,61 [0,41; 0,90]	NNT = 5 [3; 20]	bd
	≥2		10/40 (25)	14/37 (38)	0,66 [0,34; 1,30]	-0,13 [-0,33; 0,08]	bd
DCR							
Uprzednia terapia GEM	mono	IV: 16 XI 2015 ^b OL: ≤67 tyg.	27/53 (50)	15/55 (27)	1,87 [1,13; 3,10]	NNT = 5 [3; 18]	bd
	combo		30/64 (47)	14/64 (22)	2,14 [1,26; 3,65]	NNT = 4 [3; 11]	bd

a) Wartości raportowane przez autorów badania.

b) Data odcięcia dla analizy post-hoc.

c) Wartość p dla porównania pomiędzy podgrupami (test interakcji).

Tabela 66.
Odpowiedź na leczenie mierzona poziomem markera CA 19-9 w podgrupach w badaniu NAPOLI-1

Podgrupa	Analiza cząstkowa	naI-IRI + 5FU/LV n/N (%)	5FU/LV n/N (%)	naI-IRI + 5FU/LV vs 5FU/LV		p ^a	p ^c
				RR [95% CI]	RD/NNT [95% CI]		
Wcześniej stosowanie IRI	Tak	I: II 2014 ^b , OB/OL: bd	0/10 (0)	0/10 (0)	nd	nd	nd
	Nie		28/87 (32)	7/71 (10)	3,26 [1,52; 7,03]	NNT = 5 [3; 10]	<0,001
	0-1		21/68 (31)	6/56 (11)	2,88 [1,25; 6,65]	NNT = 5 [3; 16]	<0,01

Podgrupa	Analiza cząstkowa	naI-IRI + 5FU/LV		naI-IRI + 5FU/LV vs 5FU/LV		p ^a	p ^c
		n/N (%)	5FU/LV n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNT [95% CI]		
Linia leczenia mPC	≥2	I: II 2014 ^b , OB/OL: bd	7/29 (24)	1/25 (4)	6,03 [0,80; 45,76]	NNT = 5 [3; 37]	0,06

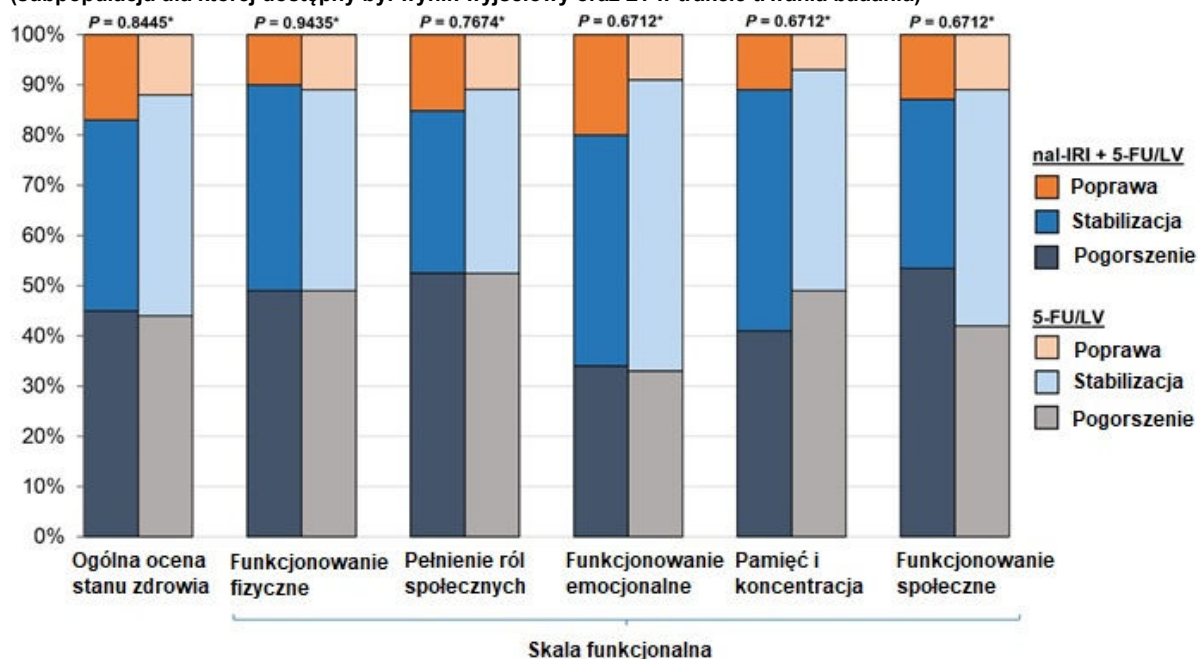
- a) Wartości raportowane przez autorów badania.
 b) Data odcięcia dla analizy post-hoc.
 c) Wartość p dla porównania pomiędzy podgrupami (test interakcji).

Tabela 67.
Zmiana mediany wyników jakości życia w poszczególnych domenach w badaniu NAPOLI-1

Domena	OB. [tyg.]	naI-IRI + 5FU/LV		5FU/LV		p ^a
		zmiana mediany względem baseline	zmiana mediany względem baseline	zmiana mediany względem baseline	zmiana mediany względem baseline	
Funkcjonowanie fizyczne	12	≠0	bd	bd	bd	NS
Zmęczenie		≠0	bd	bd	bd	NS

Nie obserwowano zmiany mediany wyników jakości życia względem baseline w pozostałych ocenianych domenach w obydwu ramionach.
 a) Wartość raportowana przez autorów badania.

Rysunek 10.
Jakość życia mierzona kwestionariuszem EORTC-QLQ-C30 w badaniu NAPOLI-1 uwzględniająca poprawę, stabilizację lub pogorszenie dla ogólnej oceny stanu zdrowia oraz domen funkcyjnych w ciągu pierwszych 12 tyg. trwania badania (subpopulacja dla której dostępny był wynik wyjściowy oraz ≥1 w trakcie trwania badania)



* Wartości raportowane przez autorów badania (wartość p dla wielokrotnych porównań w oparciu o korektę *Benjaminiego-Hochberga*).

Rysunek 11.

Jakość życia mierzona kwestionariuszem EORTC-QLQ-C30 w badaniu NAPOLI-1 uwzględniająca poprawę, stabilizację lub pogorszenie dla domen związanych z objawami w ciągu pierwszych 12 tyg. trwania badania (subpopulacja dla której dostępny był wynik wyjściowy oraz ≥ 1 w trakcie trwania badania)

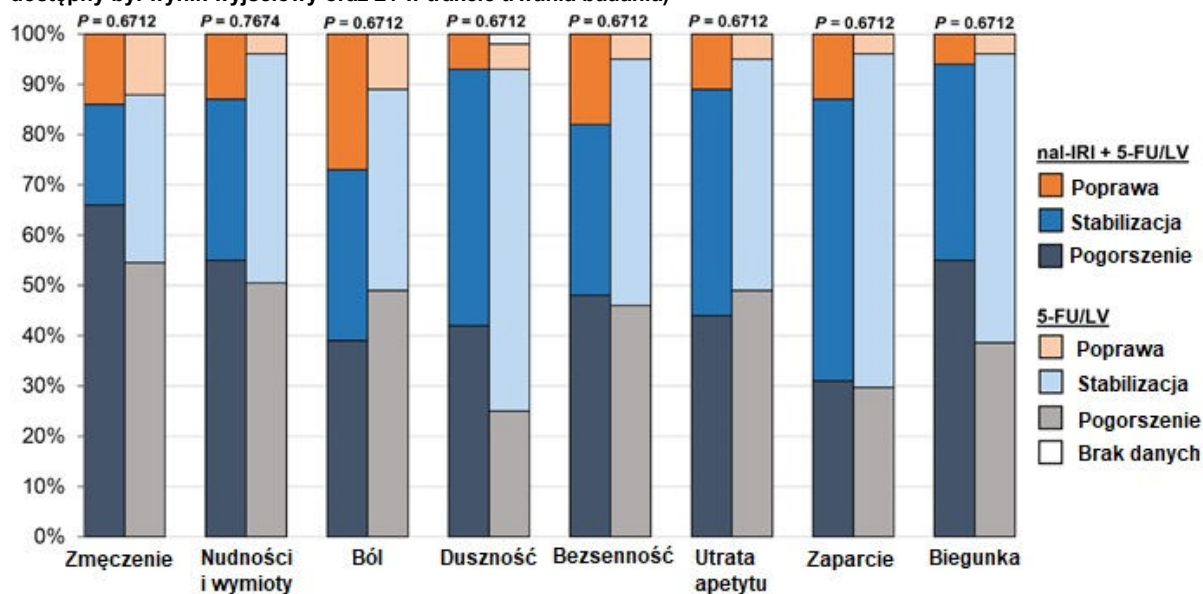


Tabela 68.

Czasu do niepowodzenia leczenia w podgrupach w badaniu NAPOLI-1

Podgrupa	Analiza cząstkowa	nal-IRI + 5FU/LV		5FU/LV		nal-IRI + 5FU/LV vs 5FU/LV HR [95% CI] ^a	p ^a	p ^c
		N	Mediana (mies.) [95% CI]	N	Mediana (mies.) [95% CI]			
Upřednia terapia GEM	mono	IV: 16 XI 2015 ^b	53	2,7 [1,6; 3,1]	55	1,4 [1,3; 2,4]	0,72 [0,49; 1,05]	bd
	combo	OL: ≤ 67 tyg.	64	1,9 [1,4; 2,9]	64	1,3 [1,1; 1,4]	0,51 [0,36; 0,74]	bd
Linia leczenia mPCb	0-1	I: II 2014 ^b , OB/OL: bd	77	2,4 [1,6; 2,8]	82	1,4 [1,3; 1,5]	0,58 [0,4; 0,8]	0,0011
	≥ 2		40	1,9 [1,4; 3,0]	37	1,3 [1,0; 1,4]	0,62 [0,4; 1,0]	0,0469

a) Wartości raportowane przez autorów badania.

b) Data odcięcia dla analizy post-hoc.

c) Wartość p dla porównania pomiędzy podgrupami (test interakcji).

D.1.2. Szczegółowe wyniki analizy bezpieczeństwa

Bezpieczeństwo ogólne

Tabela 69.

Opóźnienia i redukcje dawek w badaniu NAPOLI-1

Punkt końcowy	OB [mies.]	nal-IRI + 5FU/LV n/N (%)	5FU/LV n/N (%)	RR [95% CI]	RD [95% CI]	p
Opóźnienie lub redukcja dawki lub zaprzestanie leczenia						
Z powodu TEAE	II ^a	85/117 (73)	50/134 (37)	1,95 [1,52; 2,49]	NNH = 2 [2; 4]	bd
Opóźnienia dawki						
Z powodu TEAE	I ^b	72/117 (62)	43/134 (32)	1,92 [1,44; 2,55]	NNH = 3 [2; 5]	bd
Zmiana dawki						
Z powodu TEAE	I ^b	83/117 (71)	48/134 (36)	1,98 [1,54; 2,55]	NNH = 2 [2; 4]	bd

Punkt końcowy	OB [mies.]	nal-IRI + 5FU/LV n/N (%)	5FU/LV n/N (%)	RR [95% CI]	RD [95% CI]	p
Redukcja dawki						
Z powodu AE	I ^b	39/117 (33)	5/134 (4)	8,93 [3,64; 21,91]	NNH = 3 [2; 4]	bd
Z powodu TEAE	I ^b	39/117 (33)	5/134 (4)	8,93 [3,64; 21,91]	NNH = 3 [2; 4]	bd
Z powodu gorączki neutropenicznej	II ^a	1/117 (1)	0/134 (0)	3,43 [0,14; 83,45]	0,01 [-0,01; 0,03]	nd

a) II: Data odcięcia analizy 25 V 2015; po 378 zdarzeniach.

b) I: Data odcięcia analizy 14 II 2014, po 313 zgonach.

Bezpieczeństwo szczegółowe

Tabela 70.

Zdarzenia niepożądane o szczególnym znaczeniu (AESI) w badaniu NAPOLI-1

AESI	nal-IRI + 5FU/LV n/N (%)	5FU/LV n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNT [95% CI]	p
Anemia	45/117 (38)	31/134 (23)	1,66 [1,13; 2,44]	NNH = 6 [3; 25]	bd
Biegunka	69/117 (59)	35/134 (26)	2,26 [1,64; 3,12]	NNH = 3 [2; 4]	bd
Gorączka neutropeniczna	2/117 (2)	0/134 (0)	5,72 [0,28; 117,96]	0,02 [-0,01; 0,05]	bd
Gorączka neutropeniczna lub sepsa	4/117 (3)	1/134 (1)	4,58 [0,52; 40,41]	0,03 [-0,01; 0,06]	bd
Mdłości	60/117 (51)	46/134 (34)	1,49 [1,11; 2,00]	0,17 [0,05; 0,29]	bd
Neutropenia	46/117 (39)	7/134 (5)	7,53 [3,54; 16,02]	NNH = 2 [2; 4]	bd
Niedrożność jelit	2/117 (2)	5/134 (4)	0,46 [0,09; 2,32]	-0,02 [-0,06; 0,02]	bd
Ostra niewydolność nerek	6/117 (5)	6/134 (4)	1,15 [0,38; 3,45]	0,01 [-0,05; 0,06]	bd
Ostre reakcje związane z wlewem	8/117 (7)	8/134 (6)	1,15 [0,44; 2,96]	0,01 [-0,05; 0,07]	bd
Ostre zapalenie trzustki	2/117 (2)	2/134 (1)	1,15 [0,16; 8,00]	0,00 [-0,03; 0,03]	bd
Reakcje związane z wlewem	14/117 (12)	18/134 (13)	0,89 [0,46; 1,71]	-0,01 [-0,10; 0,07]	bd
Sepsaa	4/117 (3)	1/134 (1)	4,58 [0,52; 40,41]	0,03 [-0,01; 0,06]	bd
Sepsa lub bakteremia	9/117 (8)	8/134 (6)	1,29 [0,51; 3,23]	0,02 [-0,05; 0,08]	bd
Spadek liczby leukocytów	53/117 (45)	10/134 (7)	6,07 [3,24; 11,38]	NNH = 2 [2; 3]	bd
Trombocytopenia	15/117 (13)	9/134 (7)	1,91 [0,87; 4,20]	0,06 [-0,01; 0,13]	bd
Wymioty	61/117 (52)	35/134 (26)	2,00 [1,43; 2,79]	NNH = 3 [2; 6]	bd
Zapalenie jamy ustnej	37/117 (32)	16/134 (12)	2,65 [1,56; 4,51]	NNH = 5 [3; 10]	bd
Zapalenie żołądkowo-jelitowe niespecyficzne	50/117 (43)	65/134 (49)	0,88 [0,67; 1,16]	-0,06 [-0,18; 0,07]	bd
Zdarzenia cholinergiczne	4/117 (3)	11/134 (8)	0,42 [0,14; 1,27]	-0,05 [-0,10; 0,01]	bd
Zdarzenie trombotyczne	7/117 (6)	12/134 (9)	0,67 [0,27; 1,64]	-0,03 [-0,09; 0,03]	bd
Zespół dłoniowo-podeszwowy	3/117 (3)	5/134 (4)	0,69 [0,17; 2,81]	-0,01 [-0,05; 0,03]	bd

OKRES OBSERWACJI: Data odcięcia: 14 II 2014 r.

a) Okres obserwacji: bd.

b) W raporcie EMA przedstawiono po dwie wartości dla zdarzeń trombotycznych, przy czym nie objaśniono różnicy pomiędzy nimi. W niniejszej analizie dla interwencji przedstawiono wynik bardziej konserwatywny.

Tabela 71.

Zdarzenia niepożądane o szczególnym (AESI) znaczeniu stopnia ≥ 3 w badaniu NAPOLI-1

AESI stopnia ≥ 3	nal-IRI + 5FU/LV n/N (%)	5FU/LV n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNT [95% CI]	p
Anemia	12/117 (10)	9/134 (7)	1,53 [0,67; 3,49]	0,04 [-0,03; 0,10]	bd
Biegunka	17/117 (15)	6/134 (4)	3,25 [1,32; 7,96]	NNH = 9 [5; 36]	bd
Mdłości	9/117 (8)	4/134 (3)	2,58 [0,81; 8,15]	0,05 [-0,01; 0,10]	bd

AESI stopnia ≥3	nal-IRI + 5FU/LV n/N (%)	5FU/LV n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNT [95% CI]	p
Neutropenia	32/117 (27)	2/134 (1)	18,32 [4,49; 74,82]	NNH = 3 [2; 5]	bd
Niedrożność jelit	0/117 (0)	4/134 (3)	0,13 [0,01; 2,34]	-0,03 [-0,06; 0,003]	bd
Ostre zapalenie trzustki	2/117 (2)	2/134 (1)	1,15 [0,16; 8,00]	0,00 [-0,03; 0,03]	bd
Sepsa lub bakteriemia	7/117 (6)	6/134 (4)	1,34 [0,46; 3,86]	0,02 [-0,04; 0,07]	bd
Spadek liczby leukocytów	34/117 (29)	2/134 (1)	19,47 [4,78; 79,30]	NNH = 3 [2; 5]	bd
Wymioty	13/117 (11)	4/134 (3)	3,72 [1,25; 11,10]	NNH = 12 [6; 57]	bd
Zapalenie jamy ustnej	5/117 (4)	1/134 (1)	5,73 [0,68; 48,32]	0,04 [-0,004; 0,07]	bd
Zapalenie żołądkowo-jelitowe niespecyficzne	12/117 (10)	12/134 (9)	1,15 [0,54; 2,45]	0,01 [-0,06; 0,09]	bd
Zdarzenia cholinergiczne	0/117 (0)	1/134 (1)	0,38 [0,02; 9,27]	-0,01 [-0,03; 0,01]	bd
Zdarzenie trombotyczna	4/117 (3)	9/134 (7)	0,51 [0,16; 1,61]	-0,03 [-0,09; 0,02]	bd
Zespół dłoniowo-podeszwowy	0/117 (0)	0/134 (0)	nd	nd	nd

OKRES OBSERWACJI: Data odciążenia analizy; 14 II 2014 r.

a) W raporcie EMA przedstawiono po dwie wartości dla zdarzeń trombotycznych, przy czym nie objaśniono różnicy pomiędzy nimi. W niniejszej analizie dla interwencji przedstawiono wynik bardziej konserwatywny.

Tabela 72.

Najważniejsze szczegółowe zdarzenia niepożądane występujące w trakcie leczenia (TEAE) w badaniu NAPOLI-1

TEAE	nal-IRI + 5FU/LV n/N (%)	5FU/LV n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNT [95% CI]	p
Anemia	44/117 (38)	31/134 (23)	1,63 [1,10; 2,39]	NNH = 6 [3; 31]	bd
Biegunka	69/117 (59)	35/134 (26)	2,26 [1,64; 3,12]	NNH = 3 [2; 4]	bd
Hipokalemia	14/117 (12)	12/134 (9)	1,34 [0,64; 2,77]	0,03 [-0,05; 0,11]	bd
Mdłości	60/117 (51)	46/134 (34)	1,49 [1,11; 2,00]	NNH = 5 [3; 20]	bd
Neutropenia	46/117 (39)	7/134 (5)	7,53 [3,54; 16,02]	NNH = 2 [2; 4]	bd
Nowotwory	4/117 (3)	6/134 (4)	0,76 [0,22; 2,64]	-0,01 [-0,06; 0,04]	bd
Urazy, zatrucia i powikłania proceduralne	15/117 (13)	13/134 (10)	1,32 [0,66; 2,66]	0,03 [-0,05; 0,11]	bd
Wpływ na wyniki badań	56/117 (48)	35/134 (26)	1,83 [1,30; 2,58]	NNH = 4 [2; 9]	bd
Wymioty	61/117 (52)	35/134 (26)	2,00 [1,43; 2,79]	NNH = 3 [2; 6]	bd
Zaburzenia krwi i układu limfatycznego	67/117 (57)	36/134 (27)	2,13 [1,55; 2,94]	NNH = 3 [2; 5]	bd
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	73/117 (62)	67/134 (50)	1,25 [1,001; 1,56]	NNH = 8 [4; 503]	bd
Zaburzenia mięśniowo szkieletowe i tkanki łącznej	26/117 (22)	36/134 (27)	0,83 [0,53; 1,28]	-0,05 [-0,15; 0,06]	bd
Zaburzenia naczyniowe	14/117 (12)	18/134 (13)	0,89 [0,46; 1,71]	-0,01 [-0,10; 0,07]	bd
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	7/117 (6)	10/134 (7)	0,80 [0,32; 2,04]	-0,01 [-0,08; 0,05]	bd
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	84/117 (72)	80/134 (60)	1,20 [1,005; 1,44]	NNH = 8 [4; 219]	bd
Zaburzenia oka	4/117 (3)	5/134 (4)	0,92 [0,25; 3,33]	-0,003 [-0,05; 0,04]	bd
Zaburzenia serca	4/117 (3)	5/134 (4)	0,92 [0,25; 3,33]	-0,003 [-0,05; 0,04]	bd
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	33/117 (28)	39/134 (29)	0,97 [0,66; 1,43]	-0,01 [-0,12; 0,10]	bd
Zaburzenia ucha i błędnika	2/117 (0)	2/134 (1)	1,15 [0,16; 8,00]	0,00 [-0,03; 0,03]	bd
Zaburzenia układu immunologicznego	3/117 (3)	1/134 (1)	3,44 [0,36; 32,58]	0,02 [-0,01; 0,05]	bd
Zaburzenia układu nerwowego	36/117 (31)	27/134 (20)	1,53 [0,99; 2,35]	0,11 [-0,002; 0,21]	bd
Zaburzenia układu oddechowego	27/117 (23)	30/134 (22)	1,03 [0,65; 1,63]	0,01 [-0,10; 0,11]	bd
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	2/117 (2)	0/134 (0)	5,72 [0,28; 117,96]	0,02 [-0,01; 0,05]	bd

TEAE	nal-IRI + 5FU/LV n/N (%)	5FU/LV n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNT [95% CI]	p
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	9/117 (8)	11/134 (8)	0,94 [0,40; 2,18]	-0,01 [-0,07; 0,06]	bd
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	108/117 (92)	109/134 (81)	1,13 [1,03; 1,25]	NNH = 9 [5; 35]	bd
Zaburzenia psychiczne	17/117 (15)	20/134 (15)	0,97 [0,54; 1,77]	-0,004 [-0,09; 0,08]	bd
Zakażenia i infekcje	45/117 (38)	35/134 (26)	1,47 [1,02; 2,12]	NNH = 8 [4; 123]	bd
Zmęczenie	47/117 (40)	37/134 (28)	1,45 [1,02; 2,07]	NNH = 7 [4; 112]	bd
Zmniejszenie apetytu	52/117 (44)	43/134 (32)	1,39 [1,01; 1,91]	NNH = 8 [4; 267]	bd

OKRES OBSERWACJI: Data odcięcia analizy 14 II 2014 r.

Tabela 73.
Najważniejsze szczegółowe TEAE stopnia ≥ 3 w badaniu NAPOLI-1

TEAE stopnia ≥ 3	OB [mies.]	nal-IRI + 5FU/LV n/N (%)	5FU/LV n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNT [95% CI]	p
Anemia	III ^a	11/117 (9)	9/134 (7)	1,40 [0,60; 3,26]	0,03 [-0,04; 0,09]	bd
Astenia	II ^b	9/117 (8)	9/134 (7)	1,15 [0,47; 2,79]	0,01 [-0,05; 0,07]	bd
Biegunka	III ^a	15/117 (13)	7/134 (5)	2,45 [1,04; 5,81]	NNH = 13 [6; 216]	bd
Ból brzucha	II	8/117 (7)	9/134 (7)	1,02 [0,41; 2,55]	0,00 [-0,06; 0,06]	bd
Gorączka neutropeniczna	II ^b	2/117 (2)	0/134 (0)	5,72 [0,28; 117,96]	0,02 [-0,01; 0,05]	bd
Hiperglikemia	II ^b	2/117 (2)	3/134 (2)	0,76 [0,13; 4,49]	-0,01 [-0,04; 0,03]	bd
Hipokalemia	III ^a	4/117 (3)	3/134 (2)	1,53 [0,35; 6,68]	0,01 [-0,03; 0,05]	bd
Hiponatremia	II ^b	4/117 (3)	3/134 (2)	1,53 [0,35; 6,68]	0,01 [-0,03; 0,05]	bd
Mdłości	II ^b	9/117 (8)	4/134 (3)	2,58 [0,81; 8,15]	0,05 [-0,01; 0,10]	bd
Neuropatia obwodowa	bd	0/34 (0)	0/48 (0)	nd	nd	bd
Neutropenia	III ^a	33/117 (28)	3/134 (2)	12,60 [3,97; 40,01]	NNH = 3 [2; 5]	bd
Wymioty	III ^a	14/117 (12)	5/134 (4)	3,21 [1,19; 8,64]	NNH = 12 [6; 65]	bd
Zmęczenie	III ^a	16/117 (14)	5/134 (4)	3,66 [1,39; 9,70]	NNH = 10 [5; 34]	bd
Zmniejszenie apetytu	II ^b	6/117 (5)	3/134 (2)	2,29 [0,59; 8,96]	0,03 [-0,02; 0,08]	bd
Zdarzenia żołądkowo-jelitowe	I ^d	0/117 (0)	1/134 (1)	0,38 [0,02; 9,27]	-0,01 [-0,03; 0,01]	bd

a) III: Data odcięcia analizy: 16 XI 2015; po 382 zdarzeniach.

b) II: Data odcięcia analizy: 25 V 2015; po 378 zdarzeniach.

c) Stopnia 4.

d) I: Data odcięcia: 14 II 2014 r., po 313 zgonach.

Tabela 74.
Najważniejsze szczegółowe TEAE związane z leczeniem w badaniu NAPOLI-1

TEAE związane z leczeniem	nal-IRI + 5FU/LV n/N (%)	5FU/LV n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNT [95% CI]	p
Anemia	20/117 (17)	12/134 (9)	1,91 [0,98; 3,74]	0,08 [-0,002; 0,16]	bd
Astenia	18/117 (15)	5/134 (4)	4,12 [1,58; 10,76]	NNH = 8 [5; 22]	bd
Biegunka	55/117 (47)	20/134 (15)	3,15 [2,01; 4,93]	NNH = 3 [2; 4]	bd
Ból brzucha	7/117 (6)	5/134 (4)	1,60 [0,52; 4,92]	0,02 [-0,03; 0,08]	bd
Łysienie	14/117 (12)	6/134 (4)	2,67 [1,06; 6,73]	NNH = 13 [6; 155]	bd
Mdłości	53/117 (45)	35/134 (26)	1,73 [1,23; 2,45]	NNH = 5 [3; 13]	bd
Neutropenia	25/117 (21)	3/134 (2)	9,54 [2,96; 30,80]	NNH = 5 [3; 8]	bd
Spadek liczby leukocytów	17/117 (15)	2/134 (1)	9,74 [2,30; 41,25]	NNH = 7 [5; 15]	bd
Spadek liczby neutrofilii	16/117 (14)	1/134 (1)	18,32 [2,47; 136,08]	NNH = 7 [5; 15]	bd
Spadek masy ciała	14/117 (12)	3/134 (2)	5,34 [1,57; 18,14]	NNH = 10 [6; 29]	bd

TEAE związane z leczeniem	nal-IRI + 5FU/LV n/N (%)	5FU/LV n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNH [95% CI]	p
Wymioty	50/117 (43)	22/134 (16)	2,60 [1,68; 4,02]	NNH = 3 [2; 6]	bd
Zapalenie jamy ustnej	14/117 (12)	6/134 (4)	2,67 [1,06; 6,73]	NNH = 13 [6; 155]	bd
Zmęczenie	36/117 (31)	22/134 (16)	1,87 [1,17; 3,00]	NNH = 6 [4; 25]	bd
Zmniejszenie apetytu	32/117 (27)	16/134 (12)	2,29 [1,33; 3,96]	NNH = 6 [3; 17]	bd

OKRES OBSERWACJI: Data odciążenia 14 II 2014 r.

Tabela 75.
Szczegółowe ciężkie zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia w badaniu NAPOLI-1

TESAE	nal-IRI + 5FU/LV n/N (%)	5FU/LV n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNH [95% CI]	p
Nowotwory	0/117 (0)	4/134 (3)	0,13 [0,01; 2,34]	-0,03 [-0,06; 0,003]	bd
Urazy, zatrucia i powikłania proceduralne	4/117 (3)	2/134 (1)	2,29 [0,43; 12,28]	0,02 [-0,02; 0,06]	bd
Wpływ na wynik badań	0/117 (0)	0/134 (0)	nd	nd	nd
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	8/117 (7)	4/134 (3)	2,29 [0,71; 7,41]	0,04 [-0,02; 0,09]	bd
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	0/117 (0)	3/134 (2)	0,16 [0,01; 3,13]	-0,02 [-0,05; 0,01]	bd
Zaburzenia naczyniowe	1/117 (1)	7/134 (5)	0,16 [0,02; 1,31]	NNT = 23 [12; 402]	bd
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	6/117 (5)	8/134 (6)	0,86 [0,31; 2,40]	-0,01 [-0,07; 0,05]	bd
Zaburzenia ucha i błędnika	0/117 (0)	1/134 (1)	0,38 [0,02; 9,27]	-0,01 [-0,03; 0,01]	bd
Zaburzenia układu nerwowego	3/117 (3)	3/134 (2)	1,15 [0,24; 5,57]	0,00 [-0,03; 0,04]	bd
Zaburzenia układu oddechowego i klatki piersiowej	1/117 (1)	5/134 (4)	0,23 [0,03; 1,93]	-0,03 [-0,06; 0,01]	bd
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	4/117 (3)	7/134 (5)	0,65 [0,20; 2,18]	-0,02 [-0,07; 0,03]	bd
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	26/117 (22)	21/134 (16)	1,42 [0,84; 2,38]	0,07 [-0,03; 0,16]	bd
Zaburzenia krwi i układu limfatycznego	7/117 (6)	3/134 (2)	2,67 [0,71; 10,10]	0,04 [-0,01; 0,09]	bd
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	2/117 (2)	4/134 (3)	0,57 [0,11; 3,07]	-0,01 [-0,05; 0,02]	bd
Zaburzenia psychiczne	0/117 (0)	0/134 (0)	nd	nd	nd
Zaburzenia serca	0/117 (0)	1/134 (1)	0,38 [0,02; 9,27]	-0,01 [-0,03; 0,01]	bd
Zakażenia i infekcje	20/117 (17)	15/134 (11)	1,53 [0,82; 2,84]	0,06 [-0,03; 0,15]	bd

OKRES OBSERWACJI: Data odciążenia 14 II 2014

Tabela 76.
Szczegółowe zdarzenia niepożądane w badaniu NAPOLI-1

AE	nal-IRI + 5FU/LV n/N (%)	5FU/LV n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNH [95% CI]	p
Łysienie	16/117 (14)	6/134 (4)	3,05 [1,24; 7,55]	NNH = 10 [6; 48]	bd
Sepsa neutropeniczna stopnia 3 i 4	3/117 (3)	0/134 (0)	8,01 [0,42; 153,45]	0,03 [-0,01; 0,06]	bd

Tabela 77.
Zapadalność oraz rozpowszechnienie AE ogółem i AE stopnia ≥ 3 w zależności od tyg. terapii w badaniu NAPOLI-1

AE	OB [tyg.]	nal-IRI + 5FU/LV n/N (%) ^a		5FU/LV n/N (%) ^a		
		ogółem	stopnia ≥ 3	ogółem	stopnia ≥ 3	
Biegunka	Zapadalność	1-6	59/117 (50)	14/117 (12)	26/134 (19)	3/134 (2)
		6-12	8/51 (16)	0/51 (0)	6/89 (7)	1/89 (1)

AE	OB [tyg.]	naI-IRI + 5FU/LV n/N (%) ^a		5FU/LV n/N (%) ^a		
		ogółem	stopnia ≥3	ogółem	stopnia ≥3	
Rozpowszechnienie	>12	2/24 (8)	1/24 (4)	3/32 (9)	1/32 (3)	
	1–6	59/117 (50)	14/117 (12)	26/134 (19)	3/134 (2)	
	6–12	43/104 (41)	4/104 (4)	16/113 (14)	3/113 (3)	
	>12	24/55 (44)	4/55 (7)	9/45 (20)	2/45 (4)	
	1–6	52/117 (44)	8/117 (7)	34/134 (25)	2/134 (1)	
	6–12	4/56 (7)	1/56 (2)	8/87 (9)	2/87 (2)	
Mdłości	>12	4/28 (14)	0/28 (0)	4/26 (15)	0/26 (0)	
	1–6	52/117 (44)	8/117 (7)	34/134 (25)	2/134 (1)	
	6–12	35/104 (34)	4/104 (4)	24/113 (21)	2/113 (2)	
	>12	18/55 (33)	1/55 (2)	13/45 (29)	1/45 (2)	
	1–6	34/117 (29)	24/117 (21)	4/134 (3)	2/134 (1)	
	6–12	7/73 (10)	3/73 (4)	2/111 (2)	0/111 (0)	
Neutropenia	>12	5/34 (15)	3/34 (9)	1/43 (2)	0/43 (0)	
	1–6	34/117 (29)	24/117 (21)	4/134 (3)	2/134 (1)	
	6–12	28/104 (27)	13/104 (13)	3/113 (3)	1/113 (1)	
	>12	18/55 (33)	10/55 (18)	1/45 (2)	0/45 (0)	
	Zapadalność	bd	bd	2/117 (2)	bd	3/134 (2)
	1–6	49/117 (42)	12/117 (10)	27/134 (20)	1/134 (1)	
Wymioty	>12	6/28 (21)	1/28 (3)	3/26 (11)	1/26 (3)	
	6–12	3/56 (5)	0/56 (0)	4/87 (5)	1/87 (1)	
	1–6	49/117 (42)	12/117 (10)	27/134 (20)	1/134 (1)	
	6–12	21/104 (20)	3/104 (3)	15/113 (13)	3/113 (3)	
	>12	16/55 (29)	2/55 (4)	9/45 (20)	3/45 (7)	

Zapadalność (incidence) definiowana jako odsetek pacjentów z nowo występującymi wybranym AE w danym okresie czasu.
 Rozpowszechnienie (prevalence) definiowane jako odsetek pacjentów doświadczających wybranego AE w danym okresie czasu.
 Jako neutropenię raportowano wszystkie zdarzenia obejmujące: agranulocytozę, gorączkę neutropeniczną, granulocytopenię, neutropenię, sepsę neutropeniczną, zmniejszoną liczbę neutrofilii oraz pancytopenię.
 a) Wartości odczytane z wykresu

Tabela 78.
Mediana czasu trwania AE ogółem i AE stopnia ≥3 w badaniu NAPOLI-1

AE		Mediana czasu trwania AE ^a (IQR) [dni]	
		naI-IRI + 5FU/LV	5FU/LV
Biegunka	ogółem	6 (3, 19)	3 (2, 11)
	stopnia ≥3	8 (5, 17)	6 (2, 11)
Gorączka neutropeniczna/sepsa	ogółem	8 (5, 11)	13 (13, 13)
	stopnia ≥3	6 (4, 10)	nd
Mdłości	ogółem	11 (5, 42)	6 (2, 53)
	stopnia ≥3	10 (6, 14)	8 (5, 11)
Neutropenia	ogółem	9 (8, 15)	8 (8, 13)
	stopnia ≥3	9 (8, 15)	18 (15, 21)
Wymioty	ogółem	5 (2, 17)	2 (1, 9)

AE	Mediana czasu trwania AE ^a (IQR) [dni]	
	nal-IRI + 5FU/LV	5FU/LV
stopnia ≥ 3	10 (7, 13)	4 (2, 9)

a) Dla zdarzeń bez określonej daty zakończenia, autorzy przyjęli czas trwania do momentu zgonu lub czasu podania ostatniej dawki terapii + 30 dni.

Bezpieczeństwo w podgrupach

Tabela 79.
Bezpieczeństwo ogólne w zależności od linii leczenia choroby uogólnionej w badaniu NAPOLI-1

Punkt końcowy	Linia leczenia ch. uogólnionej	nal-IRI + 5FU/LV n/N (%)	5FU/LV n/N (%)	RR [95% CI]	RD [95% CI]	p ^a	p ^b
AE związane z leczeniem							
Stopnia ≥ 3	0-1	43/78 (55)	18/97 (19)	2,97 [1,87; 4,72]	NNH = 2 [2; 4]	bd	0,895
	≥ 2	20/39 (51)	6/37 (16)	3,16 [1,43; 6,99]	NNH = 2 [1; 6]	bd	
Opóźnienia dawki							
Z powodu TEAE	0-1	49/78 (63)	32/97 (33)	1,90 [1,37; 2,65]	NNH = 3 [2; 6]	bd	0,901
	≥ 2	23/39 (59)	11/37 (30)	1,98 [1,13; 3,47]	NNH = 3 [1; 12]	bd	
Redukcje dawki							
Z powodu TEAE	0-1	27/78 (35)	5/97 (5)	6,72 [2,71; 16,62]	NNH = 3 [2; 5]	bd	0,399
	≥ 2	12/39 (31)	0/37 (0)	23,75 [1,46; 387,30]	NNH = 3 [2; 6]	bd	
Zmiana dawki							
Z powodu TEAE	0-1	55/78 (71)	36/97 (37)	1,90 [1,41; 2,55]	NNH = 2 [2; 5]	bd	0,613
	≥ 2	28/39 (72)	12/37 (32)	2,21 [1,34; 3,67]	NNH = 2 [1; 5]	bd	
Zaprzestanie leczenia							
Z powodu TEAE	0-1	10/78 (13)	7/97 (7)	1,78 [0,71; 4,45]	0,06 [-0,03; 0,15]	bd	0,491
	≥ 2	3/39 (8)	3/37 (8)	0,95 [0,20; 4,41]	-0,004 [-0,13; 0,12]	bd	

OKRES OBSERWACJI: Data odciążenia analizy post-hoc 14 II 2014

a) Wartość raportowana przez autorów badania.

b) Wartość p dla porównania pomiędzy podgrupami (test interakcji).

Tabela 80.
Szczegółowe zdarzenia niepożądane stopnia ≥ 3 w zależności od wcześniejszych linii leczenia w badaniu NAPOLI-1

AE stopnia ≥ 3	Wcześniejsze linie leczenia ch. uogólnionej	nal-IRI + 5FU/LV n/N (%)	5FU/LV n/N (%)	RR [95% CI]	RD [95% CI]	p ^b	p ^c
Anemia	0-1	5/78 (6)	6/97 (6)	1,04 [0,33; 3,27]	0,00 [-0,07; 0,07]	bd	0,428
	≥ 2	3/39 (8)	1/37 (3)	2,85 [0,31; 26,15]	0,05 [-0,05; 0,15]	bd	
Astenia	0-1	5/78 (6)	6/97 (6)	1,04 [0,33; 3,27]	0,00 [-0,07; 0,07]	bd	0,837
	≥ 2	4/39 (10)	3/37 (8)	1,26 [0,30; 5,27]	0,02 [-0,11; 0,15]	bd	
Biegunka późna	0-1	13/78 (17)	4/97 (4)	4,04 [1,37; 11,90]	NNH = 7 [4; 29]	bd	0,195
	≥ 2	2/39 (5)	2/37 (5)	0,95 [0,14; 6,39]	-0,003 [-0,10; 0,10]	bd	
Ból brzucha	0-1	5/78 (6)	5/97 (5)	1,24 [0,37; 4,14]	0,01 [-0,06; 0,08]	bd	0,789
	≥ 2	3/39 (8)	3/37 (8)	0,95 [0,20; 4,41]	-0,004 [-0,13; 0,12]	bd	
Gorączka neutropeniczna	0-1	1/78 (1)	0/97 (0)	3,72 [0,15; 90,11]	0,01 [-0,02; 0,05]	bd	0,908
	≥ 2	1/39 (3)	0/37 (0)	2,85 [0,12; 67,83]	0,03 [-0,04; 0,09]	bd	
Łysienie ^a	0-1	10/78 (13)	4/97 (4)	3,11 [1,01; 9,53]	NNH = 11 [5; 346]	bd	0,783
	≥ 2	5/39 (13)	2/37 (5)	2,37 [0,49; 11,48]	0,07 [-0,05; 0,20]	bd	

AE stopnia ≥3	Wcześniejsze linie leczenia ch. uogólnionej	naI-IRI + 5FU/LV n/N (%)	5FU/LV n/N (%)	RR [95% CI]	RD [95% CI]	p ^b	p ^c
Mdłości	0-1	7/78 (9)	3/97 (3)	2,90 [0,78; 10,85]	0,06 [-0,01; 0,13]	bd	0,759
	≥2	2/39 (5)	1/37 (3)	1,90 [0,18; 20,05]	0,02 [-0,06; 0,11]	bd	
Neutropenia	0-1	13/78 (17)	3/97 (3)	5,39 [1,59; 18,24]	NNH = 7 [4; 21]	bd	0,637
	≥2	10/39 (26)	1/37 (3)	9,49 [1,28; 70,51]	NNH = 4 [2; 12]	bd	
Trombocytopenia	0-1	1/78 (1)	0/97 (0)	3,72 [0,15; 90,11]	0,01 [-0,02; 0,05]	bd	0,524
	≥2	1/39 (3)	1/37 (3)	0,95 [0,06; 14,62]	-0,001 [-0,07; 0,07]	bd	
Wymioty	0-1	10/78 (13)	4/97 (4)	3,11 [1,01; 9,53]	NNH = 11 [5; 346]	bd	0,635
	≥2	3/39 (8)	0/37 (0)	6,65 [0,36; 124,51]	0,08 [-0,02; 0,17]	bd	
Zmęczenie	0-1	11/78 (14)	4/97 (4)	3,42 [1,13; 10,32]	NNH = 10 [5; 76]	bd	0,787
	≥2	5/39 (13)	1/37 (3)	4,74 [0,58; 38,71]	0,10 [-0,02; 0,22]	bd	

OKRES OBSERWACJI: Data odcięcia: 14 II 2014

a) Stopnia 1 i 2.

b) Wartość raportowana przez autorów badania.

c) Wartość p dla porównania pomiędzy podgrupami (test interakcji).

D.2. Wyniki badań dla FOLFOX

D.2.1. Wyniki badania CONKO-003

Tabela 81.

Wyniki skuteczności w badaniu CONKO-003 – dane ciągłe

Punkt końcowy	FOLFOX (OFF)		5FU/LV		FOLFOX vs 5FU/LV	p ^a
	N	Mediana (mies.) [95% CI]	N	Mediana (mies.) [95% CI]	HR [95% CI] ^b	
Przeżycie całkowite	76	5,9 [4,1; 7,4]	84	3,3 [2,7; 4,0]	0,66 [0,48; 0,91]	0,010
Przeżycie całkowite (podgrupa M0)	9	bd [bd]	10	bd [bd]	0,56 [0,21; 1,48]	bd ^b
Przeżycie całkowite (podgrupa M1)	67	bd [bd]	74	bd [bd]	0,66 [0,47; 0,92]	bd ^b
Przeżycie wolne od progresji	76	2,9 [2,4; 3,2]	84	2,0 [1,6; 2,3]	0,68 [0,5; 0,94]	0,019

OKRES OBSERWACJI: Mediana 54,1 mies.; M0 – pacjenci bez przerzutów; M1 – pacjenci z chorobą uogólnioną

a) Wyniki raportowane przez autorów badania.

Tabela 82.

Wyniki skuteczności w badaniu CONKO-003 – dane dychotomiczne

Punkt końcowy	FOLFOX (OFF)	5FU/LV	FOLFOX vs 5FU/LV		p ^a
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD [95% CI]	
Odpowiedź całkowita	1/76 (1)	1/84 (1)	1,11 [0,07; 17,37]	0,00 [-0,03; 0,04]	bd
Kolejna linia leczenia	22/76 (29)	18/84 (21)	1,35 [0,79; 2,32]	0,08 [-0,06; 0,21]	bd

OKRES OBSERWACJI: Mediana 54,1 mies.

a) Wartości raportowane przez autorów badania.

Tabela 83.

Szczegółowe zdarzenia niepożądane w badaniu CONKO-003

AE szczegółowe	FOLFOX (OFF) n/N (%)	5FU/LV n/N (%)	RR [95% CI]	RD [95% CI]	p
Anemia stopnia 1	26/76 (34)	35/84 (42)	0,82 [0,55; 1,23]	-0,08 [-0,23; 0,08]	bd
Anemia stopnia 2	17/76 (22)	17/84 (20)	1,11 [0,61; 2,01]	0,02 [-0,11; 0,15]	bd

AE szczegółowe	FOLFOX (OFF) n/N (%)	5FU/LV n/N (%)	RR [95% CI]	RD [95% CI]	p
Anemia stopnia 3	3/76 (4)	2/84 (2)	1,66 [0,29; 9,66]	0,02 [-0,04; 0,07]	bd
Anemia stopnia 4	0/76 (0)	0/84 (0)	nd	nd	nd
Biegunka stopnia 1	9/76 (12)	15/84 (18)	0,66 [0,31; 1,43]	-0,06 [-0,17; 0,05]	bd
Biegunka stopnia 2	6/76 (8)	4/84 (5)	1,66 [0,49; 5,65]	0,03 [-0,04; 0,11]	bd
Biegunka stopnia 3	1/76 (1)	0/84 (0)	3,31 [0,14; 80,09]	0,01 [-0,02; 0,05]	bd
Biegunka stopnia 4	0/76 (0)	0/84 (0)	nd	nd	bd
Ból stopnia 1	16/76 (21)	10/84 (12)	1,77 [0,86; 3,66]	0,09 [-0,02; 0,21]	bd
Ból stopnia 2	19/76 (25)	24/84 (29)	0,88 [0,52; 1,47]	-0,04 [-0,17; 0,10]	bd
Ból stopnia 3	24/76 (32)	32/84 (38)	0,83 [0,54; 1,27]	-0,07 [-0,21; 0,08]	bd
Ból stopnia 4	0/76 (0)	2/84 (2)	0,22 [0,01; 4,53]	-0,02 [-0,06; 0,02]	bd
Mdłości i wymioty stopnia 1	26/76 (34)	25/84 (30)	1,15 [0,73; 1,81]	0,04 [-0,10; 0,19]	bd
Mdłości i wymioty stopnia 2	18/76 (24)	11/84 (13)	1,81 [0,91; 3,58]	0,11 [-0,01; 0,23]	bd
Mdłości i wymioty stopnia 3	1/76 (1)	3/84 (4)	0,37 [0,04; 3,47]	-0,02 [-0,07; 0,03]	bd
Mdłości i wymioty stopnia 4	0/76 (0)	0/84 (0)	nd	nd	nd
Parestezje stopnia 1	19/76 (25)	3/84 (4)	7,00 [2,16; 22,72]	NNH = 4 [3; 9]	bd
Parestezje stopnia 2	10/76 (13)	3/84 (4)	3,68 [1,05; 12,89]	NNH = 10 [5; 98]	bd
Parestezje stopnia 3	3/76 (4)	0/84 (0)	7,73 [0,41; 147,21]	0,04 [-0,01; 0,09]	bd
Parestezje stopnia 4	0/76 (0)	0/84 (0)	nd	nd	bd
Spadek liczby leukocytów stopnia 1	16/76 (21)	5/84 (6)	3,54 [1,36; 9,19]	NNH = 6 [3; 21]	bd
Spadek liczby leukocytów stopnia 2	3/76 (4)	1/84 (1)	3,32 [0,35; 31,20]	0,03 [-0,02; 0,08]	bd
Spadek liczby leukocytów stopnia 3	0/76 (0)	0/84 (0)	nd	nd	bd
Spadek liczby leukocytów stopnia 4	0/76 (0)	0/84 (0)	nd	nd	bd
Trombocytopenia stopnia 1	12/76 (16)	14/84 (17)	0,95 [0,47; 1,92]	-0,01 [-0,12; 0,11]	bd
Trombocytopenia stopnia 2	5/76 (7)	4/84 (5)	1,38 [0,39; 4,96]	0,02 [-0,05; 0,09]	bd
Trombocytopenia stopnia 3	1/76 (1)	0/84 (0)	3,31 [0,14; 80,09]	0,01 [-0,02; 0,05]	bd
Trombocytopenia stopnia 4	0/76 (0)	0/84 (0)	nd	nd	bd

OKRES OBSERWACJI: Mediana 54,1 mies.

D.2.2. Wyniki badania PANCREOX

Tabela 84.
Wyniki skuteczności w badaniu PANCREOX – dane ciągłe

Punkt końcowy	Mediana OB (mies.)	FOLFOX		5FU/LV ^a		FOLFOX vs 5FU/LV		p ^a
		N	Mediana (mies.) [95% CI]	N	Mediana (mies.) [95% CI]	HR [95% CI] ^a		
Przeżycie całkowite	8,8	54	6,1 [bd]	54	9,9 [bd]	1,78 [1,08; 2,93]	0,024	
	7 ^b	54	6,0 [bd]	54	9,8 [bd]	bd	0,0355	
Przeżycie wolne od progresji	8,8	54	3,1 [bd]	54	2,9 [bd]	1,00 [0,66; 1,53]	0,989	
	7 ^b	54	3,0 [bd]	54	2,8 [bd]	bd	0,8283	
Czas do pogorszenia jakości życia ^c	8,8	39	2,2 [bd]	44	3,8 [bd]	1,37 [0,73; 2,57]	0,328	

a) Wyniki raportowane przez autorów badania.

b) Średni czas obserwacji.

c) Definiowany jako ≥10-punktowy spadek ogólnego wyniku w kwestionariuszu EORTC-QLQ-C30.

Tabela 85.
Wyniki skuteczności w badaniu PANCREOX – dane dychotomiczne

Badanie	Mediana OB (mies.)	FOLFOX	5FU/LV	FOLFOX vs 5FU/LV		p ^a
		n/N (%)	n/N (%)	RR[95% CI]	RD [95% CI]	
Odpowiedź na leczenie						
ORR	7 ^b	5/38 (13)	4/47 (9)	1,55 [0,45; 5,36]	0,05 [-0,09; 0,18]	0,361
CR	8,8	0/54(0)	0/54 (0)	nd	nd	bd
PR	7 ^b	5/38 (13)	4/47 (9)	1,55 [0,45; 5,36]	0,05 [-0,09; 0,18]	0,361
SD	8,8	17/38 (45)	26/47 (55)	0,81 [0,52; 1,25]	-0,11 [-0,32; 0,11]	bd
DCR	7 ^b	22/38 (58)	30/47 (64)	0,91 [0,64; 1,28]	-0,06 [-0,27; 0,15]	0,524
Kolejna linia leczenia						
Kolejna linia leczenia	8,8	3/44 (7)	12/52 (23)	0,30 [0,09; 0,98]	NNH = 6 [3; 38]	0,015

a) Wartości raportowane przez autorów badania.

b) Średni czas obserwacji.

Tabela 86.
Bezpieczeństwo ogólne w badaniu PANCREOX

Punkt końcowy	OB [mies.]	FOLFOX n/N (%)	5FU/LV n/N (%)	RR [95% CI]	RD [95% CI]	p
TEAE						
Ogółem	7 ^a	48/49 (99)	52/53 (98)	1,00 [0,94; 1,05]	-0,002 [-0,06; 0,05]	bd
Stopnia ≥3	7 ^a	43/49 (88)	23/53 (43)	2,02 [1,46; 2,80]	NNH = 2 [1; 3]	bd
Prawdop. związane z leczeniem stopnia 3-4	8,8	31/49 (63)	6/53 (11)	5,59 [2,55; 12,23]	NNH = 1 [1; 2]	bd
TESAE						
Ogółem	7 ^a	27/49 (55)	10/53 (19)	2,92 [1,58; 5,39]	NNH = 2 [1; 5]	bd
Zaprzestanie leczenia						
Z powodu AE	8,8 ^b	5/49 (10)	0/53 (0)	11,88 [0,67; 209,40]	NNH = 9 [5; 85]	bd
Z powodu TEAE	7 ^a	16/49 (33)	3/53 (6)	5,77 [1,79; 18,59]	NNH = 3 [2; 8]	bd
Z powodu progresji	8,8 ^b	27/49 (55)	40/53 (75)	0,73 [0,54; 0,98]	NNT = 5 [3; 45]	bd
Wycofanie z badania						
Z powodu AE	8,8 ^b	10/49 (20)	1/53 (2)	10,82 [1,44; 81,42]	NNH = 5 [3; 15]	bd
Zgony						
Ogółem	8,8 ^b	4/54 (7)	1/54 (2)	4,00 [0,46; 34,64]	0,06 [-0,02; 0,13]	bd
Z powodu TEAE	7 ^a	11/49 (22)	1/53 (2)	11,90 [1,59; 88,79]	NNH = 4 [3; 12]	bd
Zw. z leczeniem	8,8 ^b	0/49 (0)	0/53 (0)	nd	nd	nd

a) Średni okres obserwacji.

b) Mediana okresu obserwacji.

Tabela 87.
Opóźnienia i redukcje dawki w badaniu PANCREOX

Punkt końcowy	OB [mies.]	FOLFOX n/N (%)	5FU/LV n/N (%)	RR [95% CI]	RD [95% CI]	p ^a
Opóźnienia dawki						
Ogółem	8,8 ^b	38/49 (78)	25/53 (47)	1,64 [1,19; 2,27]	NNH = 3 [2; 7]	0,003
Redukcja dawki						
5FU	8,8 ^b	22/49 (45)	8/53 (15)	2,97 [1,46; 6,05]	NNH = 3 [2; 7]	0,007
OXA	8,8 ^b	22/49 (45)	nd	nd	nd	nd

a) Raportowane przez autorów badania.

b) Mediana okresu obserwacji

Tabela 88,
Szczegółowe TEAE możliwe związane z leczeniem stopnia 3–4 w badaniu PANCREOX

TEAE możliwe związane z leczeniem stopnia 3–4	FOLFOX n/N (%)	5FU/LV n/N (%)	RR [95% CI]	RD [95% CI]	p
Anemia	1/49 (2)	0/53 (0)	3,24 [0,14; 77,71]	0,02 [-0,03; 0,07]	bd
Biegunka	1/49 (2)	0/53 (0)	3,24 [0,14; 77,71]	0,02 [-0,03; 0,07]	bd
Gorączka neutropeniczna	2/49 (4)	0/53 (0)	5,40 [0,27; 109,76]	0,04 [-0,03; 0,11]	bd
Hipokaliemia	2/49 (4)	0/53 (0)	5,40 [0,27; 109,76]	0,04 [-0,03; 0,11]	bd
Neuropatia obwodowa	2/49 (4)	0/53 (0)	5,40 [0,27; 109,76]	0,04 [-0,03; 0,11]	bd
Neutropenia stopnia	16/49 (33)	2/53 (4)	8,65 [2,10; 35,72]	NNH = 3 [2; 6]	bd
Odwodnienie	4/49 (8)	0/53 (0)	9,72 [0,54; 176,00]	0,08 [-0,002; 0,17]	bd
Oslabienie mięśni	1/49 (2)	0/53 (0)	3,24 [0,14; 77,71]	0,02 [-0,03; 0,07]	bd
Trombocytopenia	4/49 (8)	1/53 (2)	4,33 [0,50; 37,39]	0,06 [-0,02; 0,15]	bd
Wymioty	2/49 (4)	0/53 (0)	5,40 [0,27; 109,76]	0,04 [-0,02; 0,11]	bd
Zapalenie dróg żółciowych	1/49 (2)	0/53 (0)	3,24 [0,14; 77,71]	0,02 [-0,03; 0,07]	bd
Zatorowość płucna	2/49 (4)	0/53 (0)	5,40 [0,27; 109,76]	0,04 [-0,02; 0,11]	bd
Zmęczenie	7/49 (14)	1/53 (2)	7,57 [0,97; 59,34]	NNH = 8 [4; 51]	bd

OKRES OBSERWACJI: Mediana okresu obserwacji 8.8 mies.

Aneks E. Definicje punktów końcowych

Tabela 89.
Definicje punktów końcowych

Punkt końcowy	Badanie	Definicja
OS Przeżycie całkowite (<i>overall survival</i>)	NAPOLI-1	Czas od randomizacji do śmierci lub ostatniej informacji o przeżyciu pacjenta.
	CONKO-003	Czas od randomizacji do ostatniego kontaktu lub śmierci
	PANCREOX	Nie podano definicji
	Kieler 2019	Czas od pierwszego podania leku do zgonu.
PFS Przeżycie wolne od progresji (<i>progression free survival</i>)	NAPOLI-1	Czas od randomizacji do progresji choroby lub śmierci z jakiegokolwiek przyczyny przed lub w dniu daty odcięcia
	CONKO-003	Czas od randomizacji do czasu pierwszej obiektywnej oceny progresji guza lub śmierci.
	PANCREOX	Czas od rozpoczęcia terapii do progresji choroby (zgodnej z kryteriami RECIST) lub śmierci z jakiegokolwiek przyczyny
	Kieler 2019	Czas od pierwszego podania leku do progresji choroby lub zgonu.
Odpowiedź na leczenie	NAPOLI-1	Zgodna z kryteriami RESCIST 1.1.
	PANCREOX	Zgodna z kryteriami RECIST
	CONKO-003	Nie podano definicji
	Kieler 2019	Zgodna z kryteriami RESCIST 1.1.
CBR Odpowiedź korzystna klinicznie (<i>clinical benefit response</i>)	NAPOLI-1	Liczba pacjentów u których wystąpił i został utrzymany przez 4 kolejne tygodnie przynajmniej jeden z poniższych warunków: zmniejszenie intensywności bólu przy jednoczesnej stabilizacji lub zmniejszeniu dawki leków przeciwbólowych, zmniejszenie dawki leków przeciwbólowych przy zmniejszeniu lub stabilizacji nasilenia bólu, poprawa stanu ogólnego wg KPS przy stabilizacji lub zmniejszeniu nasilenia bólu
DCR Współczynnik kontroli choroby (<i>disease control rate</i>)	NAPOLI-1	Liczba pacjentów z całkowitą lub częściową odpowiedzią oraz chorobą stabilną, oraz pacjentów z odpowiedzią typu non-CR/non-PD
Non-CR/non-PD Odpowiedź niecałkowita/nieprogresja (<i>non-complete response/non-progressive disease</i>)	NAPOLI-1	Nie podano definicji.
Odpowiedź CA 19-9 (<i>CA 19-9 response</i>)	NAPOLI-1	Spadek stężenia markera CA 19-9 o $\geq 50\%$ względem <i>baseline</i> przynajmniej raz w okresie leczenia
TTF Czas do niepowodzenia leczenia (<i>time to treatment failure</i>)	NAPOLI-1	Czas od randomizacji do zaprzestania leczenia z jakiegokolwiek przyczyny, w tym progresji choroby, toksyczności terapii i śmierci
Czas do zaprzestania leczenia (<i>time to treatment discontinuation</i>)	NAPOLI-1	Brak podanej definicji
Czas do pogorszenia jakości życia (<i>time to deterioration</i>)	PANCREOX	Czas do ≥ 10 -punktowego spadku w domenie ogólnego stanu zdrowia w kwestionariuszu EORTC-QLQ-C30
Jakość życia	NAPOLI-1	Oceniana na podstawie kwestionariusza EORTC-QLQ-C30 w 15 subskalach w trzech domenach. Poprawa jakości życia definiowana jako podniesienie wartości na danej subskali o $\geq 10\%$ względem wartości wyjściowej i utrzymane przez ≥ 6 tyg. Pogorszenie jakości życia definiowane jako spadek wartości na danej subskali o $\geq 10\%$ względem wartości wyjściowej. Stabilizacja jakości życia definiowana jako brak poprawy oraz brak pogorszenia.
	PANCREOX	Oceniana na podstawie kwestionariusza EORTC-QLQ-C30

RECIST – *Response Evaluation Criteria in Solid Tumors*

a) Opisywane w protokole jako czas do progresji (TTP, *time to progression*)

Aneks F. Badania wykluczone z analizy klinicznej

Tabela 90.
Badania wykluczone z analizy klinicznej

Lp.	Badanie	Obszar niezgodności	Przyczyna wykluczenia	Pełny tytuł	Publikacja
1.	Abendroth 2014	Interwencja	Brak szczegółowych informacji o kolejnych liniach leczenia po niepowodzeniu GEM	Prognostic factors in patients with pancreatic cancer receiving sequential chemotherapies (CTX) at the West German Cancer Center (WTZ), one of the 12 Oncology Centers of Excellence in Germany	Oncology Research and Treatment. 2014;37:123-124
2.	Abrams 1996	Interwencja	Terapia adjuwantowa 5FU + LV	Continuous infusion (CI) 5-FU and Leucovorin (LCV) combined with hepatic (H), nodal (N), and tumor bed (TB) irradiation (XRT) following pancreaticoduodenectomy (PDD) for head of pancreas (HOP) and other periampullary (PA) adenocarcinoma	International journal of radiation oncology, biology, physics. 1996;36:298
3.	Ardnor 2010	Interwencja	Terapia 5FU + LV podawana dootrzewnowo	Intraperitoneal 5-Fu and IV leucovorin vs. IV gemcitabine for treatment of nonresectable pancreatic cancer - A randomised phase III study	HPB. 2010;12:226
4.	Barzi 2018	Interwencja	Brak informacji o tym czy nal-IRI jest stosowane w skojarzeniu z 5FU/LV	Real world outcomes of metastatic pancreatic cancer (mPC) patients (pts) treated with liposomal irinotecan (nal-IRI) in the US.	Journal of Clinical Oncology. 2018; 36(15): Supplement 1
5.	Bitton 2018	Interwencja	Brak ocenianej interwencji	Prognostic factors in advanced pancreatic cancer patients receiving second-line chemotherapy: A single institution experience.	Translational Cancer Research. 2018;7(5):1190-1198
6.	Błaszak 2017	Interwencja	Brak szczegółowego opisu interwencji	Survival of patients with pancreatic cancer treated with varied modalities: A single-centre study	Molecular and Clinical Oncology. 2017;6:583-588
7.	Catalano 2020	Interwencja	Brak ocenianej interwencji	Folfox vs folfiri as second-line of therapy after progression to gemcitabine/nab-paclitaxel in patients with metastatic pancreatic cancer	Cancer Management and Research. 2020;12:10271-10278
8.	Christie 2014	Interwencja	Monoterapia 5FU	Locally advanced and metastatic pancreatic cancer: An assessment of the provision of chemotherapy at a tertiary referral hospital	Asia-Pacific Journal of Clinical Oncology. 2014;10:174
9.	Chung 2017	Interwencja	Terapia OXA + 5FU (zmodyfikowany FOLFOX bez LV)	Effect of Selumetin b and MK-2206 vs Oxaliplatin and Fluorouracil in Patients With Metastatic Pancreatic Cancer After Prior Therapy: SWOG S1115 Study Randomized Clinical Trial.	JAMA Oncol. 2017 Apr 1;3(4):516-522. doi: 10.1001/jamaoncol.2016.5383.
10.	Ge 2014	Interwencja	Terapia S1 vs S1 + LV	S-1 as monotherapy or in combination with leucovorin as second-line treatment in gemcitabine-refractory advanced pancreatic cancer: a randomized, open-label, multicenter, phase II study.	Oncologist. 2014; 19(11):1133-1134
11.	Gebbia 1994	Interwencja	Terapia 5FU + LV + etopozyd	ELF regimen in advanced gastrointestinal malignancies: An analysis of its clinical effectiveness and toxicity	International Journal of Oncology. 1994;4:411-415

Lp.	Badanie	Obszar niezgodności	Przyczyna wykluczenia	Pełny tytuł	Publikacja
12.	Giommoni 2015	Interwencja	Terapia Nab-FOLFIRI i Nab-FOLFOX	Nabpaclitaxel (nabp) in association with FOLFIRI (NabFOLFIRI) or FOLFOX (NabFOLFOX) for metastatic pancreatic cancer: A phase I/II trial by Italian Oncology Group for Clinical Research (GOIRC)-NabucCO Trial	Journal of Clinical Oncology. 2015;33:
13.	Hann 2017	Interwencja	Chemioterapia indukująca i podtrzymująca	Feasibility of alternating induction and maintenance chemotherapy in pancreatic cancer.	Scientific reports. 2017; 7:41549
14.	Hirshaut 2013	Interwencja	Terapia schematami GFLIP i GLIPOX	Gflip/ox in the treatment of advanced pancreatic cancer	Journal of Clinical Oncology. 2013;31:
15.	Katopodis 2004	Interwencja	Terapia PVI 5FU + mitomycyna	Sixty-day all-cause mortality rates in patients treated for gastrointestinal cancers, in randomised trials, at the Royal Marsden Hospital	European Journal of . 2004;40:2230-2236
16.	Kieler 2020	Interwencja	Brak ocenianej interwencji	Impact of new chemotherapy regimens on the treatment landscape and survival of locally advanced and metastatic pancreatic cancer patients.	Journal of Clinical Medicine. 2020;9:
17.	Kim 2012	Interwencja	Terapie m.in. 5FU + LV + mitomycyna; 5FU + LV + epirubicyna + cisplatyna	A Prognostic Model to Identify Patients with Advanced Pancreas Adenocarcinoma Who Could Benefit from Second-line Chemotherapy	Clinical Oncology. 2012;24:105-111
18.	Klapdor 2014	Interwencja	Polichemioterapia sekwencyjna	16 years' experience with an efficacy-orientated sequential polychemotherapy of exocrine pancreatic cancer	Anticancer Research. 2014; 34(10):5999
19.	Ko 2013	Interwencja	Terapia erlotynib + selumety nib	Dual MEK/EGFR inhibition for advanced, chemotherapy-refractory pancreatic cancer: A multicenter phase II trial of selumetinib (AZD6244; ARRY-142886) plus erlotinib	Journal of Clinical Oncology. 2013;31:
20.	Kornek 1995	Interwencja	Epirubicyna + dekswerapamil	Tissue polypeptide-specific antigen (TPS) in monitoring palliative treatment response of patients with gastrointestinal tumours	British Journal of . 1995;71:182-185
21.	Krishnamurthi 2014	Interwencja	Terapia pegylowanym IRI + 5FU + LV	A phase I study of etirinotecan pegol in combination with 5-fluorouracil and leucovorin in patients with advanced cancer	Journal of Clinical Oncology. 2014;32:
22.	Ky 2013	Interwencja	Terapia 5FU + LV + cisplatyna	Cisplatin-modified de Gramont in second-line therapy for pancreatic adenocarcinoma.	Pancreas. 2013 Oct;42(7):1138-42. doi: 10.1097/MPA.0b013e31829a80b7.
23.	Lee 2020	Interwencja	Brak ocenianej interwencji	Analysis of clinical predictive factors affecting the outcome of second-line chemotherapy for gemcitabine-refractory advanced pancreatic cancer.	Gut and Liver. 2020;14:135-143
24.	Matsuyama 2013	Interwencja	Terapia S1 + LV	JASPAC 03: A phase II study of S-1 plus leucovorin as first-line treatment for metastatic pancreatic cancer	United European Gastroenterology Journal. 2013;1:A164-A165
25.	McNulty 2018	Interwencja	Brak ocenianej interwencji	Use of gemcitabine and nab-paclitaxel as a third-line treatment following failure of first line gemcitabine for advanced pancreatic adenocarcinoma.	Annals of Oncology. 2018;19(supplement5):v40-v41
26.	Merz 2020	Interwencja	Brak ocenianej interwencji	Multicenter retrospective analysis of second-line therapy after gemcitabine plus nab-paclitaxel in advanced pancreatic cancer patients.	Cancers. 2020;12:
27.	Neoptolemos 2009	Interwencja	Terapia adjuwantowa 5FU + LV	Adjuvant 5-fluorouracil and folinic acid vs observation for pancreatic cancer: composite data from the ESPAC-1 and -3(v1) trials.	Br J Cancer. 2009 Jan 27;100(2):246-50. doi: 10.1038/sj.bjc.6604838. Epub 2009 Jan 6.

Lp.	Badanie	Obszar niezgodności	Przyczyna wykluczenia	Pełny tytuł	Publikacja
28.	Njei 2013	interwencja	Terapia schematami opartymi na GEM	Emerging concepts in combination chemotherapy for metastatic pancreatic cancer: A systematic review of randomized controlled trials	Journal of Clinical Oncology. 2013;31:
29.	Oman 2001	Interwencja	Terapia 5FU + LV podawana dootrzewnowo	Treatment of non-resectable pancreatic cancer with intraperitoneal 5-FU and leucovorin IV.	Eur J Surg Oncol. 2001 Aug;27(5):477-81.
30.	Permert 2001	Interwencja	Terapie m.in. 5FU + karmustyna; 5FU + lomustyna	A systematic overview of chemotherapy effects in pancreatic cancer	Acta Oncologica. 2001;40:361-370
31.	Pishvaian 2011	Interwencja	Terapia mFOLFOX + ABT-888	A phase I/II study of the PARP inh bitor, ABT-888 plus 5-fluorouracil and oxaliplatin (modified FOLFOX-6) in patients with metastatic pancreatic cancer	Journal of Clinical Oncology. 2011;29:
32.	Polyzos 2009	interwencja	Terapia oparta na OXA / brak wyników w podziale na poszczególne schematy	Clinical features of hypersensitivity reactions to oxaliplatin: A 10-year experience	Oncology. 2009;76:36-41
33.	Qazi 2007	Interwencja	Brak ocenianych schematów leczenia	Meta-analysis of advanced cancer survival data using lognormal parametric fitting: A statistical method to identify effective treatment protocols	Curr Pharm Des. 2007;13(15):1533-44.doi: 10.2174/138161207780765882
34.	Ramaswamy 2018	Interwencja	Brak ocenianej interwencji	Outcomes with second-line chemotherapy in advanced pancreatic cancers: A retrospective study from a tertiary cancer center in India.	Indian Journal of Cancer. 2018; 55(2):144-147
35.	Sasaki 2019	Interwencja	Brak ocenianej interwencji	Improvement of treatment outcomes for metastatic pancreatic cancer: A Real-world Data Analysis	In Vivo. 2019;33:271-276
36.	Scott 2013	Interwencja	Terapia schematami opartymi na 5FU	Is second line chemotherapy in pancreatic cancer one line too many?	Asia-Pacific Journal of Clinical Oncology. 2013;9:150
37.	Stieler 2010	Interwencja	Terapia OXA + 5FU + LV + lapatinib	CONKO-008: Oxaliplatin (O)/folinic acid (LV)/5-fluorouracil (5-FU) (24 h) in combination with lapatinib as a second-line therapy in pancreatic cancer after gemcitabine failure: A phase I/II trial	Journal of Clinical Oncology. 2010; 28(15_suppl):TPS225-TPS225
38.	Świeboda-Sadlej 2012	Interwencja	Terapia GEM	Thrombocytosis in patients with pancreatic cancer treated with gemcitabine - Does it have clinical significance? Description of 6 cases	Wspolczesna Onkologia. 2012;16:353-355
39.	Taieb 2020	Interwencja	Brak ocenianej interwencji	First-line and second-line treatment of patients with metastatic pancreatic adenocarcinoma in routine clinical practice across Europe: a retrospective, observational chart review study.	ESMO Open. 2020 Jan;5(1):e000587. doi: 10.1136/esmoopen-2019-000587
40.	Tsang 2018	Interwencja	Brak ocenianej interwencji	Outcomes and Characteristics of Patients Receiving Second-line Therapy for Advanced Pancreatic Cancer.	Journal of Clinical Oncology. 2018; 36(4): Supplement 1
41.	Ueno 2016	Interwencja	Terapia S1 vs S1 + LV	A randomized phase II study of S-1 plus oral leucovorin versus S-1 monotherapy in patients with gemcitabine-refractory advanced pancreatic cancer.	Annals of Oncology. 2016; 27(3):502-508

Lp.	Badanie	Obszar niezgodności	Przyczyna wykluczenia	Pełny tytuł	Publikacja
42.	Ueno 2020	Interwencja	nal-IRI dawkowany w niezarejestrowanym schemacie terapeutycznym	nal-IRI+5-FU/LV versus 5-FU/LV in post-gemcitabine metastatic pancreatic cancer: Randomized phase 2 trial in Japanese patients.	Cancer Med. 2020 Oct 25. doi: 10.1002/cam4.3558.
43.	Vaccaro 2013	Interwencja	Terapia nPTX	Activity of nab-paclitaxel (nab-P) monotherapy in heavily pretreated pancreatic cancer (aPDAC) patients (pts): A multicenter retrospective analysis	Journal of Clinical Oncology. 2013;31:
44.	Vaklavas 2011	Interwencja	Terapia m.in. kurkumina, bewacizumab	Phase 1 clinical trials in 83 patients with pancreatic cancer: The M. D. Anderson Cancer Center Experience	Cancer. 2011;117:77-85
45.	Wright 2016	Interwencja	Zabieg chirurgiczny	Primary Tumor Resection Following Favorable Response to Systemic Chemotherapy in Stage IV Pancreatic Adenocarcinoma with Synchronous Metastases: a Bi-institutional Analysis.	J Gastrointest Surg. 2016 Nov;20(11):1830-1835. Epub 2016 Sep 7.
46.	Zhang 2019	Interwencja	Brak ocenianej interwencji	Outcomes in Patients with Metastatic Pancreatic Adenocarcinoma with the Introduction of New Chemotherapeutic Drugs: 10-Year Experience of a Single NCI-designated Comprehensive Cancer Center.	American Journal of Clinical Oncology: Cancer Clinical Trials. 2019; 42(3): 243-246
47.	Buscail 2006	Język publikacji	Język francuski	Palliative chemotherapy of pancreatic cancer	Gastroenterologie Clinique et Biologique. 2006;30:106-109
48.	Calvo 2004	Język publikacji	Język hiszpański	Therapeutic alternatives in locally advanced unresectable pancreatic cancer	Oncologia. 2004;27:77-80
49.	Cassano 1994	Język publikacji	Język włoski	Fluorouracil and folinic acid in patients with advanced pancreatic adenocarcinoma: Phase II study	Acta Medica Romana. 1994;32:459-464
50.	Höffken 2002	Język publikacji	Język niemiecki	Sodium folinate in 5-fluorouracil therapy	Onkologe. 2002;8:624
51.	Luftner 1999	Język publikacji	Język niemiecki	Progress in cystostatic and supportive therapy of pancreas carcinoma	Onkologe. 1999;5:221-226
52.	Messori 2004	Język publikacji	Język włoski	Survival gain with new drugs	PharmacoEconomics - Italian Research Articles. 2004;6:95-104
53.	Zoungrana 2005	Język publikacji	Język francuski	A randomized trial of chemoradiotherapy and chemotherapy after resection of pancreatic cancer.	Hepato-gastro. 2005;12:79-80
54.	Pelzer 2011	Komparator	Badanie porównujące schemat OFF z BSC (brak możliwości wykorzystania badania w porównaniu pośrednim)	Best supportive care (BSC) versus oxaliplatin, folinic acid and 5-fluorouracil (OFF) plus BSC in patients for second-line advanced pancreatic cancer: a phase III-study from the German CONKO-study group.	Eur J Cancer. 2011 Jul;47(11):1676-81. doi: 10.1016/j.ejca.2011.04.011. Epub 2011 May 10.
55.	ACTRN12610001047088 2010	Metodyka	Brak możliwości porównania (mFOLFOX6 vs GEM)	A randomised phase II study evaluating potential predictive biomarkers in the treatment of locally advanced and metastatic pancreatic cancer	http://www.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12610001047088
56.	Andrew 2016	Metodyka	Protokół badania	Nanoliposomal irinotecan (nal-IRI)-containing regimens versus nab-paclitaxel plus gemcitabine as first-line therapy in patients with metastatic pancreatic adenocarcinoma (mPAC): a randomized, open-label phase 2 study	Annals of oncology. Conference: 18th world congress on gastrointestinal cancer, ESMO 2016. Spain. Conference start: 20160629. Conference end: 20160702. 2016;27:ii84

Lp.	Badanie	Obszar niezgodności	Przyczyna wykluczenia	Pełny tytuł	Publikacja
57.	Bang 2021	Metodyka	Badanie RWD dla nal-IRI+5FU/LV	Clinical outcomes of liposomal irinotecan plus fluorouracil/leucovorin for metastatic pancreatic adenocarcinoma in patients previously treated with conventional irinotecan-containing chemotherapy.	Ther Adv Med Oncol. 2021 Mar 19;13:17588359211003053. doi: 10.1177/17588359211003053. eCollection 2021.
58.	Berk 2012	Metodyka	Badanie dotyczące schematu FOLFOX4 w warunkach rzeczywistej praktyki	XELOX vs. FOLFOX4 as second line chemotherapy in advanced pancreatic cancer.	Hepatogastroenterology. 2012 Nov-Dec;59(120):2635-9.
59.	Chiorean 2016	Metodyka	Badanie nierandomizowane dotyczące schematu FOLFOX	Second-line therapy after nab-paclitaxel plus gemcitabine or after gemcitabine for patients with metastatic pancreatic cancer	British Journal of Cancer. 2016;115:188-194
60.	Chung 2013	Metodyka	Badanie nierandomizowane dotyczące schematu FOLFOX	Folfox4 as a rescue chemotherapy for gemcitabine-refractory pancreatic cancer.	Hepatogastroenterology. 2013 Mar-Apr;60(122):363-7.
61.	Gebbia 2007	Metodyka	Badanie dotyczące schematu FOLFOX4 w warunkach rzeczywistej praktyki	Second-line chemotherapy in advanced pancreatic carcinoma: a multicenter survey of the Gruppo Oncologico Italia Meridionale on the activity and safety of the FOLFOX4 regimen in clinical practice.	Ann Oncol. 2007 Jun;18 Suppl 6:vi124-7.
62.	Glassman 2018	Metodyka	Badanie RWD dla nal-IRI+5FU/LV	Nanoliposomal irinotecan with fluorouracil for the treatment of advanced pancreatic cancer, a single institution experience.	BMC Cancer, 2018; 18:693
63.	Marten 2009	Metodyka	Protokół badania	An open label randomized multicentre phase IIIb trial comparing parenteral substitution versus best supportive nutritional care in subjects with pancreatic adenocarcinoma receiving 5-FU plus oxaliplatin as 2nd or higher line chemotherapy regarding clinical benefit - PANUSCO.	BMC Cancer. 2009; 9: Article Number 412
64.	Novarino 2009	Metodyka	Badanie nierandomizowane dotyczące schematu FOLFOX	Oxaliplatin, 5-fluorouracil, and leucovorin as second-line treatment for advanced pancreatic cancer.	Am J Clin Oncol. 2009 Feb;32(1):44-8. doi: 10.1097/COC.0b013e31817be5a9.
65.	Pelzer 2009	Metodyka	Badanie nierandomizowane dotyczące schematu FOLFOX	Second-line therapy in refractory pancreatic cancer. results of a phase II study.	Onkologie. 2009 Mar;32(3):99-102. doi: 10.1159/000197769. Epub 2009 Feb 18.
66.	Tsavaris 2005	Metodyka	Badanie nierandomizowane dotyczące schematu FOLFOX	Second-line treatment with oxaliplatin, leucovorin and 5-fluorouracil in gemcitabine-pretreated advanced pancreatic cancer: A phase II study.	Invest New Drugs. 2005 Aug;23(4):369-75.
67.	Zaanan 2014	Metodyka	Badanie nierandomizowane dotyczące schematu FOLFOX	FOLFOX as second-line chemotherapy in patients with pretreated metastatic pancreatic cancer from the FIRGEM study.	BMC Cancer. 2014 Jun 14;14:441. doi: 10.1186/1471-2407-14-441.
68.	Andre 1996	Populacja	Pacjenci wcześniej nieleczeni	Phase II trial of 5-fluorouracil (5FU), folinic acid (LV) and cisplatin (CDDP) in the treatment of advanced pancreatic adenocarcinoma	Annals of Oncology. 1996; 7:173-178
69.	Azmy 2013	Populacja	Populacja mieszana pod względem stadium zaawansowania raka trzustki (brak analizy w warstwach)	Oxaliplatin and Bolus-Modulated 5-Fluorouracil as a Second-Line Treatment for Advanced Pancreatic Cancer: Can Bolus Regimens Replace FOLFOX When Considered for Second Line?	ISRN Oncol. 2013;2013:358538. doi: 10.1155/2013/358538. Epub 2013 Feb 24.
70.	Azzariti 2016	Populacja	Brak informacji o wcześniejszym leczeniu GEM	Potential predictive role of chemotherapy-induced changes of soluble CD40 ligand in untreated advanced pancreatic ductal adenocarcinoma.	Onco Targets Ther. 2016 Jul 28;9:4681-6. doi: 10.2147/OTT.S106496. eCollection 2016.

Lp.	Badanie	Obszar niezgodności	Przyczyna wykluczenia	Pełny tytuł	Publikacja
71.	Berger 2017	Populacja	Brak informacji o wcześniejszym leczeniu GEM, brak wyników w warstwach dla uogólnionego raka trzustki	High prevalence of incidental and symptomatic venous thromboembolic events in patients with advanced pancreatic cancer under palliative chemotherapy: A retrospective cohort study.	Pancreatology. 2017 Apr 22. pii: S1424-3903(17)30078-9. doi: 10.1016/j.pan.2017.04.012.
72.	Bilir 2014	Populacja	5 pacjentów z rakiem trzustki	Effects of folinic acid and fluorouracil chemotherapy on right ventricle func-tions as assessed with tricuspid annular plane systolic excursion.	Hippokratia. 2014 Oct-Dec; 18(4): 346–349.
73.	Bruckner 1988	Populacja	Brak informacji o wcześniejszym leczeniu GEM	Mount Sinai clinical experience with leucovorin and 5-fluorouracil.	Adv Exp Med Biol. 1988;244:157-66.
74.	Bruckner 1988	Populacja	Populacja mieszana (pacjenci z rakiem trzustki i rakiem o nieznanym miejscu pierwotnym, brak informacji o stadium zaawansowania raka trzustki)	Leucovorin and 5-fluorouracil as a treatment for disseminated cancer of the pancreas and unknown primary tumors.	Cancer Res. 1988 Oct 1;48(19):5570-2.
75.	Brunetti 2015	Populacja	Brak informacji o wcześniejszym leczeniu GEM	Possible predictive role of the soluble CD40 ligand (SCD40l) in metastatic pancreatic ductal adenocarcinoma (PDAC) patients (PTS) treated with first line folfirinox or gemcitabine/ nab-paclitaxel combination.	Annals of Oncology. Conference: 17th National Congress of Medical Oncology Rome Italy. Conference Start: 20151023 Conference End: 20151025. Conference Publication: (var.pagings). 2015;26:
76.	Burch 1995	Populacja	Brak informacji o wcześniejszym leczeniu GEM	A phase III evaluation of octreotide (Sandostatin) (O) versus chemotherapy with 5-FU (F) or 5-FU/leucovorin (L) in advanced exocrine pancreatic cancer (PC). A NCCTG study (Meeting abstract)	Proc-annu-meet-am-soc-clin-oncol. 1995;14:A488
77.	Burch 2000	Populacja	Brak informacji o wcześniejszym leczeniu GEM	Phase III evaluation of octreotide versus chemotherapy with 5-fluorouracil or 5-fluorouracil plus leucovorin in advanced exocrine pancreatic cancer: a North Central Cancer Treatment Group study.	Clin Cancer Res. 2000 Sep;6(9):3486-92.
78.	Byström 2010	Populacja	Brak informacji o wcześniejszym leczeniu GEM, brak wyników dla poszczególnych typów nowotworów	An explorative study on the clinical utility of baseline and serial serum tumour marker measurements in advanced upper gastrointestinal cancer	Oncology Reports. 2010;24:1645-1652
79.	Caparello 2016	Populacja	Brak informacji o wcześniejszym leczeniu GEM	Second-line therapy for advanced pancreatic cancer: evaluation of prognostic factors and review of current literature.	Future Oncol. 2016 Apr;12(7):901-8. doi: 10.2217/fo.16.16. Epub 2016 Feb 17.
80.	Chua 2012	Populacja	Brak informacji o wcześniejszym leczeniu GEM	PAN1: A randomized phase II study evaluating potential predictive biomarkers in the treatment of metastatic pancreatic cancer.	Journal of clinical oncology. 2012;30:
81.	Chue 2009	Populacja	1 pacjent z rakiem trzustki	Five-year survival of metastatic pancreatic carcinoma: A study of courage and hope	Gastrointestinal Research. 2009;3:208-211
82.	Colloca 2014	Populacja	Brak informacji o wcześniejszym leczeniu GEM	CA 19-9 related tumor growth rate after first line chemotherapy of advanced pancreatic cancer	Annals of Oncology. 2014;25:ii48

Lp.	Badanie	Obszar niezgodności	Przyczyna wykluczenia	Pełny tytuł	Publikacja
83.	Crippa 2016	Populacja	Pacjenci z resekcyjnym, granicznie resekcyjnym i lokalnie zaawansowanym rakiem trzustki	Is there a role for surgical resection in patients with pancreatic cancer with liver metastases responding to chemotherapy?	European Journal of Surgical Oncology. 2016;42(10):1553-1539
84.	Crown 1991	Populacja	Populacja mieszana pod względem wcześniejszego leczenia (brak analizy w warstwach)	Lack of efficacy of high-dose leucovorin and fluorouracil in patients with advanced pancreatic adenocarcinoma.	J Clin Oncol. 1991 Sep;9(9):1682-6.
85.	Dean 2016	Populacja	Pacjenci wcześniej nieleczeni	A randomized, open-label phase II study of nanoliposomal irinotecan (nal-IRI)-containing regimens versus nab-paclitaxel plus gemcitabine in patients with previously untreated metastatic pancreatic adenocarcinoma (mPAC)	Journal of Clinical Oncology. 2016;34:
86.	Di Costanzo 1996	Populacja	Pacjenci wcześniej nieleczeni	High-dose folinic acid and fluorouracil with or without ifosfamide is an inactive combination in advanced pancreatic cancer. A randomized phase II study of the Italian Oncology Group for Clinical Research (G.O.I.R.C.).	Am J Clin Oncol. 1996 Jun;19(3):307-10.
87.	El-Hadaad 2013	Populacja	Populacja mieszana pod względem stadium zaawansowania raka trzustki (brak analizy w warstwach)	Oxaliplatin plus 5-fluorouracil and folinic acid (OFF) in gemcitabine-pretreated advanced pancreatic cancer: a phase II study.	J Gastrointest Cancer. 2013 Sep;44(3):313-7. doi: 10.1007/s12029-013-9495-5.
88.	Figer 2000	Populacja	Brak informacji o wcześniejszym leczeniu GEM	A comparison of two dose regimens in pancreatic cancer.	J Chemother. 2000 Oct;12(5):442-5.
89.	Ghosn 2007	Populacja	Pacjenci wcześniej nieleczeni	FOLFOX-6 combination as the first-line treatment of locally advanced and/or metastatic pancreatic cancer.	Am J Clin Oncol. 2007 Feb;30(1):15-20.
90.	Ginocchi 2010	Populacja	5 pacjentów leczonych FOLFOX, 1 pacjent leczony FOLFIRI	Second-line combination chemotherapy in Metastatic Pancreatic Cancer (MPC) Patients after failure of a first-line chemotherapeutic doublet	Pancreatology. 2010;10:374
91.	Giordano 2016	Populacja	Populacja mieszana pod względem stadium zaawansowania raka trzustki (brak analizy w warstwach)	Impact of second-line treatment (2L T) in advanced pancreatic cancer (APDAC) patients (pts) receiving first line Nab- Paclitaxel (nab-P) + Gemcitabine (G): An Italian multicentre real life experience	Journal of Clinical Oncology. 2016;34:
92.	Glimelius 1996	Populacja	Pacjenci wcześniej nieleczeni	Chemotherapy improves survival and quality of life in advanced pancreatic and biliary cancer.	Ann Oncol. 1996 Aug;7(6):593-600.
93.	Grinblatt 1992	Populacja	1 pacjent z rakiem trzustki	Response of pancreatic carcinoma to 5-fluorouracil and leucovorin.	Am J Med. 1992 Jan;92(1):107-9.
94.	Hegewisch-Becker 2015	Populacja	Populacja mieszana pod względem stadium zaawansowania raka trzustki (brak analizy w warstwach)	Progression-free and overall survival of patients with advanced or metastatic pancreatic cancer in German outpatient centers-first outcome data from the clinical TPK Registry	Oncology Research and Treatment. 2015;38:5

Lp.	Badanie	Obszar niezgodności	Przyczyna wykluczenia	Pełny tytuł	Publikacja
95.	Hoffman 1998	Populacja	Pacjenci z rakiem trzustki i dróg żółciowych	Evaluation of clinical benefit of chemotherapy in patients with upper gastrointestinal cancer	Acta Oncologica. 1998;37:651-659
96.	Imaoka 2016	Populacja	Pacjenci wcześniej nieleczeni	Prognostic impact of carcinoembryonic antigen (CEA) on patients with metastatic pancreatic cancer: A retrospective cohort study	Pancreatology. 2016;16:859-864
97.	Javed 2016	Populacja	Brak informacji o wcześniejszym leczeniu GEM	A Pan-European study to evaluate the impact of intensified chemotherapy in metastatic pancreatic ductal adenocarcinoma (PDAC) in clinical routine	Pancreatology. 2016;16:S53
98.	Johnson 1991	Populacja	Brak informacji o stadium zaawansowania raka trzustki	A less toxic regimen of 5-fluorouracil and high-dose folinic acid for advanced gastrointestinal adenocarcinomas.	Br J Cancer. 1991 Sep;64(3):603-5.
99.	Kasper 2014	Populacja	Pacjenci z rakiem trzustki i dróg żółciowych	Outcome of patients (PTS) with advanced pancreaticobiliary cancers treated with sequential chemotherapies at the West German Cancer Center (WTZ)	Oncology Research and Treatment. 2014;37:51
100.	Kim 2015	Populacja	Pacjenci wcześniej nieleczeni	Initial Metastatic Site as a Prognostic Factor in Patients With Stage IV Pancreatic Ductal Adenocarcinoma.	Medicine (Baltimore). 2015 Jun;94(25):e1012. doi: 10.1097/MD.0000000000001012.
101.	Klein 2000	Populacja	Brak informacji o wcześniejszym leczeniu GEM	Comparison of 5-FU and leucovorin to gemcitabine in the treatment of pancreatic cancer.	Oncol Rep. 2000 Jul-Aug;7(4):875-7.
102.	Koh 2016	Populacja	Pacjenci z nieresekcyjnym rakiem trzustki bez przerzutów	Outcome analysis of chemoradiation in unresectable pancreatic cancer focusing on treatment sequencing strategy	Anticancer Research. 2016;36:5455-5461
103.	Krug S 2016	Populacja	Brak informacji o wcześniejszym leczeniu GEM	Intensified chemotherapy for metastatic pancreatic cancer: interim analysis of a large retrospective pan-European database and real life evaluation	Annals of oncology. Conference: 41st european society for medical oncology congress, ESMO 2016. Denmark. Conference start: 20161007. Conference end: 20161011. 2016;27:
104.	Louvet 1993	Populacja	Pacjenci wcześniej nieleczeni	High-dose folinic acid, 5-fluorouracil bolus and infusion in advanced pancreatic adenocarcinoma: A pilot study	European Journal of Part A: General Topics. 1993;29:1217
105.	Maier-Stocker 2014	Populacja	Populacja mieszana pod względem stadium zaawansowania raka trzustki (brak analizy w warstwach)	Analysis of second-line chemotherapies for ductal pancreatic adenocarcinoma in a German single-center cohort.	Scand J Gastroenterol. 2014 Dec;49(12):1480-5. doi: 10.3109/00365521.2014.978816. Epub 2014 Nov 12.
106.	Maindrault 2005	Populacja	4 pacjentów z rakiem trzustki	Allergic-type reactions to oxaliplatin: Retrospective analysis of 42 patients	European Journal of . 2005;41:2262-2267
107.	Merkel 2006	Populacja	1 pacjent z rakiem trzustki	Pharmacokinetics of oxaliplatin and non-hematological toxicity in metastatic gastrointestinal cancer patients treated with chronomodulated oxaliplatin, 5-FU and sodium folinate in a pilot investigation	International Journal of Clinical Pharmacology and Therapeutics. 2006;44:128-134
108.	Moore 1992	Populacja	1 pacjent z rakiem trzustki	Phase I study of 5-fluorouracil with folinic acid combined with recombinant human granulocyte-macrophage colony-stimulating factor.	Am J Clin Oncol. 1992 Dec;15(6):464-6.
109.	Muriel Lopez 2015	Populacja	Brak informacji o wcześniejszym leczeniu GEM	Polychemotherapy on patients with pancreatic carcinoma: Experience of four hospitals in Spain	European Journal of . 2015;51:S433

Lp.	Badanie	Obszar niezgodności	Przyczyna wykluczenia	Pełny tytuł	Publikacja
110.	Nicolini 2011	Populacja	3 pacjentów z rakiem trzustki	Additional 5FU-LV significantly increases survival in gastrointestinal cancer	Front Biosci (Elite Ed). 2011 Jun 1;3:1475-82. doi: 10.2741/e348.
111.	Philip 2009	Populacja	1 pacjent z rakiem trzustki	First- and second-line treatment of metastatic pancreatic adenocarcinoma: The conundrum continues	Gastrointestinal Research. 2009;3:37-39
112.	Rubin 1996	Populacja	Pacjenci wcześniej nieleczeni	Phase II trials of 5-fluorouracil and leucovorin in patients with metastatic gastric or pancreatic carcinoma.	Cancer. 1996 Nov 1;78(9):1888-91.
113.	Schmidt 2016	Populacja	Brak informacji o wcześniejszym leczeniu GEM	Outcomes in metastatic pancreatic adenocarcinoma (MPAC) patients treated with FOLFIRINOX (FFX)/FOLFOX(FX) and gemcitabine + nab-paclitaxel (NabG)	Journal of Clinical Oncology. 2016;34:
114.	Simon 2012	Populacja	1 pacjent z rakiem komórek zraz kowych	FOLFOX regimen in pancreatic acinar cell carcinoma: case report and review of the literature.	Acta Oncol. 2012 Mar;51(3):403-5. doi: 10.3109/0284186X.2011.617388. Epub 2011 Oct 3.
115.	Sirohi 2015	Populacja	Brak informacji o wcześniejszym leczeniu GEM	Treatment of patients with metastatic pancreatic cancer: Experience from a tertiary Indian cancer center	Indian Journal of . 2015;52:449-452
116.	Smyth 2015	Populacja	Brak informacji o wcześniejszym leczeniu GEM	Metastatic Pancreatic Adenocarcinoma Treatment Patterns, Health Care Resource Use, and Outcomes in France and the United Kingdom Between 2009 and 2012: A Retrospective Study.	Clin Ther. 2015 Jun 1;37(6):1301-16. doi: 10.1016/j.clinthera.2015.03.016. Epub 2015 Apr 20.
117.	Souglakos 2005	Populacja	4 pacjentów z rakiem trzustki	A dose escalating study of oxaliplatin and high dose weekly leucovorin and 5-fluorouracil in patients with advanced solid tumors	Investigation. 2005;23:505-510
118.	Sugimoto 2015	Populacja	Brak informacji o wcześniejszym leczeniu GEM	Survival analysis for locally extending pancreatic cancer patients	Pancreas. 2014;43:1411
119.	Sumrall 2013	Populacja	Brak informacji o wcześniejszym leczeniu GEM	A single-center experience of modified FOLFOX-6 in locally advanced and metastatic pancreatic adenocarcinomas	Journal of Clinical Oncology. 2013;31:
120.	Topuz 1993	Populacja	1 pacjent z rakiem trzustki	Local and systemic complications associated with intraperitoneal chemotherapy	Regional Treatment. 1993;6:218-222
121.	Vecchiarelli 2013	Populacja	Pacjenci wcześniej nieleczeni	Comparing recist and Choi's criteria to evaluate radiological response to chemotherapy in patients with advanced pancreatic cancer	Journal of Clinical Oncology. 2013;31:
122.	Wang 2016	Populacja	Pacjenci wcześniej nieleczeni	Impact of age, bilirubin, and disease burden in unresectable pancreatic cancer patients receiving first-line chemotherapy: a population-based analysis	Annals of oncology. Conference: 41st european society for medical oncology congress, ESMO 2016. Denmark. Conference start: 20161007. Conference end: 20161011. 2016;27:
123.	Weinerman 1994	Populacja	Pacjenci wcześniej nieleczeni	A phase II survival comparison of patients with adenocarcinoma of the pancreas treated with 5-fluorouracil and calcium leucovorin versus a matched tumor registry control population.	Am J Clin Oncol. 1994 Dec;17(6):467-9.

Lp.	Badanie	Obszar niezgodności	Przyczyna wykluczenia	Pełny tytuł	Publikacja
124.	Weycker 2014	Populacja	Pacjenci wcześniej nieleczeni	Risk of febrile neutropenia in patients receiving emerging chemotherapy regimens.	Support Care Cancer. 2014 Dec;22(12):3275-85. doi: 10.1007/s00520-014-2362-5. Epub 2014 Aug 1.
125.	Yamaguchi 2014	Populacja	Pacjenci z endokrynnym rakiem trzustki	Multicenter retrospective analysis of systemic chemotherapy for advanced neuroendocrine carcinoma of the digestive system.	Cancer Sci. 2014 Sep;105(9):1176-81. doi: 10.1111/cas.12473. Epub 2014 Sep 6.
126.	Yang 2015	Populacja	Populacja mieszana pod względem rodzaju i stadium zaawansowania raka trzustki (brak analizy w warstwach)	Relationship between UGT1A1*6/*28 polymorphisms and severe toxicities in Chinese patients with pancreatic or biliary tract cancer treated with irinotecan-containing regimens.	Drug Des Devel Ther. 2015 Jul 17;9:3677-83. doi: 10.2147/DDDT.S86750. eCollection 2015.
127.	Yoo 2009	Populacja	Populacja mieszana pod względem stadium zaawansowania raka trzustki (brak analizy w warstwach)	A randomised phase II study of modified FOLFIRI.3 vs modified FOLFOX as second-line therapy in patients with gemcitabine-refractory advanced pancreatic cancer.	Br J Cancer. 2009 Nov 17;101(10):1658-63. doi: 10.1038/sj.bjc.6605374. Epub 2009 Oct 13.
128.	Yoo 2017	Populacja	Pacjenci z rakiem komórek zraz kowych	Efficacy of Chemotherapy in Patients with Unresectable or Metastatic Pancreatic Acinar Cell Carcinoma: Potentially Improved Efficacy with Oxaliplatin-Containing Regimen.	Cancer Res Treat. 2017 Jul;49(3):759-765. doi: 10.4143/crt.2016.371. Epub 2016 Nov 9.
129.	Abrams 2017	Punkty końcowe	Brak wyników dla poszczególnych schematów w 2. linii leczenia	Patterns of Chemotherapy Use in a U.S.-Based Cohort of Patients with Metastatic Pancreatic Cancer.	Oncologist. 2017; 22(8):925-933
130.	Altwegg 2012	Punkty końcowe	Brak wyników dla poszczególnych schematów	Second-line therapy for gemcitabine-pretreated advanced or metastatic pancreatic cancer	World Journal of Gastroenterology. 2012;18:1357-1364
131.	Bachet 2009	Punkty końcowe	Brak wyników dla poszczególnych schematów	Second- and third-line chemotherapy in patients with metastatic pancreatic adenocarcinoma: Feasibility and potential benefits in a retrospective series of 117 patients	Gastroenterologie Clinique et Biologique. 2009;33(10-11):1036-1044
132.	Barros 2012	Punkty końcowe	Brak szczegółowych wyników dla poszczególnych schematów	Beneficial trends of second line chemotherapy in advanced pancreatic cancer	Annals of Oncology. 2012;23:iv65
133.	Chen I 2016	Punkty końcowe	Analiza czynników prognostycznych	Serum interleukin-6 as a prognostic biomarker for survival in patients with unresectable pancreatic cancer	Annals of oncology. Conference: 41st european society for medical oncology congress, ESMO 2016. Denmark. Conference start: 20161007. Conference end: 20161011. 2016;27:
134.	Chung 2016	Punkty końcowe	Brak wyników dla 2. linii leczenia	Early decrement of serum carbohydrate antigen 19-9 predicts favorable outcome in advanced pancreatic cancer.	J Gastroenterol Hepatol. 2016 Feb;31(2):506-12. doi: 10.1111/jgh.13075.
135.	Ciccolini 2012	Punkty końcowe	Ocena polimorfizmu genetycznego DPD	Beating the odds: Efficacy and toxicity in cancer patients with DPD-driven pharmacogenetic adaptive dosing of 5-FU	Fundamental and Clinical Pharmacology. 2012;26:80
136.	EUCTR2011-004687-30-HU 2011	Punkty końcowe	Brak ocenianych punktów końcowych	NAPOLI 1: A Randomized, Open Label Phase 3 Study of MM-398, with or without 5-Fluorouracil and Leucovorin, versus 5-Fluorouracil and Leucovorin, in Patients with Metastatic Pancreatic Cancer Who have Failed Prior Gemcitabine-based Therapy - NAPOLI 1	EUCTR [www.clinicaltrialsregister.eu]. 2011;:

Lp.	Badanie	Obszar niezgodności	Przyczyna wykluczenia	Pełny tytuł	Publikacja
137.	Fleming 2015	Punkty końcowe	Brak ocenianych punktów końcowych	Circadian variation in plasma 5-fluorouracil concentrations during a 24 hour constant-rate infusion.	BMC Cancer. 2015 Feb 18;15:69. doi: 10.1186/s12885-015-1075-6.
138.	Gilabert 2015	Punkty końcowe	Brak wyników dla poszczególnych schematów	Optimal therapeutic sequences in the treatment of metastatic pancreatic cancer-a retrospective analysis from two Canadian and French tertiary cancer centres	European Journal of Cancer. 2015;51:S455
139.	Gilabert 2015	Punkty końcowe	Brak wyników dla poszczególnych schematów	Pancreatic adenocarcinoma in adolescent and young adults (1844): Characteristics and clinical outcomes from Canada and France	Journal of Clinical Oncology. 2015;33:
140.	Goes 2015	Punkty końcowe	Ocena częstości stosowania poszczególnych schematów leczenia raka trzustki w Brazylii	Patterns of care for metastatic pancreatic cancer: Real world data from the Brazilian private health system (PHS)	Value in Health. 2015;18:A825
141.	Hann 2016	Punkty końcowe	Brak wyników dla 2. linii leczenia	Improvement in advanced pancreatic cancer survival with novel chemotherapeutic strategies - experience of a community based hospital.	Z Gastroenterol. 2016 Oct;54(10):1138-1142. Epub 2016 Oct 10.
142.	Helvaci 2014	Punkty końcowe	Ocena czynników prognostycznych	Performance status remained the most important prognostic factor in pancreas cancer patients, single center experience	Annals of Oncology. 2014;25:ii47
143.	Herrmann 2007	Punkty końcowe	Brak wyników dla poszczególnych schematów	Short time to progression under first-line chemotherapy is a negative prognostic factor for time to progression and residual survival under second-line chemotherapy in advanced pancreatic cancer	Oncology. 2007;73:335-339
144.	Jayavalsan 2016	Punkty końcowe	Brak wyników dla poszczególnych schematów	Can response to treatment predict outcome in patients with metastatic pancreatic adenocarcinoma (MPAC)?	Journal of Clinical Oncology. 2016;34:
145.	Klapdor 2000	Punkty końcowe	Brak wyników dla poszczególnych schematów w 2. linii leczenia	Improvement of survival by efficacy orientated sequential polychemotherapy of exocrine pancreatic cancer	Anticancer Research. 2000;20:5201-5208
146.	Klapdor 2003	Punkty końcowe	Brak wyników dla poszczególnych schematów w 2. linii leczenia	Sequential polychemotherapy in exocrine pancreatic cancer	Anticancer Research. 2003;23:841-844
147.	Klapdor 2005	Punkty końcowe	Brak wyników dla poszczególnych schematów	Further evidence for prolongation of survival of pancreatic cancer patients by efficacy orientated sequential polychemotherapy (EOSPC) based on serial tumor marker determinations (CA 19-9/CEA)	Anticancer Research. 2005;25:1687-1691
148.	Klapdor 2007	Punkty końcowe	Brak wyników dla poszczególnych schematów	Reflections on treatment strategies for palliative chemotherapy of pancreatic cancer	Anticancer Research. 2007;27:1789-1794
149.	Li 2015	Punkty końcowe	Brak wyników dla poszczególnych schematów	Treatment, Outcomes, and Clinical Trial Participation in Elderly Patients with Metastatic Pancreas Adenocarcinoma	Clinical Colorectal Cancer. 2015;14:269-276
150.	Ma 2015	Punkty końcowe	Ocena farmakokinetyki nal-IRI	Nanoliposomal irinotecan (MM-398, nal-IRI) population pharmacokinetics (PK) and its association with efficacy and safety in patients with solid tumors based on the phase 3 study NAPOLI-1 and five phase 1 and 2 studies	European Journal of Cancer. 2015;51:S458

Lp.	Badanie	Obszar niezgodności	Przyczyna wykluczenia	Pełny tytuł	Publikacja
151.	Marconcini 2015	Punkty końcowe	Brak szczegółowych wyników dla poszczególnych schematów	Retrospective comparison of chemotherapy treatment with capecitabine alone or fluoropyrimidine plus oxaliplatin in advanced and pretreated NET	Neuroendocrinology. 2015;102:121
152.	Ramanathan 2012	Punkty końcowe	Brak ocenianych punktów końcowych	Phase II study of therapy selected by molecular profiling in patients with previously treated metastatic pancreatic cancer. A study of the stand up to cancer (SU2C) consortium	Cancer Research. 2012;72:
153.	Silva 2012	Punkty końcowe	Brak analizy w warstwach	Beneficial trends of second-line chemotherapy in advanced pancreatic cancer	Journal of Clinical Oncology. 2012;30:
154.	Sinn 2016	Punkty końcowe	Brak wyników dla poszczególnych schematów	Second-line treatment in pancreatic cancer patients who profits?-Results from the CONKO study group	Pancreas. 2016;45:601-605
155.	Tas 2013	Punkty końcowe	Ocena czynników prognostycznych	Performance status of patients is the major prognostic factor at all stages of pancreatic cancer	International Journal of Clinical Oncology. 2013;18:839-846
156.	Turna 2008	Punkty końcowe	Brak analizy w warstwach	Characteristics of thromboembolic complications in cancer patients	Annals of Oncology. 2008;19:viii256-viii257
157.	Weide 2016	Punkty końcowe	Brak analizy w warstwach	Treatment and survival of patients with advanced pancreatic cancer in community-based oncology group practices 2012-2015	Oncology Research and Treatment. 2016;39:261
158.	Abrams 2014	Typ publikacji	Publikacja dodatkowa do badania wykluczonego Abrams 2017	Patterns of chemotherapy (CT) use in a population-based US-wide cohort of patients (pts) with metastatic pancreatic cancer (MPC)	Journal of Clinical Oncology. 2014;32:
159.	Ahmad 2017	Typ publikacji	Praca poglądowa	Epigenetic basis of cancer health disparities: Looking beyond genetic differences	Biochimica et Biophysica Acta - Reviews on . 2017;1868:16-28
160.	Alliot 2004	Typ publikacji	Praca poglądowa	Randomized phase II study evaluating oxaliplatin alone, oxaliplatin combined with infusional 5-fluorouracil and infusional 5-fluorouracil alone in advanced pancreatic carcinoma patients (multiple letters)	Annals of Oncology. 2004;15:1576-1578
161.	Ardnor 2010	Typ publikacji	Publikacja dodatkowa do badania wykluczonego Ardnor 2010	Intraperitoneal 5-FU and iv leucovorin vs. iv gemcitabine for treatment of non-resectable pancreas cancer - A randomised phase III study	European Journal of Surgical Oncology. 2010;36:900
162.	Bensi 2020	Typ publikacji	Abstrakt do badania RWD (brak nal-IRI)	P-152 The impact of 2nd-line treatment after 1st-line gemcitabine plus nab-paclitaxel in advanced pancreatic cancer patients.	Annals of oncology. 2020;31:S139
163.	Boeck 2008	Typ publikacji	List do wydawcy	Second-line therapy in gemcitabine-pretreated patients with advanced pancreatic cancer	Journal of Clinical Oncology. 2008;26:1178-1179
164.	Burda 2016	Typ publikacji	Podsumowanie leczenia raka trzustki w Polsce - zalecenia wytycznych vs dostępne opcje refundowane	Recommended vs reimbursed vs actually used chemotherapeutics in pancreatic adenocarcinoma in Poland	Value in Health. 2016;19:A758

Lp.	Badanie	Obszar niezgodności	Przyczyna wykluczenia	Pełny tytuł	Publikacja
165.	Chan 2013	Typ publikacji	Publikacja dodatkowa do badania wykluczonego Chan 2014	A Bayesian network meta-analysis of systemic regimens for advanced pancreatic cancer	Journal of Clinical Oncology. 2013;31:
166.	Chan 2014	Typ publikacji	Przegląd systematyczny (populacja mieszana pod względem stadium raka trzustki - brak analizy w warstwach)	A Bayesian meta-analysis of multiple treatment comparisons of systemic regimens for advanced pancreatic cancer.	PLoS One. 2014 Oct 6;9(10):e108749. doi: 10.1371/journal.pone.0108749. eCollection 2014.
167.	Cheema 2016	Typ publikacji	Praca pogładowa	Management of Metastatic Pancreatic Adenocarcinoma.	Surgical Clinics of North America. 2016; 96(6): 1391-1414
168.	Chin 2018	Typ publikacji	Przegląd systematyczny (pacjenci wcześniej nieleczeni)	Chemotherapy and radiotherapy for advanced pancreatic cancer (Review).	Cochrane Database Syst Rev. 2018 Mar 20;3:CD011044
169.	Chua 2014	Typ publikacji	Publikacja dodatkowa do badania wykluczonego Chua 2012	Human equilibrative nucleoside transporter 1 (hENT1) in gemcitabine and FOLFOX (oxaliplatin, 5-fluorouracil, and leucovorin)-treated patients with metastatic pancreatic cancer: The randomized phase II PAN1 study.	Journal of clinical oncology. 2014;32:
170.	Chung 2013	Typ publikacji	Publikacja dodatkowa do badania wykluczonego SWOG S1115	SWOG S1115: Randomized phase II clinical trial of selumetinib (AZD6244; ARRY 142886) hydrogen sulfate (NSC-748727) and MK-2206 (NSC-749607) versus mFOLFOX in patients with metastatic pancreatic cancer after prior chemotherapy	Journal of Clinical Oncology. 2013; 31(15 SUPPL. 1)
171.	Chung 2015	Typ publikacji	Publikacja dodatkowa do badania wykluczonego SWOG S1115	SWOG S1115: Randomized phase II trial of selumetinib (AZD6244; ARRY 142886) hydrogen sulfate (NSC-748727) and MK-2206 (NSC-749607) vs. mFOLFOX in pretreated patients (Pts) with metastatic pancreatic cancer.	Journal of clinical oncology. 2015;33:
172.	Cockrum 2020	Typ publikacji	Abstrakt do badania RWD	PCN167 An integrated delivery network focus on cost drivers in chemotherapy: The economic burden of neutropenia and inpatient admissions among commercially insured metastatic pancreatic cancer patients (mpc).	Value in Health. 2020;23:S52
173.	Custodio 2009	Typ publikacji	Praca pogładowa	Second-line therapy for advanced pancreatic cancer: a review of the literature and future directions.	Cancer Treatment Reviews. 2009; 35(8):676-684
174.	Davis 2012	Typ publikacji	Przegląd systematyczny (chemioterapia miejscowa)	Expanding surgical treatment of pancreatic cancer: The role of regional chemotherapy	Pancreas. 2012;41:678-684
175.	Eltawil 2012	Typ publikacji	Przegląd systematyczny (GEM + terapie celowane)	Meta-analysis of phase III randomized trials of molecular targeted therapies for advanced pancreatic cancer (Structured abstract)	HPB. 2012;14:260-268
176.	Fleeman 2018	Typ publikacji	Praca pogładowa	Pegylated liposomal irinotecan hydrochloride trihydrate for treating pancreatic cancer after gemcitabine: an evidence review group perspective of a NICE Single Technology Appraisal.	Pharmacoeconomics 2018 Mar;36(3):289-299
177.	Fukutomi 2014	Typ publikacji	Praca pogładowa	Novel combination chemotherapy for pancreatic cancer	Annals of Oncology. 2014;25:v14-v15

Lp.	Badanie	Obszar niezgodności	Przyczyna wykluczenia	Pełny tytuł	Publikacja
178.	Gaddy 2015	Typ publikacji	Przegląd systematyczny (abstrakt)	A systematic literature review to identify and compare clinical trials evaluating novel therapeutic agents in post-gemcitabine advanced pancreatic cancer	Value in Health. 2015;18:A434
179.	Gandara-Ladronde 2014	Typ publikacji	Przegląd systematyczny (terapię stosowane w 1. linii leczenia)	Comparison of indirect treatment for first-line metastatic pancreatic cancer	European Journal of Hospital Pharmacy. 2014;21:A85
180.	Ge 2014	Typ publikacji	Publikacja dodatkowa do badania wykluczonego Ge 2014	S-1 monotherapy or in combination with leucovorin as second-line treatment in gemcitabine-refractory advanced pancreatic cancer: A phase II study	Journal of Clinical Oncology. 2014;32:
181.	Glimelius 1995	Typ publikacji	Analiza kosztowa	Cost-effectiveness of palliative chemotherapy in advanced gastrointestinal cancer (Structured abstract)	Annals of Oncology. 1995; 6(3): 267-274
182.	Gounaris 2010	Typ publikacji	Przegląd systematyczny (brak ocenianej interwencji)	Options for the treatment of gemcitabine-resistant advanced pancreatic cancer	Journal of the Pancreas. 2010;11:113-123
183.	Gresham 2013	Typ publikacji	Publikacja dodatkowa do badania wykluczonego Gresham 2014	A network meta-analysis (NMA) of randomized controlled trials (RCT) of chemotherapy regimens for metastatic pancreatic cancer (mPC)	Journal of Clinical Oncology. 2013;31:
184.	Gresham 2014	Typ publikacji	Przegląd systematyczny (terapię stosowane w 1. linii leczenia uogólnionego raka trzustki)	Chemotherapy regimens for advanced pancreatic cancer: a systematic review and network meta-analysis.	BMC Cancer. 2014 Jun 27;14:471. doi: 10.1186/1471-2407-14-471.
185.	Hamauchi 2011	Typ publikacji	Abstrakt dotyczący schematu FOLFOX6 (brak publikacji pełnotekstowej)	Safety and efficacy of modified folfox 6 as thirdline chemotherapy in patients with gemcitabine and fluoropyrimidine refractory advanced pancreatic cancer	Annals of Oncology. 2011;22:ix66-ix67
186.	Hann 2014	Typ publikacji	Publikacja dodatkowa do badania wykluczonego Hann 2016	Marked improvement in pancreatic cancer survival-a single center experience	United European Gastroenterology Journal. 2014;2:A472
187.	Hegewisch-Becker 2016	Typ publikacji	Publikacja dodatkowa do badania wykluczonego Hegewisch-Becker 2015	Patient-reported outcomes of patients with advanced or metastatic pancreatic cancer in German outpatient centres-first data from the sub-project PanLife of the clinical Pancreatic Cancer Registry (TPK)	Oncology research and treatment. Conference: jahrestagung der deutschen, osterreichischen und schweizerischen gesellschaften fur hamatologie und medizinische onkologie 2016. Germany. Conference start: 20161014. Conference end: 20161018. 2016;39:318
188.	Hegewisch-Becker 2019	Typ publikacji	Publikacja dodatkowa do badania wykluczonego Hegewisch-Becker 2015	Results from the prospective German TPK clinical cohort study: Treatment algorithms and survival of 1,174 patients with locally advanced, inoperable, or metastatic pancreatic ductal adenocarcinoma.	International Journal of Cancer. 2019; 144(5):981-990
189.	Huguier 1999	Typ publikacji	Praca poglądowa	Treatment of cancer of the exocrine pancreas	American Journal of Surgery. 1999;177:257-265

Lp.	Badanie	Obszar niezgodności	Przyczyna wykluczenia	Pełny tytuł	Publikacja
190.	Hutchinson 2016	Typ publikacji	Praca poglądowa	Chemotherapy: NAPOLI-1: Winning scoop for metastatic pancreatic cancer	Nature Reviews Clinical Oncology. 2016;13:2-3
191.	Hwang 2009	Typ publikacji	Publikacja dodatkowa do badania wykluczonego Yoo 2009	A randomized phase II study of FOLFOX or FOLFIRI.3 as second-line therapy in patients with advanced pancreatic cancer previously treated with gemcitabine-based chemotherapy	Journal of Clinical Oncology. 2009;27:4618
192.	Ioka 2019	Typ publikacji	Publikacja dodatkowa do badania Ueno 2020	Liposomal irinotecan (nal-IRI) plus 5-fluorouracil/levoleucovorin (5 FU/LV) vs 5-FU/LV in Japanese patients (pts) with gemcitabine-refractory metastatic pancreatic cancer (mPAC).	Annals of oncology. 2019;30:ix47-ix48
193.	Jarboe 2013	Typ publikacji	Streszczenie badań z konferencji	First line therapy for metastatic pancreatic cancer: Highlights from the "2013 ASCO Annual Meeting". Chicago, IL, USA; May 30 - June 4, 2013	Journal of the Pancreas. 2013;14:340-343
194.	Jefford 2010	Typ publikacji	Badanie dotyczące aktualnej praktyki klinicznej w Australii	Use of chemotherapy and radiotherapy in patients with pancreatic cancer in Victoria (2002-2003): A retrospective cohort study	Medical Journal of Australia. 2010;192:323-327
195.	Kang 2008	Typ publikacji	Praca poglądowa	Optimal second line treatment options for gemcitabine refractory advanced pancreatic cancer patients. Can we establish standard of care with available data?	Journal of the Pancreas. 2008;9:83-90
196.	Kasuga 2018	Typ publikacji	Przegląd systematyczny (brak porównania terapii)	Post-progression survival following second-line chemotherapy in patients with advanced pancreatic cancer previously treated with gemcitabine: a meta-analysis.	Investigational New Drugs. 2018; 36(5):939-948
197.	Kim 2015	Typ publikacji	Publikacja dodatkowa do badania wykluczonego Kim 2015	Initial metastatic site as a prognostic factor in patients with stage IV pancreatic adenocarcinoma	Gastroenterology. 2015;148:S942-S943
198.	Kim 2021	Typ publikacji	Abstrakt	Real-world one-year overall survival among patients with metastatic pancreatic ductal adenocarcinoma (mPDAC) treated with liposomal irinotecan in the NAPOLI-1 based regimen	Journal of Clinical Oncology. 2021;39:
199.	Kipps 2017	Typ publikacji	Praca poglądowa	Liposomal irinotecan in gemcitabine-refractory metastatic pancreatic cancer: efficacy, safety and place in therapy.	Therapeutic Advances in Medical Oncology. 2017; 9(3):159-170
200.	Klaassen 2000	Typ publikacji	List do redakcji	Unresectable adenocarcinoma of the pancreas	Cancer Investigation. 2000;18:406-407
201.	Koeller 2020	Typ publikacji	Abstrakt do badania jednoramiennego dla nal-IRI	Trends in real-world clinical outcomes among patients (pts) with metastatic pancreatic adenocarcinoma (mPDAC) treated with liposomal irinotecan based regimens in the United States (US).	Journal of clinical oncology. 2020;38:
202.	Kollmannsberger 1998	Typ publikacji	Przegląd systematyczny (brak ocenianych interwencji)	Chemotherapy in advanced pancreatic adenocarcinoma (Structured abstract)	Cancer Treatment Reviews. 1998;24:133-156
203.	Korn 2008	Typ publikacji	List do wydawcy	Treatment success in cancer	Archives of Internal Medicine. 2008;168:2173
204.	Kozuch 2001	Typ publikacji	Praca poglądowa	Treatment of metastatic pancreatic adenocarcinoma: A comprehensive review	Surgical Clinics of North America. 2001;81:683-690

Lp.	Badanie	Obszar niezgodności	Przyczyna wykluczenia	Pełny tytuł	Publikacja
205.	Lamb 2017	Typ publikacji	Praca pogładowa	Liposomal Irinotecan: A Review in Metastatic Pancreatic Adenocarcinoma.	Drugs. 2017; 77(7):785-792
206.	Le 2016	Typ publikacji	Badanie ankietowe dotyczące aktualnej praktyki klinicznej w Europie	Real-World Clinical Practice of Intensified Chemotherapies for Metastatic Pancreatic Cancer: Results from a Pan-European Questionnaire Study.	Digestion. 2016;94(4):222-229. doi: 10.1159/000453257. Epub 2016 Dec 29.
207.	Liu 2017	Typ publikacji	Przegląd systematyczny (pacjenci wcześniej nieleczeni)	Efficacy and Toxicity of Different Chemotherapy Regimens in the Treatment of Advanced or Metastatic Pancreatic Cancer: A Network Meta-Analysis.	J Cell Biochem. 2017 Jun 13. doi: 10.1002/jcb.26210.
208.	MacEwan 2017	Typ publikacji	Analiza ekonomiczna	The Value of Survival Gains in Pancreatic Cancer from Novel Treatment Regimens.	J Manag Care Spec Pharm. 2017 Feb;23(2):206-213. doi: 10.18553/jmcp.2017.23.2.206.
209.	Makris 2017	Typ publikacji	Przegląd systematyczny (terapię stosowane w 1. linii leczenia wybranych stadiów zaawansowania raka trzustki)	Surrogate End Points for Overall Survival in Metastatic, Locally Advanced, or Unresectable Pancreatic Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis of 24 Randomized Controlled Trials	Annals of Surgical Oncology. 2017;24:2371-2378
210.	Maroun 2014	Typ publikacji	Publikacja dodatkowa do badania wykluczonego Maroun 2013	Standard clinical practice of folfirinix in advanced/metastatic pancreatic cancer (PC) patients: A Canadian registry	Annals of Oncology. 2014;25:ii49
211.	Marrata 2020	Typ publikacji	Abstrakt	The impact of 2nd-line treatment (Tx) after 1st-line gemcitabine plus nab-paclitaxel (Gemnab) in advanced pancreatic cancer (APC) patients (PTS)	Tumori. 2020;106:55-56
212.	Merz 2019	Typ publikacji	Abstrakt	Oxaliplatin-based therapy and ecog performance status (PS) are predictive of survival in secondline advanced pancreatic cancer (PC) after Gemcitabine plus nabpaclitaxel treatment	Tumori. 2019;105:37-38
213.	Nagrial 2015	Typ publikacji	Przegląd systematyczny (terapię stosowane w leczeniu raka trzustki)	Second-line treatment in inoperable pancreatic adenocarcinoma: A systematic review and synthesis of all clinical trials.	Crit Rev Oncol Hematol. 2015 Dec;96(3):483-97. doi: 10.1016/j.critrevonc.2015.07.007. Epub 2015 Jul 26.
214.	Oettle 2016	Typ publikacji	Praca pogładowa	Gemcitabine-resistant pancreatic cancer: A second-line option	The Lancet. 2016;387:507-508
215.	O'Reilly 2020	Typ publikacji	Abstrakt do badania RWD (brak wyników dla nal-IRI)	Real-world patterns of care among patients with metastatic pancreatic cancer (mPC).	Journal of Clinical Oncology. 2020;38:
216.	Orellana 2004	Typ publikacji	Praca pogładowa	Chemotherapy shows promise for pancreatic-cancer recurrence	Lancet Oncology. 2004;5:265
217.	Rahma 2013	Typ publikacji	Przegląd systematyczny (brak ocenianej interwencji)	Second-line treatment in advanced pancreatic cancer: A comprehensive analysis of published clinical trials	Annals of Oncology. 2013;24:1972-1979
218.	Russo 2016	Typ publikacji	Praca pogładowa	2016 gastrointestinal cancers symposium: Update on pancreatic cancer.	Annals of Gastroenterology. 2016;29:238-41
219.	Schmidt 2016	Typ publikacji	Abstrakt dotyczący schematów FOLFIRINOX i FOLFOX (brak publikacji pełnotekstowej)	Can the sequence of chemotherapy regimens influence outcome in patients with metastatic pancreatic adenocarcinoma (MPAC)?	Journal of Clinical Oncology. 2016;34:

Lp.	Badanie	Obszar niezgodności	Przyczyna wykluczenia	Pełny tytuł	Publikacja
220.	Seufferlein 2014	Typ publikacji	Praca poglądowa	Ductal pancreatic adenocarcinoma.	Dtsch Arztebl Int 2014; 111(22): 396-402
221.	Sheahan 2018	Typ publikacji	Przegląd systematyczny (analiza bibliometryczna artykułów indeksowanych w bazie MEDLINE)	Targeted therapies in the management of locally advanced and metastatic pancreatic cancer: a systematic review.	Oncotarget, 2018, 9 (30): 21613-21627
222.	Souglakos. 2013	Typ publikacji	Badanie ankietowe dotyczące stosowanej chemioterapii w raku trzustki w Grecji	Pancreatic adenocarcinoma treatment hellenic oncology survey 'PATHOS': Frequency and current treatment modalities of advanced pancreatic adenocarcinoma in greece	Forum of Clinical Oncology. 2013;4:11-19
223.	Sugimoto 2014	Typ publikacji	Publikacja dodatkowa do badania wykluczonego Sugimoto 2015	Survival analysis for locally extending pancreatic cancer patients	Pancreas. 2014;43:1411
224.	Tsavaris 2005	Typ publikacji	Erratum dotyczące błędu w pisowni	Erratum: Second-line treatment with oxaliplatin, leucovorin and 5-fluorouracil in gemcitabine-pretreated advanced pancreatic cancer: A phase II study	Investigational New Drugs.2005; 23(4):369-375
225.	Ur Rehman 2016	Typ publikacji	Praca poglądowa	Nanoliposomal irinotecan plus fluorouracil and folinic acid: a new treatment option in metastatic pancreatic cancer.	Expert Review of Anticancer Therapy. 2016; 16(5): 485-492
226.	Vaccaro 2012	Typ publikacji	Publikacja dodatkowa do badania wykluczonego Vaccaro 2012	First-line treatment with folfirinix in advanced, inoperable pancreatic cancer (APDAC) patients (PTS): Supportive measures optimization for a safe administration in routine clinical practice	Annals of Oncology. 2012;23:ix240
227.	Van Cutsem 2007	Typ publikacji	Praca poglądowa	Lessons learned in the management of advanced pancreatic cancer	Journal of Clinical Oncology. 2007;25:1949-1952
228.	Wang 2017	Typ publikacji	Przegląd systematyczny (pacjenci wcześniej nieleczeni)	Toxicity of Chemotherapy Regimens in Advanced and Metastatic Pancreatic Cancer Therapy: A Network Meta-Analysis.	J Cell Biochem. 2017 Jul 6. doi: 10.1002/jcb.26266.
229.	Wang-Gillam 2017	Typ publikacji	List do redakcji	Nanoliposomal irinotecan in the clinical practice guideline for metastatic pancreatic cancer: Applicability to clinical situations	Journal of Clinical Oncology. 2017;35:689-690
230.	Weber 2015	Typ publikacji	Analiza aktualnej praktyki klinicznej na podstawie bazy ONCOReg	The pancreatic carcinoma-treatment research and treatment reality in oncology practices	Oncology Research and Treatment. 2015;38:4
231.	Weber 2016	Typ publikacji	Publikacja dodatkowa do badania wykluczonego Weber 2015	The pancreatic carcinoma-treatment research and treatment reality in oncology practices	Oncology Research and Treatment. 2016;39:78
232.	Weinberg 2020	Typ publikacji	Abstrakt do badania NAPOLI-3	NAPOLI-3: an open-label, randomized, phase III study of first-line liposomal irinotecan + 5-fluorouracil/leucovorin + oxaliplatin versus nab-paclitaxel + gemcitabine in patients with metastatic pancreatic ductal adenocarcinoma.	Journal of clinical oncology. 2020;38:
233.	Welch 2007	Typ publikacji	Praca poglądowa	Combination chemotherapy in advanced pancreatic cancer: Time to raise the white flag?	Journal of Clinical Oncology. 2007;25:2159-2161

Lp.	Badanie	Obszar niezgodności	Przyczyna wykluczenia	Pełny tytuł	Publikacja
234.	Westphalen 2016	Typ publikacji	Praca poglądowa	Safety of palliative chemotherapy in advanced pancreatic cancer.	Expert Opinion on Drug Safety. 2016; 15(7):947-954
235.	Yoo 2016	Typ publikacji	Publikacja dodatkowa do badania wykluczonego Yoo 2017	Efficacy of chemotherapy in patients with pancreatic acinar cell carcinoma	Journal of Clinical Oncology. 2016;34:
236.	Yu 2020	Typ publikacji	Abstrakt	Hospitalizations and real-world clinical outcomes of liposomal irinotecan in a NAPOLI1-based regimen among patients with metastatic pancreatic ductal adenocarcinoma (mPDAC): A multi-center chart review	Journal of Managed Care and Specialty Pharmacy. 2020;26:S19
237.	Yu 2020	Typ publikacji	Abstrakt	Nanoliposomal irinotecan with fluorouracil and folinic acid in metastatic pancreatic cancer after previous gemcitabine-based therapy: A real world experience	United European Gastroenterology Journal. 2020;8:698

Aneks G. Formularze do oceny wiarygodności badań klinicznych i opracowań wtórnych

G.1. Ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane

Tabela 91.
Formularz do oceny ryzyka błędu systematycznego – narzędzie RoB 2 opracowane przez Cochrane Collaboration

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)	
Szczegóły badania	
Referencja	<input type="text"/>
Projekt badania	
<input type="checkbox"/>	Badanie z indywidualną randomizacją w grupach równoległych
<input type="checkbox"/>	Badanie z randomizacją klasterową w grupach równoległych
<input type="checkbox"/>	Badanie cross-over (lub inaczej dopasowane grupy) z indywidualną randomizacją
Na potrzeby oceny, porównywane interwencje są zdefiniowane następująco:	
Interwencja	<input type="text"/> Komparator: <input type="text"/>
Określ, który punkt końcowy jest oceniany pod kątem ryzyka błędu	<input type="text"/>
Określ oceniany wynik liczbowy. W przypadku wielu alternatywnych analiz, należy podać wyn k liczbowy (np. RR = 1,52 95%CI [0,83; 2,77] i/lub odniesienie (np. do tabeli, rysunku lub akapitu), które jednoznacznie definiuje oceniany wynik.	<input type="text"/>
Czy celem zespołu analityków jest uzyskanie wyniku...?	
<input type="checkbox"/>	do oceny efektu wynikającego z przypisania do interwencji (efekt zgodny z intencją leczenia)
<input type="checkbox"/>	do oceny efektu wynikającego z przestrzegania zaleceń dot. interwencji (efekt zgodny z protokołem)
Jeśli celem jest ocena efektu przestrzegania interwencji, wybierz odstępstwa od przypisanej interwencji, które powinny być zaadresowane przy ocenie (przy najmniej jedno musi być sprawdzone):	
<input type="checkbox"/>	stosowanie interwencji niezgodnych z protokołem
<input type="checkbox"/>	niepowodzenia przy wdrażaniu interwencji, które mogły mieć wpływ na punkt końcowy
<input type="checkbox"/>	nieprzestrzeganie zaleceń dotyczących przypisanej interwencji przez uczestników badania

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)

Które z poniższych źródeł **uzyskano**, aby ocenić ryzyko błędu systematycznego? (zaznacz wszystkie, które uzyskano)

- Artykuł(y) z czasopisma z wynikami badania
- Protokół badania
- Plan analizy statystycznej (SAP)
- Rekord z niekomercyjnego rejestru badań (np. ClinicalTrials.gov)
- Rekord z rejestru badań firmy (np. GSK Clinical Study Register)
- "Szara literatura" (np. niepublikowane prace)
- Abstrakty konferencyjne dot. badania
- Dokumenty regulacyjne (np. raport z badania klinicznego, pakiet zatwierdzenia leku)
- Wniosek do komisji etyki badań
- Podsumowanie z bazy grantów (np. NIH RePRTER lub Research Councils UK Gateway to Research)
- Osobista komunikacja z badaczem
- Osobista komunikacja ze sponsorem

Pytania	Komentarz	Odpowiedź (T / PT / PN / N / BI)
DOMENA 1: Ryzyko błędu wynikające z procesu randomizacji		
1.1 Czy sekwencja alokacji była losowa?		T / PT / PN / N / BI
1.2 Czy sekwencja alokacji była utajniona do czasu, aż uczestnicy zostali zrekrutowani i przydzieleni do interwencji?		T / PT / PN / N / BI
1.3 Czy różnice w parametrach wyjściowych pomiędzy grupami sugerują problem z procesem randomizacji?		T / PT / <u>PN</u> / N / BI
Ocena ryzyka błędu		Niskie / Wysokie / Pewne zastrzeżenia
DOMENA 2: Ryzyko błędu wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji (efekt przypisania do interwencji)		
2.1. Czy uczestnicy byli świadomi przydzielonej im interwencji w trakcie badania?		T / PT / <u>PN</u> / N / BI
2.2. Czy opiekunowie i osoby dostarczające interwencje były świadome, która z interwencji była przydzielona pacjentowi w trakcie badania?		T / PT / <u>PN</u> / N / BI
2.3. Jeśli odpowiedź na pytania 2.1 lub 2.2 była T/PT/BI: Czy występowały odstępstwa od stosowania przypisanej interwencji wynikające z kontekstu badania?		ND / T / PT / <u>PN</u> / N / BI
2.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.3 była T/PT/BI: Czy wspomniane odchylenia mogły mieć wpływ na wynik?		ND / T / PT / <u>PN</u> / N / BI
2.5. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.4 była T/PT/BI: Czy wspomniane odchylenia od przydzielonej interwencji były zrównoważone pomiędzy grupami?		ND / <u>T</u> / PT / PN / N / BI
2.6. Czy zastosowano odpowiednią analizę do oszacowania efektu przypisania do interwencji?		T / PT / PN / N / BI

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)	
2.7. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.6 była N/PN/BI: Czy istniał potencjał znacznego wpływu (na wyniki) braku analizy wyników uczestników w grupie, do której zostali losowo przydzieleni?	ND / T / PT / <u>PN</u> / N / BI
Ocena ryzyka błędu	Niskie / Wysokie / Pewne zastrzeżenia
DOMENA 3: Brakujące dane o wynikach	
3.1. Czy dane dla analizowanego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich zrandomizowanych uczestników?	<u>T</u> / PT / PN / N / BI
3.2. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.1. była N/PN/BI: Czy istnieją dowody, że wynik nie był zaburzony z powodu braku danych?	ND / <u>T</u> / PT / PN / N
3.3. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.2. była N/PN: Czy brak wyniku może zależeć od jego prawdziwej wartości?	ND / T / PT / <u>PN</u> / N / BI
3.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.3. była T/PT/BI: Czy prawdopodobne jest, że brak wyniku zależy od jego prawdziwej wartości?	ND / T / PT / <u>PN</u> / N / BI
Ocena ryzyka błędu	Niskie / Wysokie / Pewne zastrzeżenia
DOMENA 4: Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego	
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?	T / PT / <u>PN</u> / N / BI
4.2. Czy pomiar lub ustalenie punktu końcowego różniły się pomiędzy interwencjami?	T / PT / <u>PN</u> / N / BI
4.3. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.1. i 4.2. była N/PN/BI: Czy osoba oceniająca dany punkt końcowy była świadoma, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?	ND / T / PT / <u>PN</u> / N / BI
4.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.3. była T/PT/BI: Czy na ocenę punktu końcowego może mieć wpływ wiedza o tym, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?	ND / T / PT / <u>PN</u> / N / BI
4.5. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.4. była T/PT/ BI: Czy jest prawdopodobne, że na ocenę punktu końcowego wpłynęła wiedza na temat otrzymywanej interwencji?	ND / T / PT / <u>PN</u> / N / BI
Ocena ryzyka błędu	Niskie / Wysokie / Pewne zastrzeżenia
DOMENA 5: Ryzyko błędu przy selekcji raportowanego wyniku	
5.1. Czy dane, które dały wynik, były analizowane zgodnie z określonym pierwotnie planem analizy zanim dostępne były niezasłepione dane?	<u>T</u> / PT / PN / N / BI

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)

Czy prawdopodobne jest, że oceniany wynik numeryczny, był wyselekcjonowany na podstawie wyników z...

5.2. ...wielu możliwych pomiarów punktu końcowego (np. skal, definicji, punktów czasowych) w domenie punktu końcowego?

T / PT / PN / N / BI

5.3 ... wielu możliwych analiz danych?

T / PT / PN / N / BI

Ocena ryzyka błędu

Niskie / Wysokie / Pewne zastrzeżenia

OGÓLNE RYZYKO BŁĘDU: Niskie / Wysokie / Pewne zastrzeżenia

T – tak; PT – prawdopodobnie tak; PN – prawdopodobnie nie; N – nie; BI – brak informacji

G.2. Skala NOS / badania kohortowe

Uwaga: Badanie może otrzymać najwyżej jedną gwiazdkę za każdy numerowany element skali w kategoriach „Dobór próby” i „Punkt końcowy”. W kategorii „Porównywalność” można przyznać najwyżej dwie gwiazdki.

Dobór próby

1.Reprezentatywność kohorty narażonej

- a. w pełni reprezentatywna w odniesieniu do przeciętnego _____ (proszę wpisać) w danej społeczności *
- b. w pewnym stopniu reprezentatywna w odniesieniu do przeciętnego _____ w danej społeczności *
- c. określona grupa użytkowników (np. pielęgniarki, wolontariusze)
- d. nie określono metody doboru kohorty

2.Dobór kohorty bez narażenia

- a. z tej samej społeczności co narażona kohorta *
- b. z innego środowiska (z innej populacji)
- c. nie określono metody doboru kohorty bez narażenia

3.Stwierdzenie narażenia

- a. dane pewne (np. dokumentacja zabiegu chirurgicznego) *
- b. ustrukturyzowany wywiad *
- c. raportowane przez pacjenta w formie pisemnej
- d. nie określono

4.Wykazano, że badany punkt końcowy nie występował na początku badania

- a. tak *
- b. nie

Porównywalność

5.Porównywalność kohort na podstawie planu badania lub analizy

- a. w badaniu uwzględniono _____ (Proszę wybrać najbardziej istotny czynnik.) *
- b. w badaniu uwzględniono dodatkowy czynnik (To kryterium można zmodyfikować tak, aby dotyczyło innego określonego istotnego czynnika.) *

Punkt końcowy

6.Ocena wystąpienia punktu końcowego

- a. niezależna ocena z zaślepieniem *
- b. odwołanie do dokumentacji *

- c. raportowane przez pacjenta
- d. nie określono

7. Czy okres obserwacji był odpowiednio długi, aby wystąpił punkt końcowy?

- a. tak (proszę wybrać odpowiedni okres obserwacji dla badanego punktu końcowego) *
- b. nie

8. Poprawność obserwacji kohort

- a. pełna obserwacja – znane są losy wszystkich pacjentów *
- b. małe prawdopodobieństwo błędu systematycznego na skutek utraty pacjentów z okresu obserwacji – niewielka liczba utraconych pacjentów - > ____% ukończyło obserwację (proszę wybrać odpowiedni odsetek) lub odniesiono się do losów pacjentów utraconych *
- c. < ____% ukończyło obserwację (proszę wybrać odpowiedni odsetek) i brak odniesienia do losów pacjentów utraconych
- d. nie określono

G.3. Skala AMSTAR II

Tabela 92.

Skala oceny wiarygodności przeglądów systematycznych (AMSTAR II) – tłumaczenie własne

Pytanie	Odpowiedź
Czy pytania badawcze i kryteria włączenia do przeglądu zawierały elementy PICO?	
<p>„Tak” jeśli:</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Populacja <input type="checkbox"/> Interwencja <input type="checkbox"/> Komparator <input type="checkbox"/> Punkty końcowe 	<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Tak <input type="checkbox"/> Nie
Opcjonalnie (rekomendowane)	
<input type="checkbox"/> Ramy czasowe dla okresu obserwacji (follow-up)	
Czy przegląd zawiera wyraźne stwierdzenie, że metody użyte w przeglądzie zostały określone przed jego przeprowadzeniem i czy uzasadniono jakiegokolwiek znaczące odchylenia od protokołu?	
„Częściowo tak” jeśli:	
W przeglądzie zawarto oświadczenie autorów o spisany protokole lub wytycznych, zawierających WSZYSTKIE następujące elementy:	
<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> pytanie / pytania badawcze <input type="checkbox"/> strategię wyszukiwania <input type="checkbox"/> kryteria włączenia/wykluczenia <input type="checkbox"/> ocenę ryzyka błędu systematycznego 	<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Tak <input type="checkbox"/> Częściowo tak <input type="checkbox"/> Nie
„Tak” jeśli:	
Spełniono wszystkie kryteria dla „częściowego tak”, a dodatkowo zarejestrowano protokół przeglądu i zawarto:	
<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> plan metaanalizy/syntezy danych (jeśli zasadne) oraz <input type="checkbox"/> plan sprawdzający przyczyny występowania heterogeniczności <input type="checkbox"/> uzasadnienie jakiegokolwiek odstępstw od protokołu 	
Czy wybór rodzaju włączonych do przeglądu badań został uzasadniony przez autorów?	
<p>„Tak” jeśli (≥1 z poniższych):</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Uzasadnienie włączenia jedynie badań RCT <input type="checkbox"/> LUB Uzasadnienie włączenia jedynie badań NRSI <input type="checkbox"/> LUB Uzasadnienie włączenia zarówno badań RCT oraz NRSI 	<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Tak <input type="checkbox"/> Nie

Pytanie	Odpowiedź
Czy autorzy przeglądu korzystali z wyczerpującej strategii przeszukiwania literatury?	
<p>„Częściowo tak” jeśli (wszystkie z poniższych):</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Przeszukano co najmniej 2 bazy informacji medycznej (istotne dla pytania badawczego) <input type="checkbox"/> Przedstawiono użyte słowa kluczowe i/lub strategię wyszukiwania <input type="checkbox"/> Przedstawiono uzasadnione ograniczenia odnośnie publikacji (np. język publikacji) 	<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Tak <input type="checkbox"/> Częściowo tak <input type="checkbox"/> Nie
<hr/>	
Czy wybór badań do przeglądu był przeprowadzony przez dwóch analityków?	
<p>„Tak” jeśli (JEDNO z poniższych):</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> przynajmniej dwóch analityków niezależnie kwalifikowało badania do przeglądu, a ostateczny wynik odnośnie zakwalifikowanych badań osiągnięto na drodze konsensusu <input type="checkbox"/> LUB dwóch analityków kwalifikowało próbkę badań i osiągnęli oni wysoką zgodność (co najmniej 80%), pozostałą część badań kwalifikował jeden z analityków 	<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Tak <input type="checkbox"/> Nie
<hr/>	
Czy ekstrakcja danych do przeglądu była przeprowadzona przez dwóch analityków?	
<p>„Tak” jeśli (≥1 z poniższych):</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> przynajmniej dwóch analityków osiągnęło konsensus, które dane należy ekstrahować z włączonych badań <input type="checkbox"/> LUB dwóch analityków ekstrahowało dane z próbki włączonych badań i osiągnęli oni wysoką zgodność (co najmniej 80%), pozostała część badań została wyekstrahowana przez jednego z analityków 	<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Tak <input type="checkbox"/> Nie
<hr/>	
Czy autorzy przeglądu przedstawili listę wykluczonych badań wraz z uzasadnieniem wykluczeń?	
<p>„Częściowo tak” jeśli:</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> przedstawiono listę wszystkich potencjalnie kwalifikujących się do przeglądu badań, które przeczytano w formie pełnotekstowej i które zostały wykluczone z przeglądu 	<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Tak <input type="checkbox"/> Częściowo tak <input type="checkbox"/> Nie
<hr/>	
„Tak” jeśli dodatkowo:	
<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> podano uzasadnienie wykluczenia każdego badania potencjalnie kwalifikującego się do przeglądu 	
<hr/>	
Czy autorzy przeglądu przedstawili wystarczająco dokładną charakterystykę włączonych badań?	
<p>„Częściowo tak” jeśli (WSZYSTKIE poniższe):</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> opisano populację <input type="checkbox"/> opisano interwencję <input type="checkbox"/> opisano komparatory <input type="checkbox"/> opisano punkty końcowe <input type="checkbox"/> opisano sposób w jaki zaprojektowano badanie 	<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Tak <input type="checkbox"/> Częściowo tak <input type="checkbox"/> Nie
<hr/>	
„Tak”, jeśli dodatkowo (WSZYSTKIE poniższe):	
<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> szczegółowo opisano populację <input type="checkbox"/> szczegółowo opisano interwencje (uwzględniając dawki, jeżeli jest to istotne) <input type="checkbox"/> szczegółowo opisano komparator (uwzględniając dawki, jeżeli jest to istotne) <input type="checkbox"/> opisano warunki/lokalizację danego badania <input type="checkbox"/> określono ramy czasowe okresu obserwacji (follow-up) 	
<hr/>	
Czy autorzy przeglądu użyli odpowiednich narzędzi do oceny ryzyka błędu systematycznego (RoB) w poszczególnych badaniach włączonych do przeglądu?	
RCT	
Dla „częściowo tak”, RoB powinno być ocenione na podstawie:	
<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> braku ukrycia kodu alokacji, oraz <input type="checkbox"/> braku zaślepienia pacjentów i osób oceniających wyniki (zbędne dla obiektywnych punktów końcowych, takich jak śmiertelność z dowolnej przyczyny) 	<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Tak <input type="checkbox"/> Częściowo tak <input type="checkbox"/> Nie <input type="checkbox"/> Zawiera jedynie NRSI
<hr/>	
Dla „tak”, RoB powinno być również ocenione na podstawie:	
<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> sekwencji alokacji, która nie była w pełni losowa <input type="checkbox"/> selektywnego raportowania wyników spośród wielu pomiarów lub analiz dla określonego punktu końcowego 	

Pytanie	Odpowiedź
<p>NRSI Dla „częściowo tak”, RoB powinno być ocenione na podstawie: <input type="checkbox"/> czynników zakłócających, oraz <input type="checkbox"/> selektywnego doboru badań</p> <p>Dla „tak”, RoB powinno być również ocenione na podstawie <input type="checkbox"/> metod użytych w celu ustalenia pewności ekspozycji na uzyskane wyniki, oraz <input type="checkbox"/> selektywnego raportowania wyników spośród wielu pomiarów lub analiz dla określonego punktu końcowego</p>	<input type="checkbox"/> Tak <input type="checkbox"/> Częściowo tak <input type="checkbox"/> Nie <input type="checkbox"/> Zawiera jedynie RCT
<p>Czy autorzy przeglądu zamieścili informacje o źródłach finansowania dla poszczególnych badań włączonych do przeglądu?</p> <p>„Tak” jeśli: <input type="checkbox"/> W przeglądzie zamieszczono informację o źródłach finansowania poszczególnych badań włączonych do przeglądu. Komentarz: Jeśli w przeglądzie zaznaczono, że jego autorzy poszukiwali informacji odnośnie źródeł finansowania w poszczególnych badaniach, ale nie zostały one zaraportowane, można zaznaczyć „tak”.</p>	<input type="checkbox"/> Tak <input type="checkbox"/> Nie
<p>Jeśli przeprowadzono meta-analizę, to czy w przeglądzie użyto odpowiednich metod statystycznych przy w celu uzyskania łącznych wyników?</p> <p>RCT</p> <p>„Tak” jeśli: <input type="checkbox"/> uzasadniono kumulację danych w meta-analizie <input type="checkbox"/> ORAZ zastosowano prawidłową metodę ważenia danych w celu uzyskania wyników łącznych, dostosowaną do heterogeniczności badań, o ile występuje <input type="checkbox"/> ORAZ zbadano przyczyny jakiegokolwiek heterogeniczności</p>	<input type="checkbox"/> Tak <input type="checkbox"/> Nie <input type="checkbox"/> Nie przeprowadzono meta-analizy
<p>NRSI</p> <p>„Tak” jeśli: <input type="checkbox"/> uzasadniono kumulację danych w meta-analizie <input type="checkbox"/> ORAZ zastosowano prawidłową metodę ważenia danych w celu uzyskania wyników łącznych, dostosowaną do heterogeniczności badań (o ile występuje) <input type="checkbox"/> ORAZ wyniki łączne uzyskano na podstawie danych skorygowanych pod względem czynników zakłócających zamiast na podstawie danych surowych; w przypadku braku danych skorygowanych pod względem czynników zakłócających w przeglądzie zamieszczono uzasadnienie kumulacji wyników na podstawie danych surowych <input type="checkbox"/> ORAZ przedstawiono odrębne podsumowania wyników dla badań RCT i NSRI, o ile oba typy badań zostały uwzględnione w przeglądzie</p>	<input type="checkbox"/> Tak <input type="checkbox"/> Nie <input type="checkbox"/> Nie przeprowadzono meta-analizy
<p>Jeśli przeprowadzono meta-analizę, to czy w przeglądzie oceniono potencjalny wpływ ryzyka błędu systematycznego (RoB) w poszczególnych badaniach na wyniki meta-analizy lub innej kumulacji wyników?</p> <p>„Tak” jeśli: <input type="checkbox"/> w przeglądzie uwzględniono wyłącznie badania RCT o niskim RoB <input type="checkbox"/> LUB w przypadku uwzględnienia badań RCT i/lub NSRI o zróżnicowanym RoB, przeprowadzono odpowiednie analizy badające potencjalny wpływ RoB na kumulację wyników</p>	<input type="checkbox"/> Tak <input type="checkbox"/> Nie <input type="checkbox"/> Nie przeprowadzono meta-analizy
<p>Czy autorzy przeglądu wzięli pod uwagę ocenę ryzyka błędu systematycznego (RoB) w poszczególnych badaniach przy interpretacji / omówieniu wyników przeglądu?</p> <p>„Tak” jeśli: <input type="checkbox"/> w przeglądzie uwzględniono wyłącznie badania RCT o niskim RoB <input type="checkbox"/> LUB w przypadku uwzględnienia badań RCT o umiarkowanym lub wysokim RoB i/lub NSRI o zróżnicowanym RoB w przeglądzie omówiono prawdopodobny wpływ RoB na wyniki przeglądu</p>	<input type="checkbox"/> Tak <input type="checkbox"/> Nie
<p>Czy autorzy przeglądu odnieśli się w satysfakcjonujący sposób do obserwowanej w przeglądzie heterogeniczności wyników?</p> <p>„Tak” jeśli: <input type="checkbox"/> w przeglądzie nie obserwowano heterogeniczności wyników <input type="checkbox"/> LUB w przypadku heterogeniczności wyników przeprowadzono analizę potencjalnych źródeł heterogeniczności i omówiono ich wpływ na wyniki przeglądu</p>	<input type="checkbox"/> Tak <input type="checkbox"/> Nie
<p>Jeśli przeprowadzono syntezę ilościową wyników, to czy w przeglądzie zamieszczono ocenę prawdopodobieństwa błędu publikacji i omówiono jej prawdopodobny wpływ na wyniki przeglądu?</p> <p>„Tak” jeśli: <input type="checkbox"/> przeprowadzono graficzne lub statystyczne testy dla oceny błędów publikacji i omówiono jej prawdopodobieństwo oraz wiekość na wyniki przeglądu</p>	<input type="checkbox"/> Tak <input type="checkbox"/> Nie <input type="checkbox"/> Nie przeprowadzono meta-analizy

Pytanie	Odpowiedź
Czy autorzy odnieśli się do potencjalnych źródeł konfliktu interesów, takich jak źródła finansowania przeglądu?	
<p>„Tak” jeśli:</p> <input type="checkbox"/> w przeglądzie oświadczono brak konfliktu interesów autorów <input type="checkbox"/> LUB opisano źródła finansowania wraz z podjętymi przedsięwzięciami dla uniknięcia potencjalnego konfliktu interesów	<input type="checkbox"/> Tak <input type="checkbox"/> Nie

NRSI – badania nierandomizowane (Non Randomized Studies of Intervention), RCT – badania randomizowane (Randomized Controlled Trials)

G.4. Formularze do ekstrakcji danych z badań

Tabela 93.
Formularz do ekstrakcji danych dotyczących charakterystyki badań

Nazwa badania (akronim, ewentualnie autor rok)	
Opis badania (metodyka) + cel	
KRYTERIA WŁĄCZENIA	
1)	
KRYTERIA WYKLUCZENIA	
1)	
POPULACJA	Schemat leczenia 1
Schemat leczenia 2	
Liczebność grupy	
Odsetek mężczyzn (%)	
Wiek pacjentów w latach: mediana (zakres)	
Stadium zaawansowania choroby (%)	Choroba uogólniona
	Choroba lokalnie zaawansowana
TAK (%)	
Średnia liczba linii leczenia (Zakres)	
Wcześniejsze leczenie	Liczba linii leczenia w chorobie uogólnionej (%)
	0
	1
≥2	
Stosowane terapie (%)	GEM mono
	GEM combo
	Inne
Stan ogólny i jakość życia wg klasyfikacji Karnofsky'ego (%)	100
	90
	80
	70
	50-60
Stan ogólny i jakość życia wg klasyfikacji ECOG (%)	0
	1
	2
	3
	4
Lokalizacja przerzutów (%)	Wątroba
	Płuca

Nazwa badania (akronim, ewentualnie autor rok)	
	Węzły chłonne - odległe
	Węzły chłonne - regionalne
	Trzustka
	Otrzewna
	Inne
SCHEMAT BADANIA	
Schemat leczenia w grupie badanej	x
Schemat leczenia w grupie kontrolnej	x
Kointerwencje	x
Okres leczenia	x
Okres obserwacji	
OCENA WIARYGODNOŚCI	
Typ i podtyp badania (wg AOTMiT)	
Testowana hipoteza	
Kierunek badania	
Analiza wyników	
Utrata z badania	Nieotrzymanie zaplanowanego leczenia: Przerwanie terapii: Zaprzestanie leczenia:
Ocena wiarygodności	
Lokalizacja badania	
Sponsor badania	
Parametry podlegające ocenie w badaniu	I-rzędowy pk: Pozostałe pk: Ocena bezpieczeństwa wg klasyfikacji:
KOMENTARZ	

Tabela 94.
Formularz ekstrakcji danych dychotomicznych

Badanie / punkt końcowy	OB	Interwencja	Komparator	Interwencja vs komparator		p
		n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD / NNT [95% CI]	

Tabela 95.
Formularz do ekstrakcji danych ciągłych

Badanie / punkt końcowy	OB	Interwencja	Komparator	Interwencja vs komparator	p
		N Mediana [95% CI]	N Mediana [95% CI]	HR [95% CI]	