



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji  
Wydział Oceny Technologii Medycznych

**Opracowanie dotyczące  
oceny zasadności rozszerzenia wskazania dla  
paklitakselu w raku żołądka, poprzez umożliwienie  
stosowania przedmiotowej substancji w pierwszej linii  
leczenia**

Opracowanie nr: OT.422.0.75.2024

Data ukończenia: 31 stycznia 2025 r.

**KARTA NIEJAWNOŚCI**

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (nie dotyczy)

**Zakres wyłączenia jawności:** dane objęte oświadczeniem o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233), art. 35 ust. 4a - 4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.) i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.).

**Organ dokonujący wyłączenia jawności:** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

**Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** nie dotyczy

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorców (nie dotyczy)

**Zakres wyłączenia jawności:** dane objęte oświadczeniem o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233) i art. 35 ust. 4a - 4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.) i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.).

**Organ dokonujący wyłączenia jawności:** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

**Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** nie dotyczy

Dane zakreślone **kolorem szarym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorców (nie dotyczy)

**Zakres wyłączenia jawności:** dane objęte oświadczeniem o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233) i art. 35 ust. 4a - 4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.) i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.).

**Organ dokonujący wyłączenia jawności:** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

**Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** nie dotyczy

Dane zakreślone **kolorem czerwonym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na prywatność osoby fizycznej.

**Zakres wyłączenia jawności:** dane osobowe.

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust. 1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) w zw. z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE (ogólne rozporządzenie o ochronie danych) (Dz. U. UE.L. z 2016 r.119.1)

**Organ dokonujący wyłączenia jawności:** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

**Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** osoba fizyczna

## Wykaz wybranych skrótów

<b>5-FU</b>	5-fluorouracyl
<b>Agencja / AOTMiT</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
<b>CAP</b>	kapecytabina
<b>CIS</b>	cisplatyna
<b>CD</b>	Cena detaliczna
<b>CHB</b>	Cena hurtowa brutto
<b>DOC</b>	docetaksel
<b>GUS</b>	Główny Urząd Statystyczny
<b>ICD-10</b>	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych
<b>ip</b>	Dootrzewnowo (ang. <i>intraperitoneally</i> )
<b>iv</b>	Dożylnie (ang. <i>intravenously</i> )
<b>LV</b>	leukoworyna
<b>MZ</b>	Ministerstwo Zdrowia
<b>NFZ</b>	Narodowy Fundusz Zdrowia
<b>NICE</b>	NICE (ang. <i>National Institute for Health and Care Excellence</i> )
<b>NRS</b>	numeryczna skala bólu (numerical rating scale),
<b>ORR</b>	obiektywna odpowiedź na leczenie
<b>OXA</b>	oksaliplatyna
<b>PAC</b>	paklitaksel
<b>PL</b>	Program lekowy
<b>p.o.</b>	Doustnie (ang. <i>per oral</i> )
<b>PO</b>	Poziom odpłatności
<b>SWIAD</b>	<p>prowadzona na podstawie art. 102 ust. 5 pkt 21 i 25 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2021 r., poz. 1285 z późn. zm.) baza danych w formacie szczegółowego komunikatu sprawozdawczego XML dotyczącego świadczeń ambulatoryjnych i szpitalnych, aktualna wersja stanowi załączniki do zarządzenia 128/2021/DI Prezesa NFZ, z dnia 7 lipca 2021 r.</p> <p><a href="https://www.nfz.gov.pl/dla-swiaadczeniodawcy/sprawozdawczosc-elektroniczna/komunikat-swiaad/">https://www.nfz.gov.pl/dla-swiaadczeniodawcy/sprawozdawczosc-elektroniczna/komunikat-swiaad/</a></p>
<b>Technologia</b>	Technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
<b>Ustawa o refundacji</b>	Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2023, poz. 826, z późn. zm.)
<b>Ustawa o świadczeniach</b>	Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2024 r. poz. 146, z późn. zm.)
<b>WDŚ</b>	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy

## Spis treści

<b>1. Podstawowe informacje o zleceniu .....</b>	<b>5</b>
<b>2. Przedmiot i historia zlecenia .....</b>	<b>6</b>
2.1. Korespondencja w sprawie .....	6
2.2. Opis zmian względem aktualnej sytuacji refundacyjnej .....	6
<b>3. Problem zdrowotny .....</b>	<b>7</b>
<b>4. Analiza kliniczna .....</b>	<b>8</b>
4.1. Metodyka przeglądu systematycznego .....	8
4.2. Wyniki przeglądu systematycznego .....	8
4.2.1. Analiza skuteczności klinicznej .....	9
4.2.2. Analiza bezpieczeństwa .....	15
4.3. Podsumowanie .....	18
<b>5. Rekomendacje kliniczne .....</b>	<b>21</b>
<b>6. Opinie ekspertów klinicznych .....</b>	<b>23</b>
<b>7. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych</b>	<b>24</b>
7.1. Oszacowania wielkości populacji .....	26
7.2. Oszacowanie wydatków płatnika publicznego .....	30
7.3. Podsumowanie analizy .....	35
<b>8. Źródła .....</b>	<b>36</b>
<b>9. Załączniki .....</b>	<b>37</b>

## 1. Podstawowe informacje o zleceniu

---

Data wpłynięcia zlecenia do AOTMiT (DD.MM.RRRR)  
i znak pisma zlecającego

12.11.2024  
PLR2.4504.1159.2024.DW

---

Pełna nazwa świadczenia opieki zdrowotnej (z pisma zlecającego):

Paklitaksel w 1. linii leczenia raka żołądka (załącznik C.47 w katalogu leków refundowanych w chemioterapii)

---

Typ zlecenia: art. 31 n pkt 5 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej (Dz. U. z 2024 r. poz. 146, z późn. zm.)  
– realizacja innych zadań zleconych przez ministra właściwego do spraw zdrowia

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

## **2. Przedmiot i historia zlecenia**

### **2.1. Korespondencja w sprawie**

Na podstawie art. 31n pkt 5 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r., o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2024 r. poz. 146, z późn. zm.) pismem znak PLR2.4504.1159.2024.DW (data wpływu do AOTMiT 18.11.2024 r.) Minister Zdrowia przekazał Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) zlecenie dotyczące przygotowania materiałów analitycznych, dotyczących zasadności rozszerzenia wskazania obowiązującego obecnie dla paklitakselu w raku żołądka (załącznik C.47 w katalogu leków refundowanych w chemioterapii), poprzez umożliwienie stosowania przedmiotowej substancji w pierwszej linii leczenia, na podstawie projektu załącznika (załącznik nr 1 do zlecenia) oraz na ich podstawie proszę o wydanie opinii Rady Przejrzystości w przedmiotowym zakresie.

Zlecenie dotyczy oceny zasadności wprowadzenia przedmiotowej zmiany wraz z oszacowaniem populacji pacjentów, jak również zmian obciążenia budżetu płatnika publicznego związanego z finansowaniem paklitakselu w przedłożonym wskazaniu.

### **2.2. Opis zmian względem aktualnej sytuacji refundacyjnej**

Zgodnie z obowiązującym Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 18 grudnia 2024 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 stycznia 2025 r., substancja paclitaxel jest refundowana w katalogu chemioterapii m.in. w rozpoznaniu wg ICD-10 C16 NOWOTWÓR ZŁOŚLIWY ŻOŁĄDKA - w przypadku zaawansowanego raka żołądka w drugiej linii leczenia. Proponowana zmiana dotyczy rozszerzenia wskazania o pierwszą linię leczenia.

### 3. Problem zdrowotny

#### Rak żołądka

#### ICD-10 C.16

Wniosek dotyczy zaawansowanego raka żołądka w pierwszej i drugiej linii leczenia

#### *Etiopatogeneza*

Okolo 95% przypadków stanowi rak gruczołowy. Pod względem lokalizacji anatomicznej wyróżnia się raka wpustu (zgodnie z klasyfikacją Siewerta raków połączenia przełykowo-żołądkowego raka wpustu rozpoznaje się, gdy środek guza znajduje się między 1 cm powyżej a 2 cm poniżej górnej granicy fałdów żołądkowych; powstaje najczęściej na podłożu wieloletniego refluksu żołądkowo-przełykowego) i raka pozawpustowego, a pod względem obrazu histopatologicznego (klasyfikacja Lauréna) – raka gruczołowego typu jelitowego i typu rozlanego. Najczęstszy jest rak pozawpustowy typu jelitowego, który powstaje na podłożu przewlekłego zanikowego zapalenia błony śluzowej żołądka w przebiegu zakażenia H. pylori. Rak rozlany cechuje się agresywnym przebiegiem i szerzeniem się komórek nowotworowych w ścianie żołądka (najczęściej trzonu) w sposób rozproszony; nierzadko rozwija się u osób młodych na podłożu zespołów predyspozycji genetycznej, takich jak dziedziczny rozlany rak żołądka.

Rak wczesny to nowotwór, którego naciek nie przekracza warstwy błony podśluzowej, bez względu na obecność przerzutów w regionalnych węzłach chłonnych.

#### *Obraz kliniczny i przebieg naturalny*

„Klasyczne” objawy kliniczne raka żołądka (typowe dla raka zaawansowanego): zmniejszenie/utrata łaknienia, utrata masy ciała i niedożywienie, wczesne uczucie sytości (zwłaszcza w raku rozlanym), wymioty, dysfagia/odynofagia (szczególnie w raku wpustu), stały ból w nadbrzuszu, objawy krwawienia z przewodu pokarmowego (smoliste stolce, osłabienie), czasem wyczuwalny guz w nadbrzuszu, powiększony węzeł chłonny nadobojczykowy lewy (węzeł Virchowa).

#### *Leczenie i rokowanie*

Rak zaawansowany: szanse wyleczenia daje tylko leczenie operacyjne – całkowite lub prawie całkowite wycięcie żołądka z usunięciem jak największej liczby węzłów chłonnych – grupy D1 (okołożołądkowe) i D2 (w okolicy pnia trzewnego i jego gałęzi). Leczenie operacyjne najczęściej wymaga skojarzenia z okołoperacyjną chemioterapią lub adiuwantową radiochemioterapią. W raku nieresekcyjnym stosuje się chemioterapię paliatywną, która może być kojarzona z leczeniem trastuzumabem (w guzach wykazujących nadekspresję HER2) lub immunoterapią niwolumabem lub pembrolizumabem (w przypadku ekspresji PD-L1 w nowotworze). W postępowaniu paliatywnym rozważ napromienianie, gdy nie ma możliwości resekcji żołądka, a choroba przebiega z istotnym krwawieniem z guza lub zwężeniem wpustu lub odźwiernika; ponadto stosuje się operacje omijające oraz metody endoskopowe (stenty, ablacja plazmą argonową, gastrostomia). Wczesne wdrożenie wielodyscyplinarnego leczenia wspomagającego (m.in. wsparcie żywieniowe i psychologiczne) poprawia jakość życia oraz wydłuża przeżycie.

Źródło: *mp.pl Interna – Mały podręcznik*

## 4. Analiza kliniczna

Niniejsze opracowanie dotyczy wskazań zamieszczonych w propozycji „Załącznika C.47 PACLITAXEL” i obejmuje wskazanie „C16 NOWOTWÓR ZŁOŚLIWY ŻOŁĄDKA w przypadku zaawansowanego raka żołądka w pierwszej i drugiej linii leczenia”.

### 4.1. Metodyka przeglądu systematycznego

W celu odnalezienia dowodów naukowych dotyczących skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania paklitakselu w pierwszej linii leczenia zaawansowanego raka żołądka, analitycy Agencji przeprowadzili w dniu 17.01.2025 r. wyszukiwanie w bazach medycznych: MEDLINE (via PubMed), EMBASE (via Ovid) oraz CENTRAL (via Cochrane Library).

W przeglądzie zastosowano kryteria selekcji opisane zgodnie ze schematem PICO(s) przedstawionym w tabeli poniżej.

Tabela 1. Schemat PICO(s)

	Kryterium włączenia	Kryterium wykluczenia
<b>Populacja</b>	Pacjenci z zaawansowanym rakiem żołądka	Inna populacja
<b>Interwencja</b>	Paklitaxel stosowany w 1. linii leczenia w dowolnym schemacie refundowanym	Substancja inna niż paklitaxel Substancja nierefundowana w Polsce stosowana w schemacie z paklitakselem
<b>Komparatory</b>	Dowolny	Nierefundowane w Polsce
<b>Punkty końcowe</b>	OS PFS Odpowiedź na leczenie (w tym ORR) Bezpieczeństwo	Jakość życia, farmakokinetyka, farmakodynamika, odpowiedź na leczenie
<b>Typ badań</b>	W pierwszej kolejności badania RCT fazy 3, badania fazy 2, następnie w kolejności siły dowodów: badania prospektywne, badania retrospektywne. Badania w języku angielskim lub polskim	Publikacje w innym języku niż wymienione, opisy/ serie przypadków, badania in vivo / in vitro. Publikacje opublikowane wyłącznie w postaci abstraktu / posteru* Analizy post-hoc.
* do przeglądu włączano abstrakty konferencyjne, o ile wносиły dodatkowe informacje, np. w szczególnych populacjach, dla których nie odnaleziono odpowiedniej publikacji pełnotekstowej. ORR – obiektywna odpowiedź na leczenie, PFS – czas wolny od progresji choroby, OS – przeżycie całkowite		

Zastosowaną strategię wyszukiwania, schemat PRISMA oraz listę odrzuconych publikacji pełnotekstowych przedstawiono w załącznikach w rozdz. 9.

### 4.2. Wyniki przeglądu systematycznego

W wyniku przeprowadzonego przeglądu odnaleziono 7 badań spełniających kryteria włączenia do przeglądu: Kim 2019, Li 2011, Lu 2018, Nakajima 2020, Park 2006, Xie 2019 i Zhao 2022.

Charakterystykę włączonych badań zamieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 2. Skrócona charakterystyka badań włączonych do analizy klinicznej

#	Badanie (ID)	Metodyka	N	Interwencje N	Punkty końcowe
1	Kim 2019 (NCT01283204)	RCT, faza II	177	1) S-1+CIS*, N=45 2) FOLFOX (OXA+5-FU), N=44 3) DOC+5-FU, N=45 4) PAC+5-FU, N=43	I – rzędowe: PFS Pozostałe: OS; odsetek odpowiedzi na leczenie; profil bezpieczeństwa
2	Li 2011	RCT, faza II	94	1) PAC+5-FU+CIS, N=50 2) FOLFOX-4 (OXA+5-FU+LV), N=44	I – rzędowe: odsetek jednorocznych przeżyć Pozostałe: odsetek odpowiedzi na leczenie; bezpieczeństwo
3	Lu 2018 (NCT01015339)	RCT, faza III	320	1) PAC+CAP, N=160 2) CIS+CAP, N=160	I – rzędowe: PFS Pozostałe: odsetek kontroli choroby (DCR, suma odsetków odpowiedzi całkowitych – CR, częściowych – PR i odsetków choroby stabilnej - SD); odsetek obiektywnych odpowiedzi (ORR, proporcja CR+PR do



					wszystkich leczonych pacjentów); OS; bezpieczeństwo, jakość życia
4	Nakajima 2020 (JCOG1108/WJOG7312G)	RCT, faza II/III	101	1) 5-FU+LV, N=51 2) 5-FU+LV+PAC (FLTAX), N=50	I – rzędowe: OS Pozostałe: PFS, czas do niepowodzenia leczenia, bezpieczeństwo, odsetek odpowiedzi na leczenie (dot. wodobrzusza), jakość życia
5	Park 2006	RCT, faza II	77	1) PAC+5-FU, N=38 2) DOC+5-FU, N=39	I – rzędowe: odsetek odpowiedzi na leczenie Pozostałe: czas trwania odpowiedzi, OS, PFS, przeżycie wolne od niepowodzenia leczenia, bezpieczeństwo
6	Xie 2019	RCT	60	1) FOLFOX-4 (OXA+5-FU+LV), N=30 2) PAC+5-FU+CIS, N=30	Odsetek odpowiedzi na leczenie, jakość życia, odsetki przeżyć, bezpieczeństwo
7	Zhao 2022 (SYLT/FNF-004)	RCT, faza II	90	1) ivPAC+OXA+5-FU+LV, N=30 2) ipPAC+OXA+5-FU+LV, N=29 3) mFOLFOX6 (OXA+5-FU+LV), N=30	I – rzędowe: PFS Pozostałe: OS, odsetki odpowiedzi na leczenie, bezpieczeństwo
* w schemacie zastosowano nierefundowany w Polsce lek S-1, dlatego w analizie klinicznej nie uwzględniono wyników dla tej grupy (zgodnie z przyjętym kryterium wykluczenia) 5-FU – 5-fluorouracyl; CAP – kapecytabina; DOC – docetaksel; ipPAC – dootrzewnowy paklitaksel ; ivPAC – dożylny paklitaksel; LV – leukoworyna; OXA – oksaliplatyna; PAC – paklitaksel; S-1 – tegafur/gimeracil/oteracil					

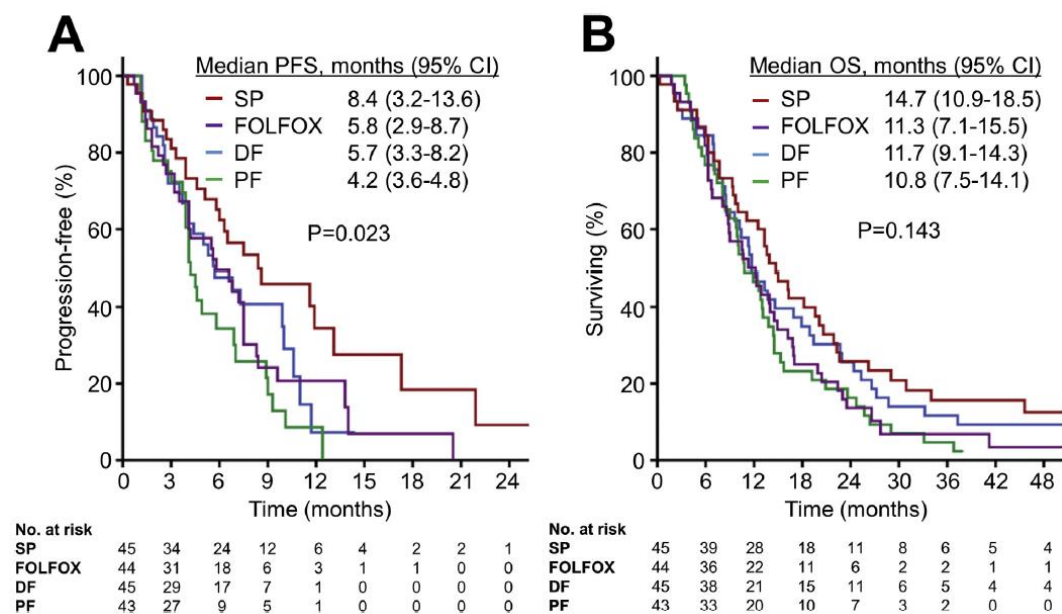
#### 4.2.1. Analiza skuteczności klinicznej

##### ➤ Kim 2019

Mediana okresu obserwacji wyniosła 12,4 mies. [zakres: 0,3 – 76,8].

Mediana PFS wyniosła odpowiednio dla FOLFOX, DF i PF: 5,8 mies. [95%CI: 2,9 – 8,7], 5,7 [95%CI: 3,3 – 8,2] i 4,2 [95%CI: 3,6 – 4,8]. Różnica była istotna statystycznie ( $p=0,023$ ; wykres poniżej).

Mediana OS w grupie FOLFOX, DF i PF wyniosła odpowiednio: 11,3 mies. [95%CI: 7,1 - 15,5], 11,7 [95%CI: 9,1 - 14,3] i 10,8 [95%CI: 7,5 – 14,0] i nie wykazano istotnej statystycznie różnicy pomiędzy wszystkimi czterema<sup>1</sup> grupami ( $p=0,143$ ; wykres poniżej).



Rysunek 1. Przeżycie wolne od progresji (PFS) (A) i przeżycie całkowite (OS) (B). Schemat SP zawierający nierefundowany S-1 nieuwzględniony w niniejszej analizie klinicznej.

<sup>1</sup> w analizie klinicznej nie uwzględniano wyników dla grupy stosującej schemat zawierający lek S-1, jest to lek nierefundowany w Polsce

ORR (PR+CR) wyniósł 25% w grupie FOLFOX, 16% w grupie DF i 32,6% w grupie PF (tabela poniżej).

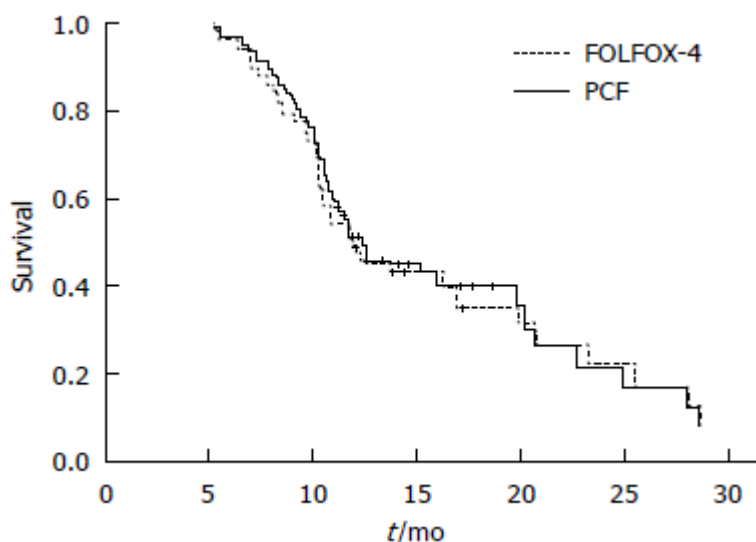
**Tabela 3. Odpowiedź na leczenie**

Odpowiedź	FOLFOX (N=44)	DF (N=45)	PF (N=43)
Pacjenci z mierzalną chorobą	38 (86%)	38 (84%)	40 (93%)
Najlepsza ogólna odpowiedź			
Odpowiedź całkowita (CR)	1 (2%)	0 (0%)	0 (0%)
Odpowiedź częściowa (PR)	10 (23%)	7 (16%)	14 (33%)
Choroba stabilna (SD)	20 (46%)	27 (60%)	19 (44%)
Nie-CR/nie-PD	6 (14%)	6 (13%)	1 (2%)
Progresja choroby (PD)	7 (16%)	5 (11%)	9 (21%)
Obiektywna odpowiedź (ORR)	11 (25%)	7 (16%)	14 (33%)
Kontrola choroby	37 (84%)	40 (89%)	34 (79%)

FOLFOX: OXA+5-FU; DF: DOC+FU; PF: PAC+5-FU

### ➤ Li 2011

Mediana czasu przeżycia w grupie PCF wyniosła 10,8 mies. [95%CI: 8,9 - 2,7], natomiast w grupie FOLFOX-4 9,9 mies. [95%CI: 8,3 - 11,4]. Odsetek jednorocznych przeżyć pacjentów w grupie PCF wyniósł 36,0%, natomiast w grupie FOLFOX-4 34,1%. Nie wykazano istotnych różnic pomiędzy grupami w zakresie ww. punktów końcowych (wykres poniżej).



**Rysunek 2. Krzywe przeżycia całkowitego dla pacjentów w grupie PCF i FOLFOX-4.**

W grupie PCF, 1 pacjent uzyskał odpowiedź całkowitą, 23 pacjentów uzyskało odpowiedź częściową, u 17 stwierdzono chorobę stabilną i u 9 progresję choroby. Odsetek obiektywnych odpowiedzi wyniósł 48%.

W grupie FOLFOX-4, 1 pacjent uzyskał odpowiedź całkowitą, 19 pacjentów uzyskało odpowiedź częściową, u 16 stwierdzono chorobę stabilną i u 8 progresję choroby. Odsetek obiektywnych odpowiedzi wyniósł 45,5%.

**Tabela 4. Odpowiedź na leczenie**

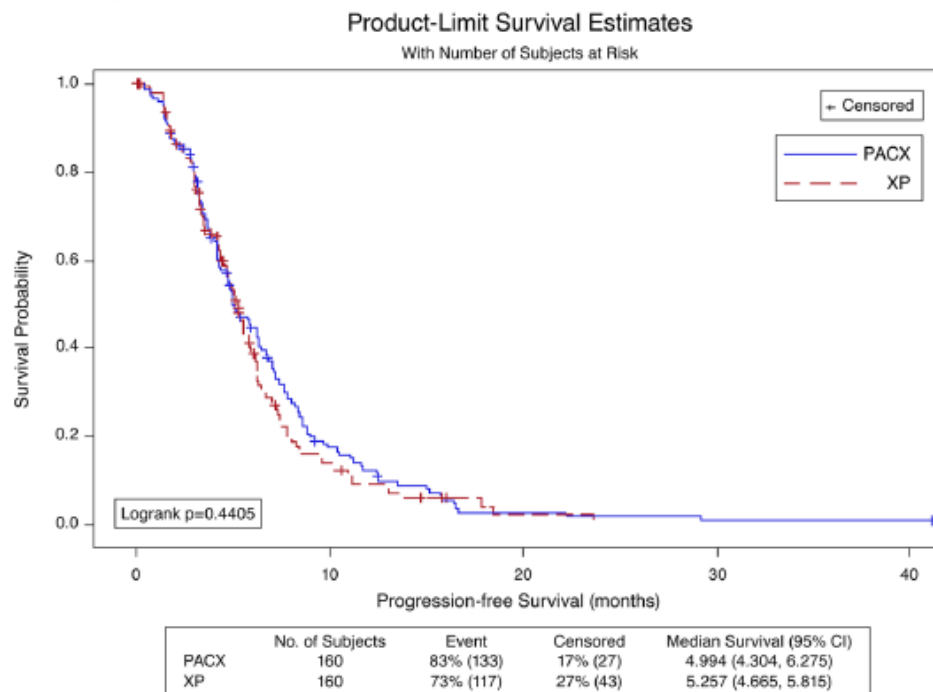
Odpowiedź	PCF (N=50)	FOLFOX-4 (N=44)
Odpowiedź całkowita (CR)	1 (2%)	1 (2,3%)
Odpowiedź częściowa (PR)	23 (46%)	19 (43,2%)
Choroba stabilna (SD)	17 (34%)	16 (36,4%)
Progresja choroby (PD)	9 (18%)	8 (18,2%)
Odsetek obiektywnych odpowiedzi (CR+PR)	48%	45,5%

### ➤ Lu 2018

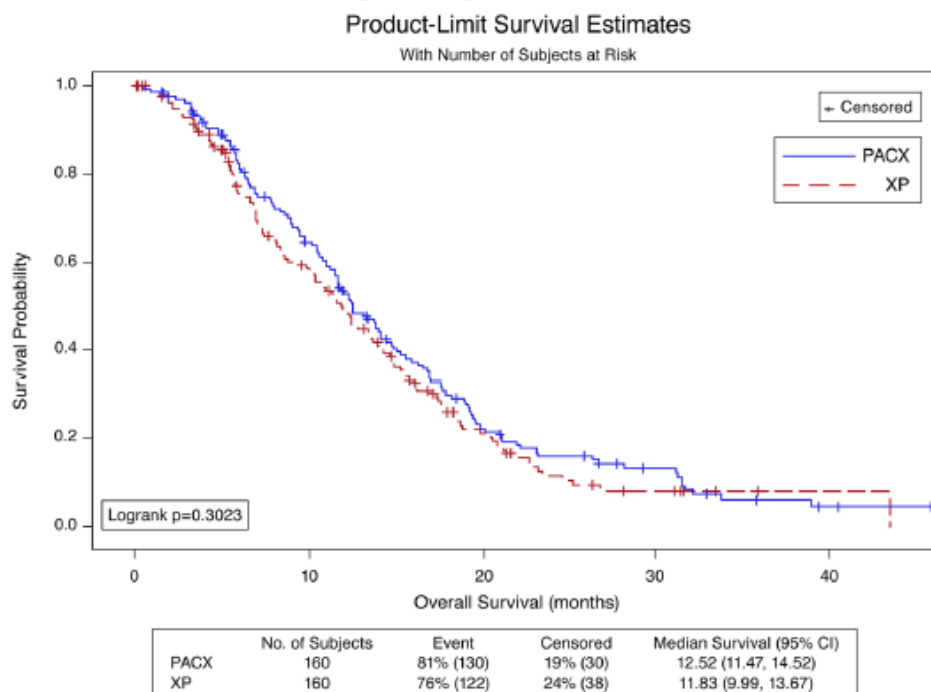
Mediana czasu obserwacji wyniosła 31,4 mies. [95%CI: 27,7 - 35,8].

Mediana PFS, pierwszorzędowy punkt końcowy tego badania, wyniosła 5,0 [95%CI: 4,3 - 6,3] mies. w grupie PACX i 5,3 [95%CI: 4,7 - 5,8] mies. w grupie XP (HR 0,906 [95%CI: 0,706 - 1,164];  $p=0,44$ ; wykres poniżej). Mediana OS wyniosła 12,5 [95%CI: 11,5 - 14,5] mies. w grupie PACX i 11,8 [95%CI: 10,0 - 13,7] mies. w grupie XP (HR 0,878 [95%CI: 0,685–1,125];  $p=0,30$ , wykres poniżej). Zarówno w przypadku PFS, jak i OS nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami.

### a Progression-free survival was not significantly different



### b Overall survival was not significantly different



Rysunek 3. Przeżycie wolne od progresji (a), przeżycie całkowite (b)

ORR był istotnie statystycznie wyższy w grupie PACX w porównaniu z grupą XP (43,1% vs 28,8%,  $p=0,012$ ; tabela poniżej).

Tabela 5. Odpowiedź na leczenie

	PACX (N=160)	XP (N=160)	p-value
Odsetek odpowiedzi			0,022
Odpowiedź całkowita (CR)	3 (1,3%)	6 (3,6%)	
Odpowiedź częściowa (PR)	66 (41,3%)	40 (25,0%)	
Choroba stabilna (SD)	55 (34,4%)	70 (43,8%)	
Progresja choroby (PD)	16 (10,0%)	14 (8,8%)	
Odsetek obiektywnych odpowiedzi (CR+PR)			0,01
<i>n</i>	69 (43,1%)	46 (28,8%)	
95%CI	37,3% – 53,7%	24,3% – 40,0%	
OR (95%CI)		1,9 (1,2 – 3,3)	
Odsetek kontroli choroby (CR+PR+SD)			0,75
<i>n</i>	124 (77,5%)	116 (72,5%)	
95%CI	74,5% – 87,4%	72,6% – 86,2%	
OR (95%CI)		1,1 (0,6 – 2,1)	
OR – iloraz szans (ang. odds ratio)			

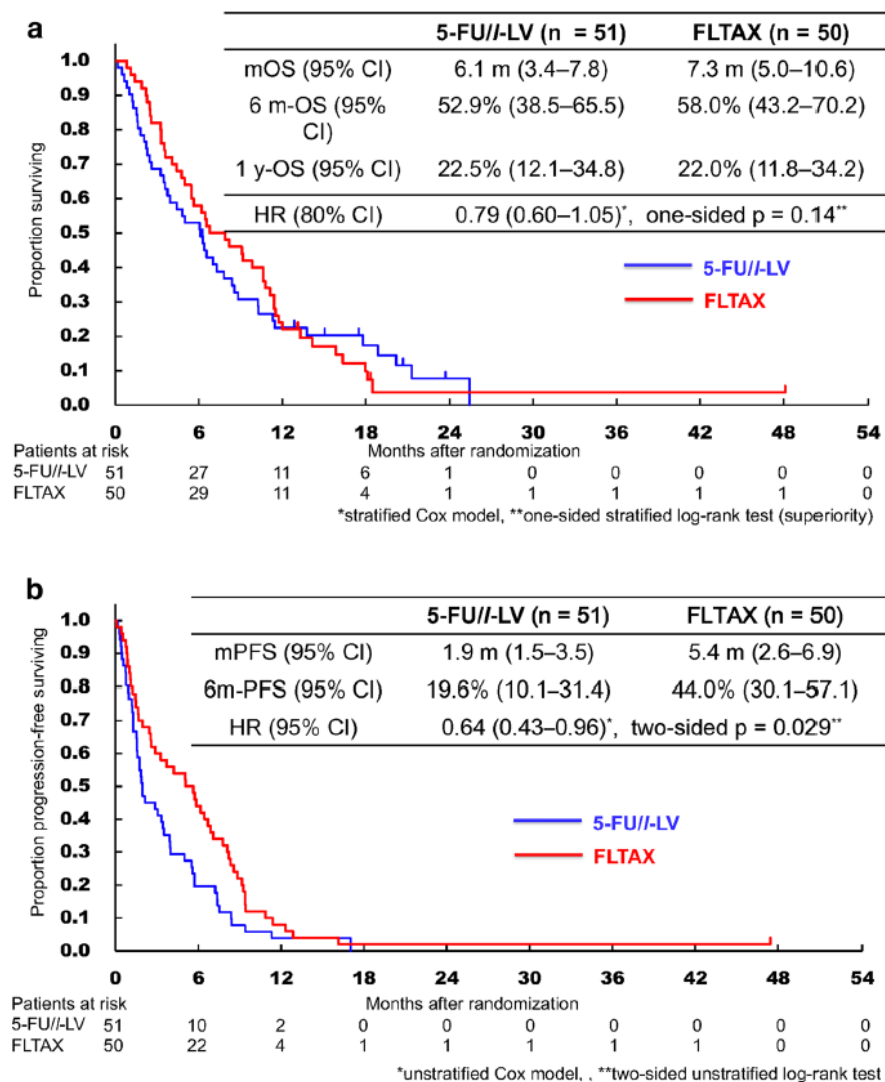
➤ **Nakajima 2020**

Mediana czasu obserwacji wyniosła 6,4 mies. (zakres: 0,2 - 48,1).

Mediany czasu przeżycia (MST) wynosiły 6,1 mies. [95%CI: 3,4 - 7,8] i 7,3 mies. [95%CI: 5,0 - 10,6] odpowiednio w ramionach 5-FU/LV i FLTAX (HR=0,79 [80%CI: 0,60 - 1,05]; jednostronne p=0,14; wykres poniżej).

Mediana PFS wyniosła 1,9 mies. [95%CI: 1,5 - 3,5] i 5,4 mies. [95%CI: 2,6 - 6,9] odpowiednio w ramionach 5-FU/LV i FLTAX (HR=0,64 [95%CI: 0,43 - 0,96]; p=0,029; wykres poniżej).

Mediana czasu do niepowodzenia leczenia wyniosła 1,9 mies. [95%CI: 1,3 - 3,1] i 5,1 mies. [95%CI: 2,0 - 6,9] odpowiednio w ramionach 5-FU/LV i FLTAX (HR 0,64 [95%CI: 0,43 - 0,96]; p=0,030; wykres poniżej).



Rysunek 4. (a) Przeżycie całkowite (b) Przeżycie wolne od progresji

## ➤ Park 2006

Mediana czasu obserwacji wyniosła 17 mies. [95%CI: 13 - 20].

Kontrolę choroby (częściowa odpowiedź i stabilna choroba) w populacji ITT uzyskano u 76% pacjentów w grupie PF i u 79% pacjentów w grupie DF. Wskaźnik odpowiedzi wyniósł 42% w przypadku PF i 33% w przypadku DF (p=0,53; tabela poniżej). Obie grupy charakteryzowały się podobnym przeżyciem wolnym od niepowodzeń leczenia (PF - 3,6 mies., DF - 4,2 mies.; p=0,92) i całkowitym przeżyciem (9,9 vs 9,3 mies.; p=0,42). W przypadku wszystkich ww. punktów końcowych nie wykazano pomiędzy grupami różnic istotnych statystycznie (tabela poniżej).

Tabela 6. Podsumowanie skuteczności leczenia

	PF (N=38)	DF (N=39)	p-value
Odpowiedź częściowa [n (%)]	16 (42)	13 (33)	-
Choroba stabilna [n (%)]	13 (34)	18 (46)	-
Progresja choroby [n (%)]	8 (21)	5 (13)	-
Całkowity odsetek odpowiedzi (ITT) [n (%; 95%CI)]	16 (42; 26 – 58)	13 (33; 19 – 48)	0,53
Czas trwania odpowiedzi (mies.) [mediana (95%CI)]	5,0 (4,1 – 5,9)	4,9 (4,4 – 5,4)	0,34
PFS (mies.) [mediana (95%CI)]	4,3 (4,0 – 4,6)	4,3 (4,1 – 4,5)	0,28
Przeżycie wolne od niepowodzenia leczenia (mies.) [mediana (95%CI)]	3,6 (2,9 – 4,2)	4,2 (4,0 – 4,4)	0,92
OS (mies.) [mediana (95%CI)]	9,9 (5,6 – 14,2)	9,3 (6,0 – 12,6)	0,42

### ➤ Xie 2019

Całkowity współczynnik efektywności leczenia (CR+PR) w grupie FOLFOX4 był istotnie wyższy niż w grupie TPF, a różnicę uznano za istotną statystycznie (73,3% vs 43,3%;  $p=0,018$ ; tabela poniżej).

Tabela 7. Odpowiedź na leczenie.

	FOLFOX (N=30)	TPF (N=30)	p-value
Odpowiedź całkowita (CR)	14	8	0,108
Odpowiedź częściowa (PR)	8	5	0,347
Choroba stabilna (SD)	5	11	0,08
Progresja choroby (PD)	3	6	0,278
Współczynnik efektywności leczenia (CR+PR) (%)	73,3	43,3	0,018

Odsetki przeżycia 2- i 3-letniego w grupie FOLFOX4 były wyższe niż w grupie TPF, a różnice były istotne statystycznie (63,3% vs 36,7%,  $p=0,039$  oraz 50% vs 23,3%,  $p=0,032$ ). Natomiast w przypadku przeżycia 1-letniego nie wykazano pomiędzy grupami różnic istotnych statystycznie (tabela poniżej).

Tabela 8. Odsetki przeżycia.

	FOLFOX (N=30)	TPF (N=30)	p-value
Odsetek przeżycia 1-letniego	20 (66.7%)	17 (56.7%)	0.426
Odsetek przeżycia 2-letniego	19 (63.3%)	11 (36.7%)	0.039
Odsetek przeżycia 3-letniego	15 (50%)	7 (23.3%)	0.032

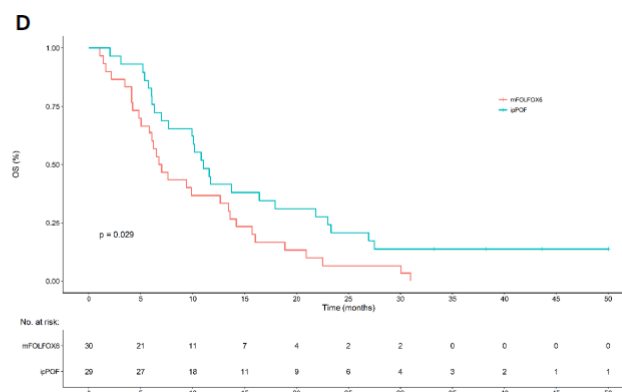
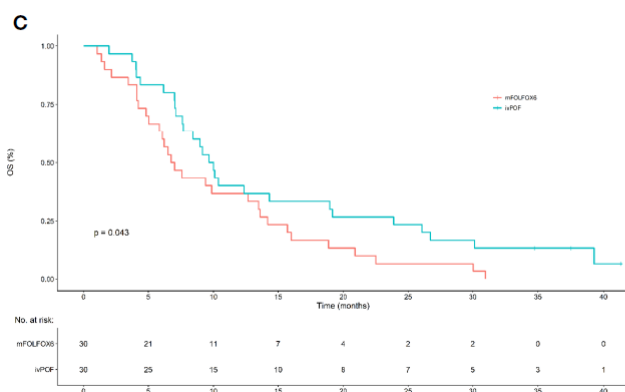
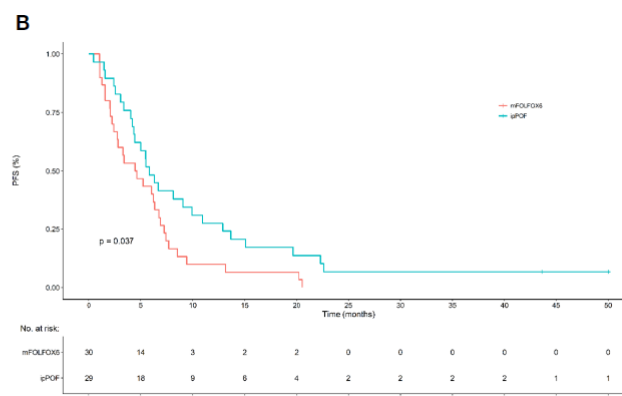
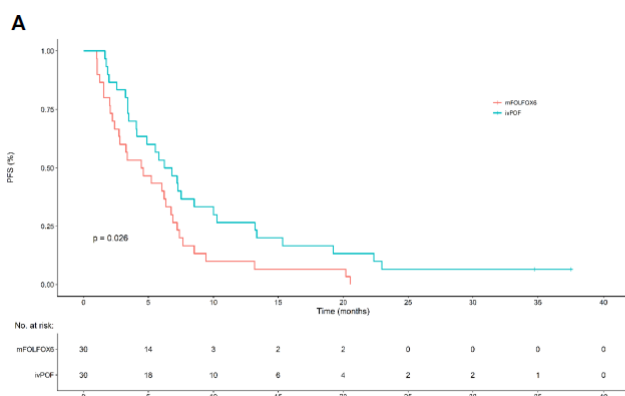
### ➤ Zhao 2022

Mediana czasu obserwacji wyniosła 41 mies. (IQR: 37 - 43).

Mediany PFS i OS dla ivPOF wyniosły 6,52 mies. [95%CI: 4,13 - 10,27] i 9,83 mies. [95%CI: 7,70 - 19,2]; dla ipPOF 5,83 mies. [95%CI: 4,43 - 10,93] i 11,03 mies. [95%CI: 9,93 - 21,8], a dla mFOLFOX6 4,55 mies. [95%CI: 2,73 - 6,87] i 6,87 mies. [95%CI: 5,83 - 13,6].

W przypadku PFS, dla porównania ivPOF vs mFOLFOX6 HR wyniósł 0,56 [95%CI: 0,33 - 0,94;  $p=0,026$ ; wykres poniżej], a dla porównania ipPOF vs mFOLFOX6 HR=0,56 ([95%CI: 0,33 - 0,96];  $p=0,037$ ; wykres poniżej).

W przypadku OS, dla porównania ivPOF vs. mFOLFOX6 HR=0,59 (95%CI: 0,35–1,00;  $p=0,043$ ; wykres poniżej), a dla porównania ipPOF vs. mFOLFOX6 HR=0,54 ([95%CI: 0,32–0,93];  $p=0,029$ ; wykres poniżej).



**Rysunek 5. Krzywe Kaplana-Meiera**

(A) Mediana PFS [mies.]: ivPOF - 6,52 [95%CI: 4,13–10,27], mFOLFOX6 - 4,55 [95%CI: 2,73–6,87], HR 0,56 [95%CI: 0,33–0,94]; p=0,026.  
 (B) Mediana PFS [mies.]: ipPOF - 5,83 [95%CI: 4,43–10,93], mFOLFOX6 - 4,55 [95%CI: 2,73–6,87], HR 0,56 [95%CI: 0,33–0,96]; p=0,037.  
 (C) Mediana OS [mies.]: ivPOF - 9,83 [95%CI: 7,70–19,2], mFOLFOX6 - 6,87 [95%CI: 5,83–13,6], HR 0,59 [95%CI: 0,35–1,00]; p=0,043.  
 (D) Mediana OS [mies.]: ipPOF - 11,03 [95%CI: 9,93–21,8], mFOLFOX6 - 6,87 [95%CI: 5,83–13,6], HR 0,54 [95%CI: 0,32–0,93]; p=0,029.

Wskaźniki odpowiedzi wyniosły 17/30 (56,7% [95%CI: 38,9 - 74,4]) dla ivPOF i 11/29 (37,9% [95%CI: 20,3–55,6]) dla ipPOF. Nie wykazano różnic istotnych statystycznie dla obu tych schematów w porównaniu z grupą mFOLFOX6 (tabela poniżej).

**Tabela 9. Odpowiedź na leczenie**

	ivPOF (N=30)	ipPOF (N=29)	mFOLFOX6 (N=30)
Odpowiedź całkowita	4 (13,3%)	2 (6,9%)	2 (6,7%)
Odpowiedź częściowa	13 (43,3%)	9 (31,0%)	9 (30,0%)
Odsetek odpowiedzi	17 (56,7%)	11 (37,9%)	11 (36,6%)
95%CI	38,9 – 74,4	20,3 – 55,6	38,9 – 74,4
Choroba stabilna	9 (30,0%)	12 (41,4%)	12 (40%)
Progresja choroby	3 (10,0%)	6 (20,7%)	6 (20,0%)
Brak oceny odpowiedzi	1 (3,3%)	0	1 (3,3%)

p=0,121 dla ivPOF vs mFOLFOX6; p=0,920 dla ipPOF vs mFOLFOX6; p=0,50 dla ivPOF vs ipPOF.

## 4.2.2. Analiza bezpieczeństwa

**➤ Kim 2019**

Zdarzenia niepożądane stopnia 3/4 zgłoszono u 72%, 70% i 34% pacjentów odpowiednio w ramionach FOLFOX, DF i PF. Hematologiczne zdarzenia niepożądane stopnia 3/4 występowały rzadziej w ramieniu PF niż w pozostałych grupach. Neutropenię zgłoszono u 60% pacjentów w grupie DF, 50% w grupie FOLFOX i 7% w grupie PF. Gorączkę neutropeniczną zgłoszono u pięciu pacjentów (11%) w grupie DF. Nudności zgłaszano u 16% pacjentów w ramieniu FOLFOX. Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia wystąpiły u 11% w ramieniu FOLFOX, 13% w ramieniu DF i 12% w ramieniu PF. W grupie DF wystąpił 1 zgon związany z leczeniem z powodu wstrząsu septycznego.

**Tabela 10. Zdarzenie niepożądane związane z leczeniem występujące z częstotliwością ≥5%**

Zdarzenie niepożądane	FOLFOX (n=44)		DF (n=45)		PF (n=43)	
	Dowolny st. (%)	St. 3/4 (%)	Dowolny st. (%)	St. 3/4 (%)	Dowolny st. (%)	St. 3/4 (%)
Całkowita liczba pacjentów ze ZN	43 (98)	31 (72)	43 (96)	30 (70)	41 (95)	14 (34)
Przerwanie leczenia wskutek ZN	5 (11)	-	6 (13)	-	5 (12)	-
Neutropenia	35 (80)	22 (50)	35 (78)	27 (60)	8 (19)	3 (7)
Anemia	34 (77)	2 (5)	39 (87)	2 (4)	34 (79)	2 (5)
Trombocytopenia	25 (57)	1 (2)	6 (13)	1 (2)	7 (16)	1 (2)
Gorączka neutropeniczna	0 (0)	0 (0)	5 (11)	5 (11)	0 (0)	0 (0)
Mdłości	22 (50)	7 (16)	20 (44)	3 (7)	16 (37)	2 (5)
Wymioty	14 (32)	2 (5)	4 (9)	0 (0)	7 (16)	0 (0)
Biegunka	10 (23)	0 (0)	14 (31)	2 (4)	6 (14)	0 (0)
Zaparcie	9 (20)	0 (0)	8 (18)	0 (0)	9 (21)	0 (0)
Zapalenie jamy ustnej	2 (5)	0 (0)	7 (16)	1 (2)	3 (7)	0 (0)
Anoreksja	24 (55)	4 (9)	26 (58)	2 (4)	18 (42)	1 (2)
Zmęczenie	17 (39)	2 (5)	23 (51)	0 (0)	17 (40)	2 (5)
Neuropatia	22 (50)	1 (2)	9 (20)	0 (0)	18 (42)	1 (2)
Podwyższony poziom kreatyniny	0 (0)	0 (0)	1 (2)	0 (0)	3 (7)	0 (0)
Podwyższony poziom AST	28 (64)	0 (0)	17 (38)	1 (2)	12 (28)	2 (5)
Podwyższony poziom ALT	17 (39)	0 (0)	10 (22)	0 (0)	11 (26)	1 (2)

### ➤ Li 2011

Żaden pacjent nie został wykluczony z analizy skuteczności ze względu na ciężkie działania niepożądane. Neutropenia stopnia 3/4 wystąpiła odpowiednio u 8% i 10% pacjentów w grupach PCF i FOLFOX-4. Niedokrwistość wystąpiła odpowiednio u 60% i 57% pacjentów w grupach PCF i FOLFOX-4. Nudności i wymioty wystąpiły odpowiednio u 12,0% i 9% pacjentów w grupach PCF i FOLFOX-4. Łysienie stopnia 3/4 wystąpiło odpowiednio u 10,0% i 0% pacjentów w grupie PCF i FOLFOX-4 ( $p < 0,05$ ). Działanie neurotoksyczne stopnia 1/2 zaobserwowano u 6% i 17% pacjentów odpowiednio w grupie PCF i FOLFOX-4 ( $p < 0,05$ ).

Biegunka, toksyczne działanie na wątrobę lub nerki oraz owrzodzenie błony śluzowej jamy ustnej występowały stosunkowo rzadko i były łagodne.

### ➤ Lu 2018

Najczęstszymi działaniami niepożądanymi związanymi z leczeniem w obu grupach były zaburzenia krwi i układu chłonnego oraz zaburzenia układu żołądkowo-jelitowego. Częstość występowania związanej z leczeniem leukopenii, małopłytkowości, nudności, wymiotów, braku apetytu i zaburzeń naczyniowych była istotnie większa w grupie XP niż w grupie PACX (wszystkie  $p < 0,05$ ). Łysienie oraz zaburzenia układu mięśniowo-szkieletowego i tkanki łącznej występowały częściej w grupie PACX niż w grupie XP (wszystkie  $p < 0,05$ ). Analiza zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem na poziomie III lub IV wykazała, że częstość występowania niedokrwistości, małopłytkowości, wymiotów i nudności była istotnie większa w grupie XP niż w grupie PACX (wszystkie  $p < 0,05$ ). U 6 (3,8%) pacjentów w grupie PACX i 4 (2,7%) pacjentów w grupie XP wystąpiły ciężkie zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (tabela poniżej).

Tabela 11. Zdarzenia niepożądane w stopniu  $\geq 3$  z częstotliwością  $\geq 5\%$

Zdarzenie niepożądane	PACX (N=158)	XP (N=147)	p-value
Pacjenci raportujący ZN	54 (34,2)	59 (40,1)	0,28
Choroby układu krwionośnego i limfatycznego	43 (27,2)	37 (25,2)	0,69
Leukopenia	20 (12,7)	14 (9,5)	0,38
Neutropenia	33 (20,9)	23 (15,6)	0,24
Anemia	3 (1,9)	10 (6,8)	0,03
Choroby ukł pokarmowego	8 (5,1)	18 (12,2)	0,03
Mdłości	3 (1,9)	12 (8,2)	0,01
Wymioty	4 (2,5)	14 (9,5)	0,01

### ➤ Nakajima 2020

Analiza bezpieczeństwa wykazała, że zdarzenia niepożądane (ZN) stopnia 3. lub 4. wystąpiły odpowiednio u 78,4% i 77,1% pacjentów w ramionach 5-FU/LV i FLTAX.

ZN stopnia 3. lub 4. wystąpiły u 9 pacjentów (90,0%) z masywnym wodobrzuszem i nieprzyjmujących pokarmu w grupie otrzymującej 5-FU/LV; 6 pacjentów (75,0%) w ramieniu FLTAX; 12 pacjentów (92,3%) z ECOG PS 2, w ramieniu 5-FU/LV; i 12 pacjentów (92,3%) w ramieniu FLTAX.

ZN stopnia 3. lub 4., które wystąpiły u  $> 15\%$  pacjentów, występowały częściej w grupie otrzymującej 5-FU/LV, z wyjątkiem niedokrwistości.

Dziwięciu pacjentów w każdym ramieniu przerwało leczenie z powodu działań niepożądanych lub odmowy związanej z toksycznością.

Dwóch pacjentów w ramieniu 5-FU/LV zmarło z przyczyn związanych z leczeniem.

Cztery zgony (7,8%) wystąpiły w ciągu 30 dni od randomizacji w ramieniu 5-FU/LV i jeden (2,1%) w ramieniu FLTAX.

Dwunastu pacjentów (23,5%) zmarło w ciągu 30 dni od ostatniego protokołu leczenia w ramieniu 5-FU/LV i trzech (6,3%) w ramieniu FLTAX.

Tabela 12. Zdarzenia niepożądane w stopniu  $\geq 3$  z częstością występowania  $> 10\%$ .

Zdarzenie niepożądane	5-FU/LV (N=50)	FLTAX (N=48)
Leukopenia	28,0%	12,5%
Neutropenia	30,0%	20,8%
Anemia	12,0%	25,0%
	5-FU/LV (N=51)	FLTAX (N=48)
Anoreksja	47,1%	31,3%



Zmęczenie	17,6%	12,5%
Mdłości	9,8%	10,4%
Wysoki poziom AST	14,0%	8,3%
Wysoki poziom ALT	12,0%	4,2%
Wysoki poziom ALP	12,0%	6,3%
Hiponatremia	18,0%	18,8%
Hiperglikemia	6,3%	13,3%
Zgon związany z leczeniem (n: 51 vs 48)	3,9%*	0,0%
*1 pacjent z gorączką neutropeniczną, 1 pacjent z sepsą		

### ➤ Park 2006

Najczęściej spotykanymi działaniami toksycznymi były objawy żołądkowo-jelitowe i neurotoksyczność, które można było opanować poprzez odpoczynek, zmniejszenie dawki lub przerwanie leczenia.

Nudności i wymioty stopnia 3. lub 4., choć trudne do odróżnienia od objawów choroby podstawowej, zaobserwowano odpowiednio u sześciu i 13 pacjentów w grupach PF i DF. Gorączka neutropeniczna wystąpiła u czterech pacjentów w grupie PF i ośmiu pacjentów w grupie DF. Dwóch pacjentów w grupie PF zmarło pomiędzy cyklami chemioterapii: jeden pacjent zmarł z powodu niewydolności oddechowej połączonej z gorączką, a drugi pacjent zmarł po pierwszym cyklu z powodu masywnego krwawienia z guza pierwotnego.

Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w zakresie toksyczności w stopniu 3 lub 4 (PF – 68% vs DF - 85%; p=0,09).

Tabela 13. Odsetek zdarzeń niepożądanych w stopniu 3 lub 4.

Zdarzenie niepożądane	Stopień 3/4 [n(%)]	
	PF (N=38)	DF (N=38)
Hemoglobina	1 (3)	6 (16)
Neutrofile	7 (18)	8 (21)
Płytki krwi	2 (5)	2 (5)
Gorączka neutropeniczna	4 (11)	8 (21)
Wątroba	1 (3)	0
Zmęczenie	3 (8)	5 (13)
Neuropatia obwodowa	15 (40)	4 (11)
Skóra	1 (3)	6 (16)
Mdłości i wymioty	6 (16)	13 (34)
Zapalenie błony śluzowej	5 (13)	16 (42)
Biegunka	3 (8)	8 (21)

### ➤ Xie 2019

Odsetek neurotoksyczności w grupie FOLFOX4 był istotnie statystycznie wyższy niż w grupie TPF (56,7% vs 26,7%; p=0,018), jednocześnie odsetek trombocytopenii w grupie FOLFOX4 był istotnie statystycznie niższy niż w grupie TPF (33,3% vs 60%; p=0,038).

W przypadku zaburzeń czynności wątroby i nerek, reakcji żołądkowo-jelitowych i leukopenii nie wykazano różnic istotnych statystycznie pomiędzy grupami.

Tabela 14. Zdarzenia niepożądane

Zdarzenie niepożądane	FOLFOX (N=30)	TPF (N=30)	P-value
Neurotoksyczność	17 (56,7%)	8 (26,7%)	0,018
Trombocytopenia	10 (33,3%)	18 (60%)	0,038
Zmiany wątrobowe i nerkowe	11 (36,7%)	16 (53,3%)	0,194
Reakcje żołądkowo-jelitowe	11 (36,7%)	14 (46,7%)	0,432
Leukopenia	12 (40%)	14 (46,7%)	0,602

### ➤ Zhao 2022

Częstość występowania zdarzeń niepożądanych stopnia 3. lub 4. była podobna (ivPOF – 50,0%; ipPOF – 51,7%; i mFOLFOX6 – 56,7%).

Najczęstszymi działaniami niepożądanymi stopnia 3. lub 4. były neutropenia, biegunka, leukopenia, zmęczenie i neuropatia czuciowa (tabela poniżej). Nie wykazano różnic między grupami w zakresie toksyczności wszystkich stopni lub stopnia 3 lub 4, z wyjątkiem zwiększonej aktywności aminotransferazy alaninowej wszystkich stopni w ivPOF. U jednego pacjenta w grupie ipPOF doszło do podskórnej implantacji guza, co wiązało się ze słabą odpowiedzią na chemioterapię. Wszystkie pięć reakcji alergicznych przypisano oksaliplatynie (ivPOF, 3; ipPOF, 1; mFOLFOX6, 1). Ból brzucha stopnia 1. lub 2. wystąpił u sześciu pacjentów w grupie ipPOF, wywołany stymulacją cewnika, który ustąpił po zmianie położenia cewnika. Nie wystąpiło żadne niespodziewane, poważne zdarzenie niepożądane ani zgon związany z protokołem.

Tabela 15. Zdarzenie niepożądane w stopniu 3 lub 4.

Zdarzenie niepożądane	ivPOF (N=30) n (%)	ipPOF (N=29) n (%)	mFOLFOX6 (N=30) n (%)
Dowolne	15 (50,0)	15 (51,7)	17 (56,7)
Leukopenia	3 (10,0)	4 (13,8)	3 (10,0)
Neutropenia	9 (30,0)	10 (34,5)	10 (33,3)
Gorączka neutropeniczna	1 (3,3)	1 (3,4)	0
Anemia	1 (3,3)	1 (3,4)	0
Trombocytopenia	0	0	1 (3,3)
Zmęczenie	3 (10,0)	2 (6,9)	1 (3,3)
Anoreksja	2 (6,7)	1 (3,4)	1 (3,3)
Mdłości	2 (6,7)	0	0
Wymioty	1 (3,3)	0	0
Biegunka	4 (13,3)	6 (20,7)	4 (13,3)
Neuropatia czuciowa	3 (10,0)	1 (3,4)	3(3,3)
Zapalenie jamy ustnej	1 (3,3)	0	1 (3,3)
Ból mięśni	0	1 (3,4)	0

### 4.3. Podsumowanie

Do analizy klinicznej włączono 7 badań RCT spełniających kryteria włączenia do przeglądu: Kim 2019, Li 2011, Lu 2018, Nakajima 2020, Park 2006, Xie 2019 i Zhao 2022.

#### Analiza skuteczności klinicznej

##### **Kim 2019**

##### **FOLFOX (OXA+5-FU) vs DF (DOC+5-FU) vs PF (PAC+5-FU)**

Mediana PFS wyniosła odpowiednio dla FOLFOX, DF i PF (PAC+5-FU): 5,8 mies. [95%CI: 2,9 – 8,7], 5,7 [95%CI: 3,3 – 8,2] i 4,2 [95%CI: 3,6 – 4,8]. Różnica była istotna statystycznie ( $p=0,023$ ). W przypadku mediany OS nie wykazano istotnej statystycznie różnicy pomiędzy wszystkimi czterema grupami ( $p=0,143$ ). Odsetek obiektywnych odpowiedzi na leczenie (PR+CR) wyniósł 25% w grupie FOLFOX, 16% w grupie DF i 32,6% w grupie PF.

##### **Li 2011**

##### **PCF (PAC+5-FU+CIS) vs FOLFOX-4 (OXA+5-FU+LV)**

Mediana OS w grupie PCF (PAC+5-FU+CIS) wyniosła 10,8 mies. [95%CI: 8,9 - 2,7], natomiast w grupie FOLFOX-4 9,9 mies. [95%CI: 8,3 - 11,4]. Odsetek jednorocznych przeżyć pacjentów w grupie PCF wyniósł 36,0%, natomiast w grupie FOLFOX-4 34,1%. Nie wykazano istotnych różnic pomiędzy grupami w zakresie ww. punktów końcowych. W grupie PCF odsetek obiektywnych odpowiedzi wyniósł 48%, natomiast w grupie FOLFOX-4 45,5%.

##### **Lu 2018**

**PACX (PAC+CAP+CAP\_podtrzymująco) vs XP (CIS+CAP)**

Mediana PFS wyniosła 5,0 mies. [95%CI: 4,3 - 6,3] w grupie PACX (PAC+CAP) i 5,3 mies. [95%CI: 4,7 - 5,8] w grupie XP (HR=0,906 [95%CI: 0,706 - 1,164; p=0,44). Mediana OS wyniosła 12,5 mies. [95%CI: 11,5 - 14,5] w grupie PACX i 11,8 mies. [95%CI: 10,0 - 13,7] w grupie XP (HR=0,878 [95%CI: 0,685 - 1,125]; p=0,30). Zarówno w przypadku PFS, jak i OS nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami. ORR był istotnie statystycznie wyższy w grupie PACX w porównaniu z grupą XP (43,1% vs 28,8%, p=0,012).

**Nakajima 2020****5-FU+LV vs FLTAX (5-FU+LV+PAC)**

Mediany czasu przeżycia wyniosły 6,1 mies. [95%CI: 3,4 - 7,8] i 7,3 mies. [95%CI: 5,0 - 10,6] odpowiednio w ramionach 5-FU/LV i FLTAX (5-FU+LV+PAC) (HR=0,79 [80%CI: 0,60 - 1,05; p=0,14).

Mediana PFS wyniosła 1,9 mies. [95%CI: 1,5 - 3,5] i 5,4 mies. [95%CI: 2,6 - 6,9] odpowiednio w ramionach 5-FU/LV i FLTAX (HR=0,64 [95%CI: 0,43 - 0,96; p=0,029).

Mediana czasu do niepowodzenia leczenia wyniosła 1,9 mies. [95%CI: 1,3 - 3,1] i 5,1 mies. [95%CI: 2,0 - 6,9] odpowiednio w ramionach 5-FU/LV i FLTAX (HR=0,64 [95%CI: 0,43 - 0,96]; p=0,030).

**Park 2006****PF (PAC+5-FU) vs DF (DOC+5-FU)**

Kontrolę choroby w populacji ITT uzyskano u 76% pacjentów w grupie PF (PAC+5-FU) i u 79% pacjentów w grupie DF. Wskaźnik odpowiedzi wyniósł 42% w przypadku PF i 33% w przypadku DF (p=0,53). Obie grupy charakteryzowały się podobnym przeżyciem wolnym od niepowodzeń leczenia (PF - 3,6 mies., DF - 4,2 mies.; p=0,92) i całkowitym przeżyciem (9,9 vs 9,3 mies.; p=0,42). W przypadku wszystkich ww. punktów końcowych nie wykazano pomiędzy grupami różnic istotnych statystycznie.

**Xie 2019****FOLFOX-4 (OXA+5-FU+LV) vs TPF (PAC+5-FU+CIS)**

Całkowity współczynnik efektywności leczenia (CR+PR) w grupie FOLFOX4 był istotnie wyższy niż w grupie TPF, a różnicę uznano za istotną statystycznie (73,3% vs 43,3%; p=0,018).

Odsetki przeżycia 2- i 3-letniego w grupie FOLFOX4 były wyższe niż w grupie TPF, a różnice były istotne statystycznie (63,3% vs 36,7%, p=0,039 oraz 50% vs 23,3%, p=0,032). Natomiast w przypadku przeżycia 1-rocznego nie wykazano pomiędzy grupami różnic istotnych statystycznie.

**Zhao 2022****ivPOF (ivPAC+OXA+5-FU+LV) vs ipPOF (ipPAC+OXA+5-FU+LV) vs mFOLFOX6 (OXA+5-FU+LV)**

Mediany PFS i OS dla ivPOF (PAC\_dozylnie+OXA+5-FU+LV) wyniosły 6,52 mies. [95%CI: 4,13 - 10,27] i 9,83 mies. [95%CI: 7,70 - 19,2]; dla ipPOF (PAC\_dootrzewnowo+OXA+5-FU+LV) 5,83 mies. [95%CI: 4,43 - 10,93] i 11,03 mies. [95%CI: 9,93 - 21,8], a dla mFOLFOX6 4,55 mies. [95%CI: 2,73 - 6,87] i 6,87 mies. [95%CI: 5,83 - 13,6].

W przypadku PFS, dla porównania ivPOF vs mFOLFOX6 HR wyniósł 0,56 [95%CI: 0,33 - 0,94]; p=0,026, a dla porównania ipPOF vs mFOLFOX6 HR=0,56 [95%CI: 0,33 - 0,96]; p=0,037).

W przypadku OS, dla porównania ivPOF vs. mFOLFOX6 HR=0,59 [95%CI: 0,35–1,00]; p=0,043, a dla porównania ipPOF vs. mFOLFOX6 HR=0,54 (95%CI: 0,32–0,93); p=0,029).

Wskaźniki odpowiedzi wyniosły 56,7% [95%CI: 38,9 - 74,4] dla ivPOF i 37,9% [95%CI: 20,3–55,6] dla ipPOF. Nie wykazano różnic istotnych statystycznie dla obu tych schematów w porównaniu z grupą mFOLFOX6.

**Analiza bezpieczeństwa****Kim 2019**

Zdarzenia niepożądane (ZN) stopnia 3/4 zgłoszono u 72%, 70% i 34% pacjentów odpowiednio w ramionach FOLFOX, DF i PF. Hematologiczne ZN stopnia 3/4 występowały rzadziej w ramieniu PF niż w pozostałych grupach. Neutropenię zgłoszono u 60% pacjentów w grupie DF, 50% w grupie FOLFOX i 7% w grupie PF. Gorączkę neutropeniczną zgłoszono u 11% pacjentów w grupie DF. Nudności zgłaszano u 16% pacjentów w ramieniu FOLFOX. ZN prowadzące do przerwania leczenia wystąpiły u 11% w ramieniu FOLFOX, 13% w

ramieniu DF i 12% w ramieniu PF. W grupie DF wystąpił 1 zgon związany z leczeniem z powodu wstrząsu septycznego.

### **Li 2011**

Neutropenia stopnia 3/4 wystąpiła odpowiednio u 8% i 10% pacjentów w grupach PCF i FOLFOX-4. Niedokrwistość wystąpiła odpowiednio u 60% i 57% pacjentów w grupach PCF i FOLFOX-4. Nudności i wymioty wystąpiły odpowiednio u 12,0% i 9% pacjentów w grupach PCF i FOLFOX-4. Łysienie stopnia 3/4 wystąpiło odpowiednio u 10,0% i 0% pacjentów w grupie PCF i FOLFOX-4 ( $p < 0,05$ ). Działanie neurotoksyczne stopnia 1/2 zaobserwowano u 6% i 17% pacjentów odpowiednio w grupie PCF i FOLFOX-4 ( $p < 0,05$ ).

### **Lu 2018**

Najczęstszymi działaniami niepożądanymi związanymi z leczeniem w obu grupach były zaburzenia krwi i układu chłonnego oraz zaburzenia układu żołądkowo-jelitowego. Częstość występowania związanej z leczeniem leukopenii, małopłytkowości, nudności, wymiotów, braku apetytu i zaburzeń naczyniowych była istotnie większa w grupie XP niż w grupie PACX (wszystkie  $p < 0,05$ ). Łysienie oraz zaburzenia układu mięśniowo-szkieletowego i tkanki łącznej występowały częściej w grupie PACX niż w grupie XP (wszystkie  $p < 0,05$ ). Analiza ZN związanych z leczeniem na poziomie III lub IV wykazała, że częstość występowania niedokrwistości, małopłytkowości, wymiotów i nudności była istotnie większa w grupie XP niż w grupie PACX (wszystkie  $p < 0,05$ ). U 6 (3,8%) pacjentów w grupie PACX i 4 (2,7%) pacjentów w grupie XP wystąpiły ciężkie ZN związane z leczeniem.

### **Nakajima 2020**

Analiza bezpieczeństwa wykazała, że ZN st. 3. lub 4. wystąpiły odpowiednio u 78,4% i 77,1% pacjentów w ramionach 5-FU/LV i FLTAX.

ZN stopnia 3. lub 4., które wystąpiły u > 15% pacjentów, występowały częściej w grupie otrzymującej 5-FU/LV, z wyjątkiem niedokrwistości.

Dziewięciu pacjentów w każdym ramieniu przerwało leczenie z powodu działań niepożądanych lub odmowy związanej z toksycznością.

Dwóch pacjentów w ramieniu 5-FU/LV zmarło z przyczyn związanych z leczeniem.

Cztery zgony (7,8%) wystąpiły w ciągu 30 dni od randomizacji w ramieniu 5-FU/LV i jeden (2,1%) w ramieniu FLTAX.

Dwunastu pacjentów (23,5%) zmarło w ciągu 30 dni od ostatniego protokołu leczenia w ramieniu 5-FU/LV i trzech (6,3%) w ramieniu FLTAX.

### **Park 2006**

Najczęściej spotykanymi działaniami toksycznymi były objawy żołądkowo-jelitowe i neurotoksyczność, które można było opanować poprzez odpoczynek, zmniejszenie dawki lub przerwanie leczenia.

Nudności i wymioty stopnia 3. lub 4., zaobserwowano odpowiednio u sześciu i 13 pacjentów w grupach PF i DF. Gorączka neutropeniczna wystąpiła u czterech pacjentów w grupie PF i ośmiu pacjentów w grupie DF. Dwóch pacjentów w grupie PF zmarło pomiędzy cyklami chemioterapii: jeden pacjent zmarł z powodu niewydolności oddechowej połączonej z gorączką, a drugi pacjent zmarł po pierwszym cyklu z powodu masywnego krwawienia z guza pierwotnego.

Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w zakresie toksyczności w st. 3 lub 4 (PF – 68% vs DF - 85%;  $p = 0,09$ ).

### **Xie 2019**

Odsetek neurotoksyczności w grupie FOLFOX4 był istotnie statystycznie wyższy niż w grupie TPF (56,7% vs 26,7%;  $p = 0,018$ ), jednocześnie odsetek trombocytopenii w grupie FOLFOX4 był istotnie statystycznie niższy niż w grupie TPF (33,3% vs 60%;  $p = 0,038$ ).

W przypadku zaburzeń czynności wątroby i nerek, reakcji żołądkowo-jelitowych i leukopenii nie wykazano różnic istotnych statystycznie pomiędzy grupami.

### **Zhao 2022**

Częstość występowania ZN st. 3. lub 4. była podobna (ivPOF – 50,0%; ipPOF – 51,7%; i mFOLFOX6 – 56,7%). Najczęstszymi ZN 3. lub 4. st. były neutropenia, biegunka, leukopenia, zmęczenie i neuropatia czuciowa. Nie wykazano różnic między grupami w zakresie toksyczności wszystkich stopni lub stopnia 3 lub 4, z wyjątkiem zwiększonej aktywności aminotransferazy alaninowej wszystkich stopni w ivPOF. Wszystkie pięć reakcji alergicznych przypisano oksaliplatynie (ivPOF - 3; ipPOF - 1; mFOLFOX6 - 1). Nie wystąpiło żadne niespodziewane, poważne ZN ani zgony związane z protokołem.

## 5. Rekomendacje kliniczne

W dniu 13 stycznia 2025 r. przeprowadzono wyszukiwanie wytycznych dotyczących stosowania paklitakselu w pierwszej linii leczenia zaawansowanego raka żołądka. Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- European Society for Medical Oncology – [www.esmo.com](http://www.esmo.com)
- National Comprehensive Cancer Network – [www.nccn.org](http://www.nccn.org)
- American Society of Clinical Oncology - [www.asco.org](http://www.asco.org)
- Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej – <http://onkologia.zalecenia.med.pl>
- Pubmed – [www.pubmed.gov](http://www.pubmed.gov)
- Google – [www.google.pl](http://www.google.pl)

Odnaleziono 5 wytycznych: National Comprehensive Cancer Network z 2024 r. (NCCN 2024), American Society of Clinical Oncology z 2023 r. (ASCO 2023), European Society for Medical Oncology z 2022 r. (ESMO 2022), Polskiej Grupy Badań nad Rakiem Żołądka z 2022 r. (PGBnRŻ 2022) oraz Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej z 2015 r. (PTOK 2015).

Spośród odnalezionych wytycznych klinicznych jedynie wytyczne NCCN zalecają stosowanie paklitakselu w pierwszej linii leczenia zaawansowanego raka żołądka.

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 16. Przegląd wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Opis zaleceń klinicznych
<p><b>NCCN 2024</b> National Comprehensive Cancer Network (USA)</p>	<p>Leczenie ogólnoustrojowe w przypadku nieoperacyjnej choroby miejscowo zaawansowanej, nawrotowej lub z przerzutami (jeśli leczenie miejscowe nie jest wskazane).</p> <p><u>1. linii leczenia:</u></p> <p>Inne rekomendowane schematy:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Fluorouracyl i irynotekan*</li> <li>• <b>Paklitaksel</b> +/- karboplatyna lub cisplatyna*</li> <li>• Docetaksel +/- cisplatyna*</li> <li>• Fluoropirymidyna* (fluorouracyl lub kapecytabina)</li> <li>• Docetaksel, cisplatyna lub oksaliplatyna i fluorouracyl*</li> </ul> <p>*trastuzumab należy dodać do chemioterapii 1. rzutu w przypadku gruczolakoraka z dodatnim wynikiem nadekspresji HER2.</p> <p><u>Przedoperacyjna chemoradioterapia</u> (Infuzję fluorouracylu można zastąpić kapecytabiną)</p> <p>Preferowane schematy:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Brak</li> </ul> <p>Inne preferowane schematy:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Paklitaksel</b> i karboplatynan (kat. 2B)</li> <li>• Fluorouracyl i oksaliplatyna (kat. 2B)</li> <li>• Fluorouracyl i cisplatyna (kat. 2B)</li> <li>• Fluoropirymidyna (fluorouracyl lub kapecytabina) (kat. 2B)</li> </ul> <p><u>Chemoradioterapia w raku nieoperacyjnym</u> (Infuzję fluorouracylu można zastąpić kapecytabiną)</p> <p>Preferowane schematy:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Fluorouracyl i oksaliplatyna</li> <li>• Fluorouracyl i cisplatyna</li> </ul> <p>Inne preferowane schematy:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Fluoropirymidyna (fluorouracyl lub kapecytabina) i <b>paklitaksel</b> (kat. 2B)</li> </ul> <p><i>Wszystkie zalecenia należą do kategorii 2A, chyba że wskazano inaczej (2A – w oparciu o dowody niższego poziomu istnieje jednolity konsensus NCCN co do tego, że interwencja jest właściwa)</i></p>
<p><b>ASCO 2023</b> American Society of Clinical Oncology (USA)</p>	<p>Brak odniesienia do stosowania paklitakselu w pierwszej linii leczenia zaawansowanego raka żołądka.</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Opis zaleceń klinicznych
<b>ESMO 2022</b> European Society for Medical Oncology (Europa)	Brak odniesienia do stosowania paklitakselu w pierwszej linii leczenia zaawansowanego raka żołądka.
<b>PGBnRŻ 2022</b> Polska Grupa Badań nad Rakiem Żołądka (Polska)	Brak odniesienia do stosowania paklitakselu w pierwszej linii leczenia zaawansowanego raka żołądka.
<b>PTOK 2015</b> Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (Polska)	Brak odniesienia do stosowania paklitakselu w pierwszej linii leczenia zaawansowanego raka żołądka.

## 6. Opinie ekspertów klinicznych

Opinie ekspertów zostały przygotowane bezpłatnie, zgodnie z aktualnymi przepisami prawnymi dotyczącymi wykonywania przez Agencję na zlecenie Ministra Zdrowia oceny technologii medycznych. W procesie przygotowywania raportu zwrócono się z prośbą o przesłanie opinii do trzech ekspertów klinicznych. Do dnia zakończenia prac nad raportem nie otrzymano odpowiedzi od ekspertów.

## 7. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych

### Założenia

Celem określenia kosztochłonności technologii oraz projekcji wydatków budżetowych przyjęto szereg założeń dot. stosowanych schematów, ich skuteczności, czasu trwania terapii, bezpieczeństwa, wielkości i dynamika populacji docelowej

#### Charakterystyka podstawowa

Celem oszacowania zasobów chemioterapii przyjęto dane dla populacji z badania CheckMate 649 dla populacji ITT, tj.:

- Średni wiek - 60,1 lat;
- Masa ciała – 67,8 kg;
- Powierzchnia ciała (BSA) -1,76 m<sup>2</sup>.

#### Wybór technologii

W ocenie uwzględniono technologie stosowane w pierwszej linii leczenia zaawansowanego nowotworu żołądka określone na podstawie wytycznych NCCN, które nie uwzględniają inhibitorów receptora programowanej śmierci 1 (PD-1) lub liganda receptora programowanej śmierci 1 (PD-L1), tj. w warunkach polskich niwolumab (stosowany w pierwszej linii leczenia w programie lekowym B.58 LECZENIE CHORYCH NA RAKA PRZEŁYKU, POŁĄCZENIA ŻOŁĄDKOWO-PRZEŁYKOWEGO I ŻOŁĄDKA (ICD-10: C15-C16), wskazane jako preferowane, a także schemat FOLFIRI, który związany jest z wyższymi kosztami i lepszymi efektami / odpowiedzią na leczenie względem schematów zawierających docetaxel lub monoterapią fluoropirydyną (Tetzlaff 2008). Przyjęto również możliwość, w przypadku występowania ekspresji HER2, leczenia trastuzumabem w skojarzeniu z wybranymi schematami chemioterapii.

Podsumowując, w analizie przedstawiono oszacowania dla poniższych schematów:

- HER2+:
  - FOxT+FOL
  - FOxT+FOL\_2
  - COxT
  - COxT\_2
  - FCisT+FOL
  - FCisT+FOL\_2
  - CCisT
- HER2-:
  - FOx+FOL
  - FOx+FOL\_2
  - Cox
  - COx\_2
  - FCis+FOL
  - FCis+FOL\_2
  - CCis
- Pozostałe:
  - FOLFIRI
  - PCar
  - PCis\_200
  - PCis\_90
  - P\_250
  - P\_80

Gdzie: F – fluoroacyl, C – kapecytabina, FOL – kwas folinowy (leukoworyna), Cis – cisplatyna, Car – karboplatyna, Ox – oksaliplatyna, IRI – irynotekan, T – trastuzumab, P – paklitaksel.

#### Skuteczność i bezpieczeństwo technologii



Ze względu na mnogość schematów terapeutycznych przyjęto, iż wskazane technologie stanowią terapię z wyboru, to jest terapię wybieraną jest optymalna dla pacjenta pod względem skuteczności, toksyczności oraz możliwości dalszego leczenia (najlepsza strategia terapeutyczna), upraszczająco przyjmując, iż profil działania jest zbliżony.

Powyższe pozwala na przyjęcie i ocenę kosztochłonności terapii dla różnych okresów obserwacji (czasu do przerwania leczenia [TTD], rozumianego również jako czas do progresji choroby [PFS]) oraz czasu przeżycia ogółem [OS]), niezależnie od realnego efektu klinicznego, który określono na podstawie badania klinicznego ToGA (Bang 2010), w którym przedstawiono zastosowanie trastuzumabu z/bez chemioterapii (fluoroacyl lub kapecytabina + cisplatyna) w populacji chorych z nowotworem żołądka (ok. 80% chorych) lub połączenia przelykowo-żołądkowego (EGJ).

Jednocześnie należy podkreślić istotne ograniczenie - analizowane schematy nie generują tożsamyh wyników klinicznych (na co wskazuje m.in. cytowane badanie ToGA). W związku z tym przedstawionych oszacowań nie należy traktować jako analiza minimalizacji kosztów (tj. porównania ustalającego koszt leku w schemacie, który równoważy wycenę technologii), a jedynie jako zestawienie kosztów generowanych w populacji i wpływ refundacji paklitakselu w rozszerzonym wskazaniu.

#### Czas trwania terapii

Przyjęto trzy warianty oszacowań:

- Miesięczny (30,25 dni);
  - Roczny (12 mies.);
- które wskazują na wielkość kosztów ponoszonych w porównywalnym czasie, oraz:
- Zgodny z czasem do przerwania leczenia (TTD) określonym w badaniu ToGA, dla mediany obserwacji 18,6 mies. w ramieniu interwencji i 17,1 mies. w ramieniu komparatora:
    - OS: 13,8 mies. vs 11,1 mies. (HR=0,74)
    - PFS: 6,7 mies. vs 5,5 mies. (HR=0,71).
- przyjęto, że TTD=PFS, oddzielnie dla schematów z trastuzumabem i bez trastuzumabu, w celu przedstawienia kosztów schematów ponoszonych do progresji choroby.

#### Koszt technologii

Koszt leków przyjęto na podstawie Komunikatu DGL dotyczącego średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii za okres od stycznia 2018 r. do października 2024 r. (Komunikat DGL) dla ostatniego dostępnego okresu (październik 2024 r.).

Koszt podania leków, oceny skuteczności przyjęto na podstawie Zarządzenia w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapia (119/2024/DGL), który skorygowano o wycenę świadczeń określoną na podstawie informatora o umowach z NFZ dla największej zawartej umowy w woj. mazowieckim<sup>2</sup> (1,77 zł/pkt). Przyjęto, że koszt podania kapecytabiny wynosi 0 zł (podanie doustne, lek wydawany w ramach świadczenia hospitalizacji związanej z podaniem pochodnej platyny, koszt porad ambulatoryjnych przyjęto jako nieistotny w analizie). Konserwatywnie przyjęto, że wszelkie leki stosowane są w ramach świadczenia 5.08.05.0000171 hospitalizacja onkologiczna u dorosłych (557,00 pkt), jednakże należy podkreślić, iż podanie substancji może mieć również miejsce w ramach innych produktów sprawozdawczych, m. in. 5.08.05.0000177 hospitalizacja jednego dnia z zastosowaniem jednorazowych pomp elastomerowych do terapii infuzyjnej (500,00 pkt) oraz 5.08.05.0000175 hospitalizacja jednego dnia z związana z podaniem leku z części A katalogu leków (390,00 pkt). W konsekwencji braku uwzględnienia kosztu leczenia zdarzeń niepożądanych założenie to można przyjąć jako racjonalne.

W oszacowaniach nie uwzględniono kosztu leczenia zdarzeń niepożądanych – przyjęto, że częstość poważnych zdarzeń niepożądanych, wymagających hospitalizacji, jest zbliżony dla analizowanych schematów (na podstawie badania ToGA), tj. nie powoduje istotnych różnic w koszcie. Równocześnie należy podkreślić wysokie koszty leczenia uzupełniającego chemioterapię (na podstawie przedstawionego zestawienia kosztów leczenia wspomagającego erytropoetę i tworzenie granulocytów obojętnochłonnych).

W tabeli przedstawiono koszty uwzględnione w analizie.

**Tabela 17. Koszt substancji czynnych uwzględnionych w analizie (Komunikat DGL)**

Wyszczególnienie	koszt za mg [zł]
paclitaxel	0,392154822
oksaliplatyna	0,43911735
karboplatyna	0,248002028

<sup>2</sup> <https://aplikacje.nfz.gov.pl/umowy/AgreementPlans/GetAgreementPlans?Year=2025&ServiceType=03&Code=70060856&Branch=07&providerSortOrder=asc&providerColName=amount&page=12&Guid=67cf477f-4d9b-6962-25b0-6a605cd3c145> [dostęp: 25.01.2025 r.]

cisplatyna	0,603702972
fluoroacyl	0,012867975
kapacytabina	0,002670461
kwas folinowy (leukoworyna)	0,168884092
docetaksel	1,045556597
trastuzumab	2,75891884
irynotekan	0,232048299

Tabela 18. Koszt świadczeń uwzględnionych w analizie (119/2024/DGL)

Kod świadczenia	Świadczenie	Wycena świadczenia [pkt]	Koszt świadczenia [zł]
5.08.05.0000171	hospitalizacja onkologiczna u dorosłych (dni 1., 2. i 3.)	557	985,89
	hospitalizacja onkologiczna u dorosłych (dzień 4. i kolejne)	501,32	887,34
5.08.05.0000173	Podstawowa porada ambulatoryjna dotycząca chemioterapii	181	320,37
5.08.05.0000172	Kompleksowa porada dotycząca chemioterapii	313	554,01
5.08.05.0000008	Okresowa ocena skuteczności chemioterapii	270,40	478,61

Wielkość i dynamika populacji docelowej

Wielkość populacji docelowej określono na podstawie danych NFZ pozyskanych w procesie analizy, w szczególności liczby chorych z rozpoznaniem ICD-10 C16 (rak żołądka), liczby chorych kwalifikowanych do programu lekowego B.58 w pierwszej linii leczenia oraz informacji z raportu OT.4231.68.2022 (AWA Opdivo), w której przedstawiono odsetek pacjentów z ekspresją PD-L1 CPS  $\geq 5$  (51%), którzy nie stanowią populacji docelowej analizy.

Szczegółową analizę wielkości populacji i dynamikę przedstawiono w kolejnym rozdziale.

## 7.1. Oszacowania wielkości populacji

### Aktualna wielkość populacji i zużycie zasobów

Poniżej przedstawiono liczbę wybranych, zrealizowanych świadczeń wraz z kwotą świadczeń w okresie 2019-2023, które zrealizowano u pacjentów z rozpoznaniem ICD-10 C16 w ciągu roku.

Tabela 19. Zestawienie liczby i kosztów zrealizowanych świadczeń (dane NFZ, opracowanie Agencji)

Wyszczególnienie	Rok	Liczba pacjentów	Liczba świadczeń rozliczonych (suma)	Liczba świadczeń rozliczonych (średnia)	Kwota świadczeń rozliczonych (suma)	Kwota świadczeń rozliczonych (średnia)	Zmiana kwoty 2023/2019 (%)
Hospitalizacje							
HOSPITALIZACJA ZWIĄZANA Z WYKONANIEM PROGRAMU	2019	122	375	3,073770492	831 901,82	6 818,87	
	2020	126	365	2,896825397	781 672,32	6 203,75	
	2021	123	433,64	3,525528455	1 058 328,84	8 604,30	
	2022	153	524,09	3,425424837	1 566 468,00	10 238,35	
	2023	280	688	2,457142857	1 666 934,45	5 953,34	+100,38%
HOSPITALIZACJA W TRYBIE JEDNODNIOWYM ZWIĄZANA Z WYKONANIEM PROGRAMU	2019	127	828	6,519685039	403 432,47	3 176,63	
	2020	123	751	6,105691057	365 507,25	2 971,60	
	2021	130	753,395	5,795346154	368 732,62	2 836,40	
	2022	152	1085,545	7,141743421	653 256,67	4 297,74	
	2023	423	2296,29	5,42858156	1 731 283,73	4 092,87	+329,14%
HOSPITALIZACJA ONKOLOGICZNA U DOROSŁYCH / ZAKWATEROWANIE	2019	335	1219	3,63880597	1 976 412,62	5 899,74	
	2020	339	1129	4,337278107	1 796 753,88	6 648,73	
	2021	323	1211,515	10,39015104	1 874 131,26	18 041,72	
	2022	377	1456,41	11,80755376	2 407 329,54	20 168,04	
	2023	390	1634,07	13,37025974	3 570 160,64	28 548,20	+80,64%
HOSPITALIZACJA JEDNEGO DNIA ZWIĄZANA Z PODANIEM LEKU Z CZĘŚCI A KATALOGU LEKÓW	2019	263	1444	12,33907692	624 524,73	4 982,22	
	2020	239	1216	9,459817352	521 641,61	3 890,42	
	2021	239	1255,155	10,07298073	554 216,08	4 260,86	
	2022	259	1443,77	10,20705128	752 217,92	5 105,79	
	2023	256	1249,795	9,541398189	801 869,62	5 935,76	+28,40%
HOSPITALIZACJA JEDNEGO DNIA Z	2019	bd	bd	bd	bd	bd	
	2020	29	92	5,74025974	51 100,00	3 101,95	

ZASTOSOWANIEM JEDNORAZOWYCH POMP ELASTOMEROWYCH DO TERAPII INFUZYJNEJ	2021	77	335,84	7,156143791	179 053,00	3 741,79	
	2022	79	335,49	6,737305936	203 041,88	4 005,14	
	2023	81	382,66	9,600163934	289 655,95	7 306,09	+466,84%*
HOSPITALIZACJA JEDNEGO DNIA W POZOSTALYCH PRZYPADKACH	2019	131	268	2,045801527	48 802,80	372,54	
	2020	96	204	2,125	37 733,44	393,06	
	2021	96	262,8	8,703157895	71 123,94	2 116,74	
	2022	123	245,47	3,670583333	108 072,60	1 697,10	
	2023	109	230,62	5,122453704	123 250,92	2 783,14	+152,55%
<b>Diagnostyka/ocena skuteczności</b>							
KOMPLEKSOWA PORADA AMBULATORYJNA DOTYCZĄCA CHEMIOTERAPII	2019	261	939	3,597701149	169 182,14	648,21	
	2020	289	998	3,453287197	181 565,02	628,25	
	2021	266	801,08	3,011578947	216 981,19	815,72	
	2022	239	921,66	7,359324895	390 231,05	3 066,44	
	2023	220	830,22	7,772694064	437 732,53	3 952,33	+158,73%
PODSTAWOWA PORADA AMBULATORYJNA DOTYCZĄCA CHEMIOTERAPII	2019	25	53	3,848484848	6 052,78	430,81	-
	2020	37	100	6,285714286	11 124,82	696,02	-
	2021	134	288,075	4,540116279	55 904,58	717,13	-
	2022	208	510,155	5,441936275	126 936,53	1 357,33	-
	2023	375	863,285	7,166064426	268 976,40	2 074,54	+4343,85%
OKRESOWA OCENA SKUTECZNOŚCI CHEMIOTERAPII	2019	220	468	2,127272727	126 368,74	574,40	-
	2020	221	490	2,21719457	132 401,36	599,10	-
	2021	182	368,16	2,022857143	99 428,18	546,31	-
	2022	183	382,4683	3,102034807	123 842,22	1 045,22	-
	2023	226	556,7504	5,947907259	228 798,10	2 472,48	+81,06%
DIAGNOSTYKA W PROGRAMIE LECZENIA CHORYCH NA RAKA PRZĘŁYKU, POŁĄCZENIA ŻOŁĄDKOWO-PRZĘŁYKOWEGO I ŻOŁĄDKA NIWOLUMABEM	2019	-	-	-	-	-	-
	2020	-	-	-	-	-	-
	2021	-	-	-	-	-	-
	2022	-	-	-	-	-	-
	2023	108	19,124	0,177074074	129 844,31	1 202,26	-
DIAGNOSTYKA W PROGRAMIE LECZENIA CHORYCH NA ZAAWANSOWANEGO RAKA ŻOŁĄDKA RAMUCYRUMABEM	2019	-	-	-	-	-	-
	2020	-	-	-	-	-	-
	2021	-	-	-	-	-	-
	2022	12	2,033	0,169416667	4 479,13	373,26	-
	2023	331	110,0729	0,332546526	663 590,99	2 004,81	-
DIAGNOSTYKA W PROGRAMIE LECZENIA ZAAWANSOWANEGO RAKA ŻOŁĄDKA	2019	171	70,4259	0,411847368	385 483,90	2 254,29	-
	2020	184	66,6377	0,362161413	364 722,98	1 982,19	-
	2021	169	68,3787	0,404607692	373 661,61	2 211,02	-
	2022	201	91,3184	0,454320398	609 904,91	3 034,35	-
	2023	85	14,8181	0,174330588	119 372,11	1 404,38	-69,03%
PLAN LECZENIA ONKOLOGICZNEGO W TRYBIE AMBULATORYJNYM	2019	219	217	0,99086758	58 590,00	267,53	-
	2020	234	228	0,974358974	61 560,00	263,08	-
	2021	224	226,585	1,011540179	61 177,95	273,12	-
	2022	240	243,34	1,013916667	81 404,43	339,19	-
	2023	180	181,75	1,009722222	75 431,28	419,06	+28,74%

\* vs rok 2020

Tabela 20. Zestawienie liczby i kosztów zrefundowanych substancji czynnych (dane NFZ, opracowanie Agencji)

Wyszczególnienie	Rok	Liczba pacjentów	Liczba jednostek rozliczonych (suma)	Liczba jednostek rozliczonych (średnia)	Kwota jednostek rozliczonych (suma)	Kwota jednostek rozliczonych (średnia)	Zmiana liczby pacjentów 2023/2019 (%)
ACIDUM LEVOFOLINICUM	2019	128	110669,3935	1937,832883	32 416,75	567,53	
	2020	129	109099,1594	1885,321821	31 759,52	548,21	
	2021	146	144679,397	2217,305941	42 524,83	650,99	
	2022	263	227594,2438	3980,129325	66 973,39	1 172,49	
	2023	352	379698,0902	6020,754753	112 351,86	1 778,86	+175%

CALCII FOLINAS	2019	220	379880,861	6926,616114	53 626,04	991,66	
	2020	251	378529,85	5547,053659	58 170,70	886,03	
	2021	242	409630,3334	5232,713251	68 711,37	863,70	
	2022	207	334184,6592	7195,402217	55 680,22	1 181,78	
	2023	156	231607	4030,274276	38 337,18	661,85	-29%
CAPECITABINUM	2019	295	38942744	480316,3782	129 517,45	1 691,83	
	2020	261	31438300	512604,573	163 580,88	2 564,64	
	2021	231	27236500	450689,8567	128 537,37	2 118,37	
	2022	213	30340324,15	551490,5314	95 893,27	1 802,14	
	2023	213	29193582,33	556479,638	84 086,27	1 614,69	-28%
CARBOPLATINUM	2019	8	8584,9635	1952,513167	1 834,72	416,05	
	2020	8	7243,793	1810,94825	1 651,52	412,88	
	2021	11	9006,8465	3624,369958	2 102,91	843,38	
	2022	8	3926,0563	1562,01365	834,90	326,10	
	2023	12	11982	2618,426667	2 498,87	552,30	50%
CISPLATINUM	2019	98	31650,41	1084,600744	15 768,74	539,93	
	2020	91	27264,97	966,727099	14 431,14	520,27	
	2021	62	16393,82	936,0299206	8 732,18	492,28	
	2022	55	16525,73	989,000893	8 407,30	520,46	
	2023	41	13191,88	1196,488788	6 876,81	663,83	-58%
DARBEPOETINUM ALFA	2019	40	33400,5	4532,624542	205 690,69	28 207,87	
	2020	38	24000	2315,746753	145 708,70	14 059,35	
	2021	34	24500	2922,077922	144 742,35	17 264,69	
	2022	54	49500	3294,642857	287 979,50	19 167,79	
	2023	46	43000	3617,307692	249 985,95	21 026,30	15%
DEXAMETHASONI PHOSPHAS	2019	27	548	38,98823529	546,69	38,85	
	2020	67	2068	82,83888889	1 931,44	77,16	
	2021	50	2462	260,8606061	1 838,77	195,06	
	2022	41	1494	76,27920228	1 083,77	55,64	
	2023	58	3588	174	2 614,53	128,19	115%
DOCETAXELUM	2019	176	55302,5584	1243,785899	40 261,73	1 085,86	
	2020	184	50334,5788	1250,902014	41 993,40	1 163,67	
	2021	212	68298,24	1275,19384	57 822,70	1 033,65	
	2022	261	83884,6846	1285,966487	68 151,37	1 048,32	
	2023	257	84122,03	1162,016931	67 205,80	932,93	46%
EPIRUBICINI HYDROCHLORIDUM	2019	85	18388,7671	1021,703823	28 503,15	1 549,69	
	2020	54	10963,5626	810,788219	18 374,99	1 348,72	
	2021	31	7890,2	882,6590476	16 585,03	1 795,73	
	2022	36	8310,85	850,4513986	15 769,65	1 627,58	
	2023	25	5961,15	1020,546818	10 499,21	2 037,54	-71%
FLUOROURACILUM	2019	382	5566198,67	55123,36136	76 857,06	731,53	
	2020	415	5191432,79	45511,12374	72 024,91	605,59	
	2021	411	6419097,813	51983,63455	89 486,48	711,70	
	2022	476	7716888,65	59225,90005	107 062,57	802,69	
	2023	471	8037571,99	68831,85275	111 812,75	960,67	23%
IRINOTECANI HYDROCHLORIDUM TRIHYDRICUM	2019	91	92626,2324	3681,969579	33 143,41	1 621,68	
	2020	109	112794,878	3444,153764	44 763,18	1 551,54	
	2021	99	112316,0018	4164,372556	39 899,95	1 592,53	
	2022	111	135592,3982	4410,899199	43 975,62	1 371,79	
	2023	71	84849,939	2249,008448	21 894,52	573,53	-22%
OXALIPLATINUM	2019	365	215850,689	2415,262343	79 333,11	961,59	
	2020	340	152719,023	1830,336205	71 895,69	910,83	
	2021	405	231793	2129,135583	105 116,32	1 021,11	
	2022	482	286436,389	2310,60006	107 929,13	916,22	
	2023	525	323796,375	2745,732574	115 407,12	1 158,82	44%
OXALIPLATINUM - INJ. - 100 MG.	2019	bd	bd	bd	bd	bd	
	2020	48	981,0769	64,46727017	65 634,05	4 312,86	
	2021	3	8,8644	6,095	593,03	407,76	
	2022	bd	bd	bd	bd	bd	

	2023	bd	bd	bd	bd	bd	#ARG!
PACLITAXELUM	2019	43	36150,333	2670,418795	14 938,81	1 139,57	
	2020	76	57556,9011	1879,279672	24 783,73	717,35	
	2021	71	48633,9999	2226,244168	21 457,02	878,99	
	2022	54	36150,093	1996,273188	14 102,31	688,97	
	2023	97	67735,657	2510,034386	26 916,37	1 032,54	126%
PEGFILGRASTIMUM	2019	66	1179	36,23809524	381 366,58	11 309,47	
	2020	73	1014	42,29104478	164 526,85	5 666,36	
	2021	144	2616	80,94210526	107 316,82	3 317,76	
	2022	170	3592	69,18285714	129 846,39	2 513,09	
	2023	201	4062	73,75944524	198 408,42	3 449,58	205%
TRASTUZUMABUM - INJ. 1 MG	2019	bd	bd	bd	bd	bd	
	2020	202	504021,2623	2495,154764	2 414 039,92	11 950,69	
	2021	187	526892,8952	2817,609065	1 491 005,35	7 973,29	
	2022	221	682100,4075	3086,427183	1 352 599,90	6 120,36	
	2023	104	107352,4734	1032,235321	180 958,92	1 739,99	nd
TRASTUZUMABUM - P - POZAJELITOWO (PARENTERAL) - 1 MG	2023	15	30029,6976	5135,532933	87 237,28	14 332,04	-
RAMUCIRUMABUM - P - POZAJELITOWO (PARENTERAL) - 1 MG	2022	21	19446	926	272 724,15	12 986,86	-
	2023	341	1192884,066	3498,193743	16 685 342,23	48 930,62	-
NIVOLUMABUM - INJ. 1 MG	2023	122	88480,9979	725,2540811	3 385 422,32	27749,36	
TRIFLURIDINUM, TIPIRACILUM - P.O. 1 MG	2023	53	153389,57	2894,14283	741 883,85	13 997,81	-

Podsumowując wskazane dane (głównie dot. diagnostyki/hospitalizacji) należy podkreślić, że program lekowy B58 (dane dotyczące diagnostyki/monitorowania) do listopada 2022 dotyczył trastuzumabu u chorych z zaawansowanym nowotworem żołądka z ekspresją HER2+, od listopada 2022 program rozbudowano o niwolumab stosowany u chorych z nowotworem przełyku oraz ramucyrumab w skojarzeniu z paklitakselem w drugiej linii leczenia. Następnie program zmodyfikowano, przenosząc trastuzumab do katalogu chemioterapii (05.2023) oraz wprowadzając w programie lekowym niwolumab (09.2023) w pierwszej linii choroby zaawansowanej. Dlatego dynamika zmian i przepływy pacjentów nie dotyczy jednolitej populacji chorych (w szczególności trastuzumabem leczeni są chorzy z ekspresją HER2+, natomiast niwolumabem - z ekspresją PD-L1).

Analiza zgromadzonych danych wykazała, iż w ramach terapii stosowany jest docetaksel, który należy, podobnie jak paklitaksel, do grupy taksanów. Na podstawie badania Park 2006 przyjęto, iż populacja stosująca docetaksel może być tożsamą, u której możliwe byłoby stosowanie paklitakselu w pierwszej linii terapii. W związku z powyższym w analizie liczby chorych oraz ocenie dynamiki przeanalizowano dodatkowo, jaka część chorych stosuje docetaksel w pierwszej linii terapii. Zestawienie wraz z określeniem dynamiki przedstawiono w tabeli poniżej.

Schemat (pierwsze 5 liter substancji czynnej)	Liczba unikalnych identyfikatorów
ACIDU+DOCET+FLUOR+ONDAN+OXALI	55
ACIDU+DOCET+FLUOR+ONDAN+OXALI+PEGFI	34
ACIDU+DOCET+FLUOR+OXALI	15
ACIDU+DOCET+FLUOR+OXALI+PEGFI	1
CALCI+DOCET+FLUOR+ONDAN+OXALI	32
CALCI+DOCET+FLUOR+ONDAN+OXALI+PEGFI	1
CALCI+DOCET+FLUOR+OXALI	4
CALCI+DOCET+ONDAN+OXALI	1
DOCET+FLUOR+ONDAN+OXALI	6
DOCET+FLUOR+ONDAN+OXALI+PEGFI	2
DOCET+FLUOR+OXALI	2
DOCET+FLUOR+OXALI+PEGFI	1
DOCET+GEMCI+ONDAN	1
DOCET+IRINO+ONDAN	1
DOCET+ONDAN	5

\*wartości nie sumują się – część chorych raportowanych jest w kilku wyszczególnieniach

Zgodnie z przytoczonymi danymi można szacować, że u ok. 90 chorych występuje możliwość zamiany docetakselu na paklitaksel. Założenie to uwzględniono w dalszych obliczeniach w wariantcie prawdopodobnym.

### Dynamika populacji

Na podstawie zgromadzonych danych przeprowadzono prognozowanie populacji w horyzoncie 3-letnim, tj. na lata 2025-2027.

#### Wielkość populacji chorych na zaawansowanego raka żołądka

W poniższej tabeli przedstawiono dane dot. świadczeń pierwszorazowych w latach 2015-2023 zrealizowane u pacjentów z rozpoznaniem głównym ICD-10 C16 raportowanych w zakresie onkologii-świadczenia pierwszorazowe.

Rok	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022	2023
WP1 PORADA POCZĄTKOWA - ŚWIADCZENIA PIERWSZORAZOWE	822	982	1007	916	1035	894	872	980	1037

Ze względu na bardzo słabe dopasowanie prognozy metodą ETS ( $R^2$  wynoszący między 0,11-0,18, w zależności od metody parametryzacji) przyjęto ekstrapolację określoną o średnią dynamikę r/r z pominięciem lat 2020-2022, w których występowały ograniczenia związane z pandemią COVID-19<sup>3</sup>. W okresie tym zaimputowano dane oszacowane na podstawie średniej dynamiki za lata 2015-2019. Powyższa imputacja skutkuje oszacowaniem średniej rocznej dynamiki wynoszącej 3,55% rocznie.

Tabela 21. Wielkość populacji z imputacją danych w okresie 2020-2022 oraz prognoza na lata 2025-2027

Rok	2020	2021	2022	2023	2024	2025	2026	2027
Populacja	1102	1174	1250	1037	1074	1112	1151	1192
Dynamika r/r	1,064734	1,065336	1,064736	0,8296	1,03568	1,035382	1,035072	1,035621

#### Populacja docelowa

Na podstawie ww. oszacowań oraz danych NFZ stwierdzono, że aktywne leczenie stosowane jest u ok. 66% chorych (suma chorych stosujących kapecytabinę i fluoroacyl w stosunku do liczby diagnozowanych w roku 2023), w tym w roku 2023 do terapii pierwszej linii włączono ok. 120 chorych (spełniających kryteria terapii niwolumabem).

W przypadku wariantu głównego przyjęto, że terapie zawierające paklitaksel przejmują ok. 25% populacji leczonych schematami niezawierającymi trastuzumabu (chorzy z ekspresją HER2+ nie są przejmowani).

W ramach scenariusza wrażliwości przyjęto wariant maksymalny przejścia 50% liczby chorych rozpoczynających terapię paklitakselem

W przypadku oszacowań dodatkowych, tj. przechodzenia ze stosowania docetakselu na paklitaksel przyjęto, że w wariantcie nowym połowa (45) chorych rozpoczynać będzie terapię trwającą 6 mies. Dawkowanie docetakselu przyjęto na 75 mg/m<sup>2</sup> (jako uśrednienie dla danych wskazanych w NCCN 2024, miesięcznie 190 mg+ cisplatyna jak w schemacie PCis\_200, tj. 75 mg/m<sup>2</sup>).

Poniżej zestawiono wielkość populacji docelowej uwzględnionej w oszacowaniach.

Tabela 22. Zestawienie populacji docelowej uwzględnionej w oszacowaniach wpływu ma budżet (oszacowania Agencji)

Wariant	2025	2026	2027
Podstawowy	124	129	133
Maksymalny	249	258	267
Zamiana DOC na PAC	45	47	49

## 7.2. Oszacowanie wydatków płatnika publicznego

### Kosztocłonność schematów terapeutycznych

W poniższych tabelach przedstawiono kosztocłonność analizowanych schematów stosowanych w leczeniu zaawansowanego raka żołądka.

<sup>3</sup> [https://www.who.int/health-topics/coronavirus#tab=tab\\_1](https://www.who.int/health-topics/coronavirus#tab=tab_1) [dostęp: 31.01.2025 r.]

Tabela 23. Zużycie substancji w poszczególnych schematach (opracowanie Agencji na podstawie wytycznych NCCN 2024)

	Linia	Paklitaksel mg/m2	karboplatyna (AUC)	fluoroacyl - wlew mg/m2	fluoroacyl - bolus mg/m2	kapecytabina mg/m2	oksaliplatyna mg/m2	leukoworyna mg/m2	cisplatyna mg/m2	irynotekan (mg/m2)	Trastuzumab - podtrzymanie mg/kg	Trastuzumab - inicjacja mg/kg	
<b>HER2+</b>													
FOxT+FOL	1st_line			1200	400			85	400			4	6
FOxT+FOL_2	1st_line			2600				85	200			4	6
COxT	1st_line					925		130				6	8
COxT_2	1st_line					625		85				6	8
FCisT+FOL	1st_line			800						80		6	8
FCisT+FOL_2	1st_line			2000					200	50		4	6
CCisT	1st_line					1000				80		6	8
<b>HER2-</b>													
FOx+FOL	1st_line			1200	400			85	400				
FOx+FOL_2	1st_line			2600				85	200				
Cox	1st_line					925		130					
COx_2	1st_line					625		85					
FCis+FOL	1st_line			800						80			
FCis+FOL_2	1st_line			2000					200	50			
CCis	1st_line					1000				80			
<b>Other</b>													
FOLFIRI	1st_line			1200	400				400		180		
PCar	1st_line	200	5										
PCis_200	1st_line	167,5								75			
PCis_90	1st_line	90								50			
P_250	1st_line	192,5											
P_80	1st_line	80											

Tabela 24. Liczba podań dożylnych w horyzoncie miesięcznym (opracowanie Agencji na podstawie wytycznych NCCN 2024)

	Linia	Paklitaksel mg/m2	karboplatyna (AUC)	fluoroacyl - wlew mg/m2	fluoroacyl - bolus mg/m2	kapecytabina mg/m2	oksaliplatyna mg/m2	leukoworyna mg/m2	cisplatyna mg/m2	irynotekan (mg/m2)	Trastuzumab - podtrzymanie mg/kg	Trastuzumab - inicjacja mg/kg	Czas trwania cyklu (dni)
<b>HER2+</b>													
FOxT+FOL	1st_line			4,32142857	2,1607143		2,160714286	2,160714286			2,160714286		1 14
FOxT+FOL_2	1st_line			2,16071429			2,160714286	2,160714286			2,160714286		1 14
COxT	1st_line					0	1,44047619				1,44047619		1 21
COxT_2	1st_line					0	1,44047619				1,44047619		1 21
FCisT+FOL	1st_line			4,32142857					1,080357143		1,44047619		1 28
FCisT+FOL_2	1st_line			2,16071429				2,160714286	2,160714286		2,160714286		1 14
CCisT	1st_line					0			1,44047619		1,44047619		1 21
<b>HER2-</b>													
FOx+FOL	1st_line			4,32142857	2,1607143		2,160714286	2,160714286					14
FOx+FOL_2	1st_line			2,16071429			2,160714286	2,160714286					14
Cox	1st_line					0	1,44047619						21
COx_2	1st_line					0	1,44047619						21
FCis+FOL	1st_line			4,32142857					1,080357143				28
FCis+FOL_2	1st_line			2,16071429				2,160714286	2,160714286				14
CCis	1st_line					0			1,44047619				21
<b>Other</b>													
FOLFIRI	1st_line			4,32142857	2,1607143			2,160714286		2,16071429			14
PCar	1st_line	1,44047619	1,44047619										21
PCis_200	1st_line	1,44047619							1,44047619				21
PCis_90	1st_line	2,160714286							2,160714286				14
P_250	1st_line	1,44047619											21
P_80	1st_line	1,080357143											28

Tabela 25. Koszt chemioterapii z zastosowaniem wyszczególnionych schematów - horyzont miesięczny [w zł] (oszacowania Agencji)

	Paklitaksel mg/m2	karboplatyna (AUC)	fluoroacyl - wlew mg/m2	fluoroacyl l - bolus mg/m2	kapecytabina a mg/m2	oksaliplatyna a mg/m2	leukoworyn a mg/m2	cisplatyna mg/m2	irynotekan (mg/m2)	Trastuzuma b mg/kg	suma schemat farmakoterapii	Suma koszt podania	Koszt monitorowania	Suma ogólna
<b>HER2+</b>														
FOX+FOL	-	-	117,44	19,57	-	141,94	256,90	-	-	1 990,80	2 526,65	4 260,45	239,30	7 026,41
FOX+FOL_2	-	-	127,23	-	-	141,94	128,45	-	-	1 990,80	2 388,42	2 130,23	239,30	4 757,95
COxT	-	-	-	-	60,87	144,72	-	-	-	1 990,80	2 196,39	1 420,15	239,30	3 855,84
COxT_2	-	-	-	-	41,13	94,63	-	-	-	1 990,80	2 126,55	1 420,15	239,30	3 786,00
FCisT+FOL	-	-	78,30	-	-	-	-	91,83	-	1 990,80	2 160,92	4 260,45	239,30	6 660,68
FCisT+FOL_2	-	-	97,87	-	-	-	128,45	114,79	-	1 990,80	2 331,90	2 130,23	239,30	4 701,44
CCisT	-	-	-	-	65,80	-	-	122,44	-	1 990,80	2 179,04	1 420,15	239,30	3 838,49
<b>HER2-</b>														
FOX+FOL	-	-	117,44	19,57	-	141,94	256,90	-	-	-	535,86	4 260,45	239,30	5 035,61
FOX+FOL_2	-	-	127,23	-	-	141,94	128,45	-	-	-	397,62	2 130,23	239,30	2 767,15
COx	-	-	-	-	60,87	144,72	-	-	-	-	205,59	1 420,15	239,30	1 865,04
COx_2	-	-	-	-	41,13	94,63	-	-	-	-	135,75	1 420,15	239,30	1 795,21
FCis+FOL	-	-	78,30	-	-	-	-	91,83	-	-	170,13	4 260,45	239,30	4 669,89
FCis+FOL_2	-	-	97,87	-	-	-	128,45	114,79	-	-	341,11	2 130,23	239,30	2 710,64
CCis	-	-	-	-	65,80	-	-	122,44	-	-	188,24	1 420,15	239,30	1 847,70
<b>Other</b>														
FOLFIRI	-	-	117,44	19,57	-	-	256,90	-	158,84	-	552,76	4 260,45	239,30	5 052,51
PCar	198,84	171,48	-	-	-	-	-	-	-	-	370,32	1 420,15	239,30	2 029,77
PCis_200	166,53	-	-	-	-	-	-	114,79	-	-	281,32	1 420,15	239,30	1 940,77
PCis_90	134,22	-	-	-	-	-	-	114,79	-	-	249,01	2 130,23	239,30	2 618,54
P_250	191,38	-	-	-	-	-	-	-	-	-	191,38	1 420,15	239,30	1 850,84
P_80	59,65	-	-	-	-	-	-	-	-	-	59,65	1 065,11	239,30	1 364,07

Tabela 26. Koszt chemioterapii z zastosowaniem wyszczególnionych schematów - horyzont roczny [w zł] (oszacowania Agencji)

	Paklitaksel mg/m2	karboplatyna (AUC)	fluoroacyl - wlew mg/m2	fluoroacyl - bolus mg/m2	kapecytabina mg/m2	oksaliplatyna mg/m2	leukoworyn mg/m2	cisplatyna mg/m2	irynotekan (mg/m2)	Trastuzumab mg/kg	suma schemat farmakoterapii	Suma koszt podania	Koszt monitorowania	Suma ogólna
<b>HER2+</b>														
FOX+FOL	-	-	1 409,33	234,89	-	1 703,30	3 082,76	-	-	19 774,35	26 204,63	51 125,44	2 871,65	80 201,72
FOX+FOL_2	-	-	1 526,77	-	-	1 703,30	1 541,38	-	-	19 774,35	24 545,81	25 562,72	2 871,65	52 980,17
COxT	-	-	-	-	730,38	1 736,70	-	-	-	19 774,35	22 241,43	17 041,81	2 871,65	42 154,89
COxT_2	-	-	-	-	493,50	1 135,53	-	-	-	19 774,35	21 403,39	17 041,81	2 871,65	41 316,85
FCisT+FOL	-	-	939,55	-	-	-	-	1 101,98	-	19 774,35	21 815,89	51 125,44	2 871,65	75 812,98
FCisT+FOL_2	-	-	1 174,44	-	-	-	1 541,38	1 377,48	-	19 774,35	23 867,65	25 562,72	2 871,65	52 302,02
CCisT	-	-	-	-	789,60	-	-	1 469,31	-	19 774,35	22 033,27	17 041,81	2 871,65	41 946,73
<b>HER2-</b>														
FOX+FOL	-	-	1 409,33	234,89	-	1 703,30	3 082,76	-	-	-	6 430,28	51 125,44	2 871,65	60 427,37
FOX+FOL_2	-	-	1 526,77	-	-	1 703,30	1 541,38	-	-	-	4 771,45	25 562,72	2 871,65	33 205,82
COx	-	-	-	-	730,38	1 736,70	-	-	-	-	2 467,08	17 041,81	2 871,65	22 380,54
COx_2	-	-	-	-	493,50	1 135,53	-	-	-	-	1 629,03	17 041,81	2 871,65	21 542,49
FCis+FOL	-	-	939,55	-	-	-	-	1 101,98	-	-	2 041,54	51 125,44	2 871,65	56 038,62
FCis+FOL_2	-	-	1 174,44	-	-	-	1 541,38	1 377,48	-	-	4 093,30	25 562,72	2 871,65	32 527,67
CCis	-	-	-	-	789,60	-	-	1 469,31	-	-	2 258,91	17 041,81	2 871,65	22 172,37
<b>Other</b>														
FOLFIRI	-	-	1 409,33	234,89	-	-	3 082,76	-	1 906,08	-	6 633,06	51 125,44	2 871,65	60 630,15
PCar	2 386,09	2 057,71	-	-	-	-	-	-	-	-	4 443,80	17 041,81	2 871,65	24 357,26
PCis_200	1 998,35	-	-	-	-	-	-	1 377,48	-	-	3 375,83	17 041,81	2 871,65	23 289,29
PCis_90	1 610,61	-	-	-	-	-	-	1 377,48	-	-	2 988,09	25 562,72	2 871,65	31 422,46
P_250	2 296,62	-	-	-	-	-	-	-	-	-	2 296,62	17 041,81	2 871,65	22 210,08
P_80	715,83	-	-	-	-	-	-	-	-	-	715,83	12 781,36	2 871,65	16 368,84



Tabela 27. Koszt chemioterapii z zastosowaniem wyszczególnionych schematów - TTD (HER2+ 6,7 mies., HER2-/other 5,5 mies.) [w zł] (opracowanie Agencji)

	Paklitaksel mg/m2	karboplatyna (AUC)	fluoroacyl - wlew mg/m2	fluoroacyl - bolus mg/m2	kapecytabina mg/m2	oksaliplatyna mg/m2	leukoworyna mg/m2	cisplatyna mg/m2	irynotekan (mg/m2)	Trastuzumab mg/kg	suma schemat farmakoterapii	Suma koszt podania	Koszt monitorowania	Suma ogólna
<b>HER2+</b>														
FOxT+FOL	-	-	786,88	131,15	-	951,01	1 721,21	-	-	11 205,91	14 796,15	28 545,04	1 603,34	44 944,52
FOxT+FOL_2	-	-	852,45	-	-	951,01	860,60	-	-	11 205,91	13 869,97	14 272,52	1 603,34	29 745,83
COxT	-	-	-	-	407,80	969,66	-	-	-	11 205,91	12 583,36	9 515,01	1 603,34	23 701,71
COxT_2	-	-	-	-	275,54	634,01	-	-	-	11 205,91	12 115,46	9 515,01	1 603,34	23 233,81
FCisT+FOL	-	-	524,58	-	-	-	-	615,27	-	11 205,91	12 345,77	28 545,04	1 603,34	42 494,14
FCisT+FOL_2	-	-	655,73	-	-	-	860,60	769,09	-	11 205,91	13 491,34	14 272,52	1 603,34	29 367,19
CCisT	-	-	-	-	440,86	-	-	820,36	-	11 205,91	12 467,14	9 515,01	1 603,34	23 585,49
<b>HER2-</b>														
FOx+FOL	-	-	645,94	107,66	-	780,68	1 412,93	-	-	-	2 947,21	23 432,49	1 316,17	27 695,88
FOx+FOL_2	-	-	699,77	-	-	780,68	706,47	-	-	-	2 186,92	11 716,25	1 316,17	15 219,33
COx	-	-	-	-	334,76	795,99	-	-	-	-	1 130,74	7 810,83	1 316,17	10 257,75
COx_2	-	-	-	-	226,19	520,45	-	-	-	-	746,64	7 810,83	1 316,17	9 873,64
FCis+FOL	-	-	430,63	-	-	-	-	505,08	-	-	935,70	23 432,49	1 316,17	25 684,37
FCis+FOL_2	-	-	538,29	-	-	-	706,47	631,34	-	-	1 876,10	11 716,25	1 316,17	14 908,51
CCis	-	-	-	-	361,90	-	-	673,43	-	-	1 035,33	7 810,83	1 316,17	10 162,34
<b>Other</b>														
FOLFIRI	-	-	645,94	107,66	-	-	1 412,93	-	873,62	-	3 040,15	23 432,49	1 316,17	27 788,82
PCar	1 093,63	943,12	-	-	-	-	-	-	-	-	2 036,74	7 810,83	1 316,17	11 163,75
PCis_200	915,91	-	-	-	-	-	-	631,34	-	-	1 547,26	7 810,83	1 316,17	10 674,26
PCis_90	738,20	-	-	-	-	-	-	631,34	-	-	1 369,54	11 716,25	1 316,17	14 401,96
P_250	1 052,62	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1 052,62	7 810,83	1 316,17	10 179,62
P_80	328,09	-	-	-	-	-	-	-	-	-	328,09	5 858,12	1 316,17	7 502,38

**Wpływ na budżet płatnika**

W wariantach podstawowym oraz maksymalnym otrzymano wartości inkrementalne (przyjęto wartość średnią kosztu farmakoterapii stanowiącej bieżącą praktykę) przedstawione w niniejszej tabeli. Koszty przedstawiono z założeniem, że chorzy leczeni są przez 12 mies.

**Tabela 28. Oszacowanie wpływu na budżet – analiza podstawowa (obliczenia Agencji)**

Wyszczególnienie	2025	2026	2027
<b>Scenariusz podstawowy</b>			
<b>Wariant aktualny</b>			
Farmakoterapia	470 032,18 zł	488 985,09 zł	504 147,42 zł
W tym paklitaksel	0	0	0
Koszt podania	3 962 221,49 zł	4 121 988,48 zł	4 249 802,08 zł
monitorowanie	356 084,35 zł	370 442,59 zł	381 929,18 zł
suma	4 788 338,02 zł	4 981 416,17 zł	5 135 878,69 zł
<b>Wariant nowy</b>			
Farmakoterapia	342 740,18 zł	356 560,35 zł	367 616,48 zł
W tym paklitaksel	223 386,12 zł	232 393,63 zł	239 599,63 zł
Koszt podania	2 218 844,03 zł	2 308 313,55 zł	2 379 889,17 zł
monitorowanie	356 084,35 zł	370 442,59 zł	381 929,18 zł
suma	2 917 668,57 zł	3 035 316,49 zł	3 129 434,83 zł
<b>Wartość inkrementalna</b>			
Farmakoterapia	-127 292,00 zł	-132 424,74 zł	-136 530,94 zł
W tym paklitaksel	223 386,12 zł	232 393,63 zł	239 599,63 zł
Koszt podania	-1 743 377,46 zł	-1 813 674,93 zł	-1 869 912,92 zł
monitorowanie	- zł	- zł	- zł
suma	-1 870 669,46 zł	-1 946 099,68 zł	-2 006 443,85 zł
<b>Scenariusz maksymalny</b>			
<b>Wariant aktualny</b>			
Farmakoterapia	943 854,95 zł	977 970,18 zł	1 012 085,42 zł
W tym paklitaksel	0 zł	0 zł	0 zł
Koszt podania	7 956 396,38 zł	8 243 976,97 zł	8 531 557,56 zł
monitorowanie	715 040,35 zł	740 885,18 zł	766 730,02 zł
suma	9 615 291,68 zł	9 962 832,34 zł	10 310 373,00 zł
<b>Wariant nowy</b>			
Farmakoterapia	688 244,40 zł	713 120,70 zł	737 997,00 zł
W tym paklitaksel	448 573,75 zł	464 787,26 zł	481 000,76 zł
Koszt podania	4 455 581,97 zł	4 616 627,10 zł	4 777 672,23 zł
monitorowanie	715 040,35 zł	740 885,18 zł	766 730,02 zł
suma	5 858 866,72 zł	6 070 632,99 zł	6 282 399,25 zł
<b>Wartość inkrementalna</b>			
Farmakoterapia	-255 610,55 zł	-264 849,49 zł	-274 088,42 zł
W tym paklitaksel	448 573,75 zł	464 787,26 zł	481 000,76 zł
Koszt podania	-3 500 814,41 zł	-3 627 349,87 zł	-3 753 885,33 zł
monitorowanie	- zł	- zł	- zł
suma	-3 756 424,96 zł	-3 892 199,35 zł	-4 027 973,75 zł

W wariantach, w którym następuje zastąpienie docetakselu paklitakselem (przyjęto wartość średnią kosztu farmakoterapii paklitakselem w analizowanych schematach) otrzymano wartości inkrementalne przedstawione w tabeli poniżej.

**Tabela 29. Oszacowanie wpływu na budżet - zastąpienie docetakselu paklitakselem (obliczenia Agencji)**

Wyszczególnienie	2025	2026	2027
<b>Wariant aktualny</b>			
Farmakoterapia	84 670,63 zł	88 433,77 zł	92 196,91 zł
W tym paklitaksel	0	0	0
Koszt podania	402 612,83 zł	420 506,73 zł	438 400,64 zł
monitorowanie	64 612,08 zł	67 483,73 zł	70 355,38 zł
suma	551 895,54 zł	576 424,23 zł	600 952,92 zł
<b>Wariant nowy</b>			
Farmakoterapia	62 190,76 zł	64 954,79 zł	67 718,83 zł

W tym paklitaksel	40 533,77 zł	42 335,27 zł	44 136,77 zł
Koszt podania	402 612,83 zł	420 506,73 zł	438 400,64 zł
monitorowanie	64 612,08 zł	67 483,73 zł	70 355,38 zł
suma	<b>529 415,67 zł</b>	<b>552 945,25 zł</b>	<b>576 474,84 zł</b>
<b>Wartość inkrementalna</b>			
Farmakoterapia	-22 479,87 zł	-23 478,98 zł	-24 478,08 zł
W tym paklitaksel	40 533,77 zł	42 335,27 zł	44 136,77 zł
Koszt podania	- zł	- zł	- zł
monitorowanie	- zł	- zł	- zł
suma	<b>-22 479,87 zł</b>	<b>-23 478,98 zł</b>	<b>-24 478,08 zł</b>

Zgodnie z przedstawionymi oszacowaniami dla wariantu podstawowego analizy zastąpienie aktualnej techniki schematami zawierającymi paklitaksel będzie wiązać się z wygenerowaniem oszczędności w wysokości do 2 mln zł w wariantcie podstawowym oraz do 4 mln w wariantcie maksymalnym.

W przypadku zastępowania docetakselu paklitakselem wygenerowane zostaną oszczędności w wysokości ok. 20 tys. zł rocznie.

### 7.3. Podsumowanie analizy

W ramach przeprowadzonej analizy przedstawiono prognozę skutków finansowych wprowadzenia rozwiązań proponowanych w zleceniu MZ.

W ramach analizy podstawowej przyjęto, że liczba chorych będzie wynosiła ok. 125 pacjentów rocznie (w wariantcie maksymalnym ok. 250 chorych). W przypadku populacji aktualnie stosującej docetaksel przyjęto zamianę leczenia u ok. 45 chorych.

Zgodnie z przeprowadzonymi oszacowaniami:

- Zastąpienie aktualnej praktyki medycznej schematami zawierającymi paklitaksel będzie wiązało się z obniżeniem kosztów stosowania chemioterapii o ok. 1,8-2 mln zł rocznie w horyzoncie analizy (w wariantcie maksymalnym 4 mln zł).
- Zamiana docetakselu na paklitaksel przy zdefiniowanej populacji ok. 45-50 chorych będzie wiązać się z wygenerowaniem oszczędności wynoszących ok. 20-25 tys. zł rocznie.

Należy równocześnie podkreślić, iż oszacowania te nie uwzględniają powiększenia populacji docelowej, a wyłącznie przeniesienia wewnątrz aktualnie rozpoznawanej liczby chorych. Możliwe jest wystąpienie zjawiska rozszerzenia populacji docelowej, która wcześniej miała przeciwwskazania do stosowania jakiegokolwiek terapii refundowanej.

Należy równocześnie podkreślić, że głównym czynnikiem determinującym koszt chemioterapii, szczególnie w populacji chorych bez ekspresji HER2 (stosowanie trastuzumabu) oraz PD-L1 (stosowanie niwolumabu) są nie substancje czynne a metoda podania leku oraz zarządzanie powikłaniami chemioterapii.

## 8. Źródła

Badania	
<b>Kim 2019</b>	Kim C., Chon H.J., Kim J.H., Jung M., Nam C.M., Kim H.S., Kang B., Chung H.C., i Rha S.Y. Randomised phase II trial comparing four front-line doublets in Asian patients with metastatic gastric cancer. <i>European Journal of Cancer</i> 112 (2019) 20-28 <a href="https://doi.org/10.1016/j.ejca.2018.11.029">https://doi.org/10.1016/j.ejca.2018.11.029</a> .
<b>Li 2011</b>	Li, XD, H Shen, JT Jiang, HZ Zhang, X Zheng, YQ Shu, i CP Wu. Paclitaxel based vs oxaliplatin based regimens for advanced gastric cancer. <i>World J Gastroenterol</i> 2011 February 28; 17(8): 1082-1087. <a href="https://doi.org/10.3748/wjg.v17.i8.1082">https://doi.org/10.3748/wjg.v17.i8.1082</a> .
<b>Lu 2018</b>	Lu, Z, X Zhang, W Liu, T Liu, B Hu, W Li, Q Fan, i in. A multicenter, randomized trial comparing efficacy and safety of paclitaxel/capecitabine and cisplatin/capecitabine in advanced gastric cancer. <i>Gastric Cancer</i> (2018) 21:782–791. <a href="https://doi.org/10.1007/s10120-018-0809-y">https://doi.org/10.1007/s10120-018-0809-y</a> .
<b>Nakajima 2020</b>	Nakajima TE, Yamaguchi K i in. Randomized phase II/III study of 5-fluorouracil/l-leucovorin versus 5-fluorouracil/l-leucovorin plus paclitaxel administered to patients with severe peritoneal metastases of gastric cancer (JCOG1108/WJOG7312G). <i>Gastric Cancer</i> (2020) 23:677–688. <a href="https://doi.org/10.1007/s10120-020-01043-x">https://doi.org/10.1007/s10120-020-01043-x</a>
<b>Park 2006</b>	Park, SH, WK Lee, M Chung, Y Lee, SH Han, SM Bang, EK Cho, DB Shin, i JH Lee. Paclitaxel versus docetaxel for advanced gastric cancer: a randomized phase II trial in combination with infusional 5-fluorouracil. <i>Anti-Cancer Drugs</i> 2006, 17:225–229. <a href="https://doi.org/10.1097/00001813-200602000-00015">https://doi.org/10.1097/00001813-200602000-00015</a> .
<b>Xie 2019</b>	Xie H., Lu Q., Wang H., Zhu X., i Guan Z. Two postoperative chemotherapies for gastric cancer: FOLFOX4 vs. TPF. <i>Oncology Letters</i> 17, nr 1 (2019): 933 – 936. <a href="https://doi.org/10.3892/ol.2018.9695">https://doi.org/10.3892/ol.2018.9695</a> .
<b>Zhao 2022</b>	Zhao S, Su L, Chen Y, Li X, Lin P, Chen W, Fang W, Zhu J, Li H, Ren L, Liu J, Hong Y, Lin S, Fan N and Lin R (2022) Phase 2 randomized controlled trial of intravenous or intraperitoneal paclitaxel plus mFOLFOX6 vs. mFOLFOX6 as first-line treatment of advanced gastric cancer. <i>Front. Oncol.</i> 12:850242. <a href="https://doi.org/10.3389/fonc.2022.850242">https://doi.org/10.3389/fonc.2022.850242</a> .
Rekomendacje kliniczne	
<b>ASCO 2023</b>	Shah MS, Kennedy EB i in. Immunotherapy and Targeted Therapy for Advanced Gastroesophageal Cancer: ASCO Guideline. <i>J Clin Oncol</i> 2023, 41:1470-1491. DOI <a href="https://doi.org/10.1200/JCO.22.02331">https://doi.org/10.1200/JCO.22.02331</a>
<b>ESMO 2022</b>	Lordick F, Carneiro F i in. Gastric cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. <i>Ann Oncol.</i> 2022 Oct;33(10):1005-1020. DOI <a href="https://doi.org/10.1016/j.annonc.2022.07.004">https://doi.org/10.1016/j.annonc.2022.07.004</a>
<b>NCCN 2024</b>	NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®). Gastric Cancer. Version 5.2024 — December 20, 2024 <a href="https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/gastric.pdf">https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/gastric.pdf</a> [dostęp: 13.01.2025]
<b>PGBnRŻ 2022</b>	Richter P, Wallner G i in. Polski konsensus diagnostyki i leczenia raka żołądka – aktualizacja 2022. <i>NOWOTWORY 2022</i> , tom 7, nr 5, 381–388.
<b>PTOK 2015</b>	Polkowski W, Łacko A i in. Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych 2021 rok. <i>Nowotwory żołądka</i> . <a href="http://onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/zalecenia_PTOK_tom1_04_Nowotwory_ukladu_pokarmowego_20151202.pdf">http://onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/zalecenia_PTOK_tom1_04_Nowotwory_ukladu_pokarmowego_20151202.pdf</a> [dostęp: 13.01.2025]
Pozostałe publikacje	
<b>119/2024/DGL</b>	ZARZĄDZENIE NR 10/2024/DGL PREZESA NARODOWEGO FUNDUSZU ZDROWIA z dnia 26 stycznia 2024 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapia, tekst ujednoczony 119/2024/DGL z dnia 16.12.2024 r.)
<b>mp.pl Interna – Mały podręcznik</b>	Wysocki PT, Januszewicz W i in. <i>Interna – Mały podręcznik. Rak żołądka</i> . <a href="https://www.mp.pl/interna/chapter/B16.II.4.8">https://www.mp.pl/interna/chapter/B16.II.4.8</a> . [dostęp: 13.01.2025]
<b>Komunikat DGL</b>	Komunikat dotyczący średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii za okres od stycznia 2018 r. do października 2024 r. z dnia 30.12.2024 r. <a href="https://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komunikat-dgl,8717.html">https://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komunikat-dgl,8717.html</a> [dostęp: 25.01.2025 r.]
<b>Tetzlaff 2008</b>	Tetzlaff, E. D., Cheng, J. D., & Ajani, J. A. (2008). Review of docetaxel in the treatment of gastric cancer. <i>Therapeutics and clinical risk management</i> , 4(5), 999–1007. <a href="https://doi.org/10.2147/tcrm.s3226">https://doi.org/10.2147/tcrm.s3226</a>
<b>ToGA (Bang 2010)</b>	Bang YJ, van Cutsem E, Feyereislova A, Chung HC, Shen L, et al. Trastuzumab in combination with chemotherapy versus chemotherapy alone for treatment of HER2-positive advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (ToGA): a phase 3, open-label, randomised controlled trial. <i>The Lancet</i> . 2010;376:687-97

## 9. Załączniki

### Załącznik 1. Strategie wyszukiwanie publikacji do analizy klinicznej

Tabela 30. Strategia wyszukiwania w bazie MEDLINE (via PubMed) – data wyszukiwania: 17.01.2025 r.

#	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	Search: paclitaxel[Title]	17 649
#2	Search: "paclitaxel"[MeSH Terms]	32 377
#3	Search: #1 or #2	34 851
#5	Search: "Stomach Neoplasms"[Mesh] Sort by: Most Recent	116 634
#6	Search: gastric[Title] OR stomach[Title] OR gastro-oesophageal[Title] OR gastroesophageal[Title]	227 832
#7	Search: #5 or #6	255 492
#8	Search: advanced[Title/Abstract]	630 101
#10	Search: first or "first-line" or prior or untreated or previously or naïve or primary or front or frontline	7 858 659
#11	Search: #3 and #7 and #8 and #10	414
#12	Search: random*[Title/Abstract]	1 592 982
#13	Search: #11 and #12	89
#14	Search: #3 and #7 and #8 and #10 Filters: Randomized Controlled Trial	63
#15	Search: #13 or #14	92
#16	Search: #13 or #14 Filters: English	90
#17	Search: #13 or #14 Filters: English, Polish	90

Tabela 31. Strategia wyszukiwania w bazie EMBASE (via Ovid) – data wyszukiwania: 17.01.2025 r.

#	Kwerenda	Liczba rekordów
1	paclitaxel.ti.	26 089
2	exp paclitaxel/	144 912
3	1 or 2	145 587
4	exp stomach cancer/	155 856
5	(gastric or stomach or gastro-oesophageal or gastroesophageal).ti.	221 027
6	4 or 5	284 165
7	advanced.ab,kf,kw,ti.	890 600
8	(first or "first-line" or prior or untreated or previously or naïve or primary or front or frontline).af.	9 594 315
9	"random*".ab,kf,kw,ti.	2 095 571
10	3 and 6 and 7 and 8 and 9	385
11	3 and 6 and 7 and 8	1 589
12	limit 11 to randomized controlled trial	209
13	10 or 12	395
14	limit 13 to ((english or polish) and (article or article in press))	139

Tabela 32. Strategia wyszukiwania w bazie The Cochrane Library (CENTRAL) – data wyszukiwania: 17.01.2025 r.

#	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	(paclitaxel):ti (Word variations have been searched)	6 658
#2	MeSH descriptor: [Paclitaxel] explode all trees	5 214
#3	#1 or #2	9 066
#4	MeSH descriptor: [Stomach Neoplasms] explode all trees	4 168
#5	(gastric OR stomach OR gastro-oesophageal OR gastroesophageal):ti (Word variations have been searched)	19 375
#6	#4 or #5	20 301
#7	(advanced):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	91 721
#8	(first or "first-line" or prior or untreated or previously or naïve or primary or front or frontline) (Word variations have been searched)	1 021 284
#9	(random*):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	1 403 006
#10	#3 and #6 and #7 and #8 and #9	205

## Załącznik 2. Schemat selekcji badań PRISMA

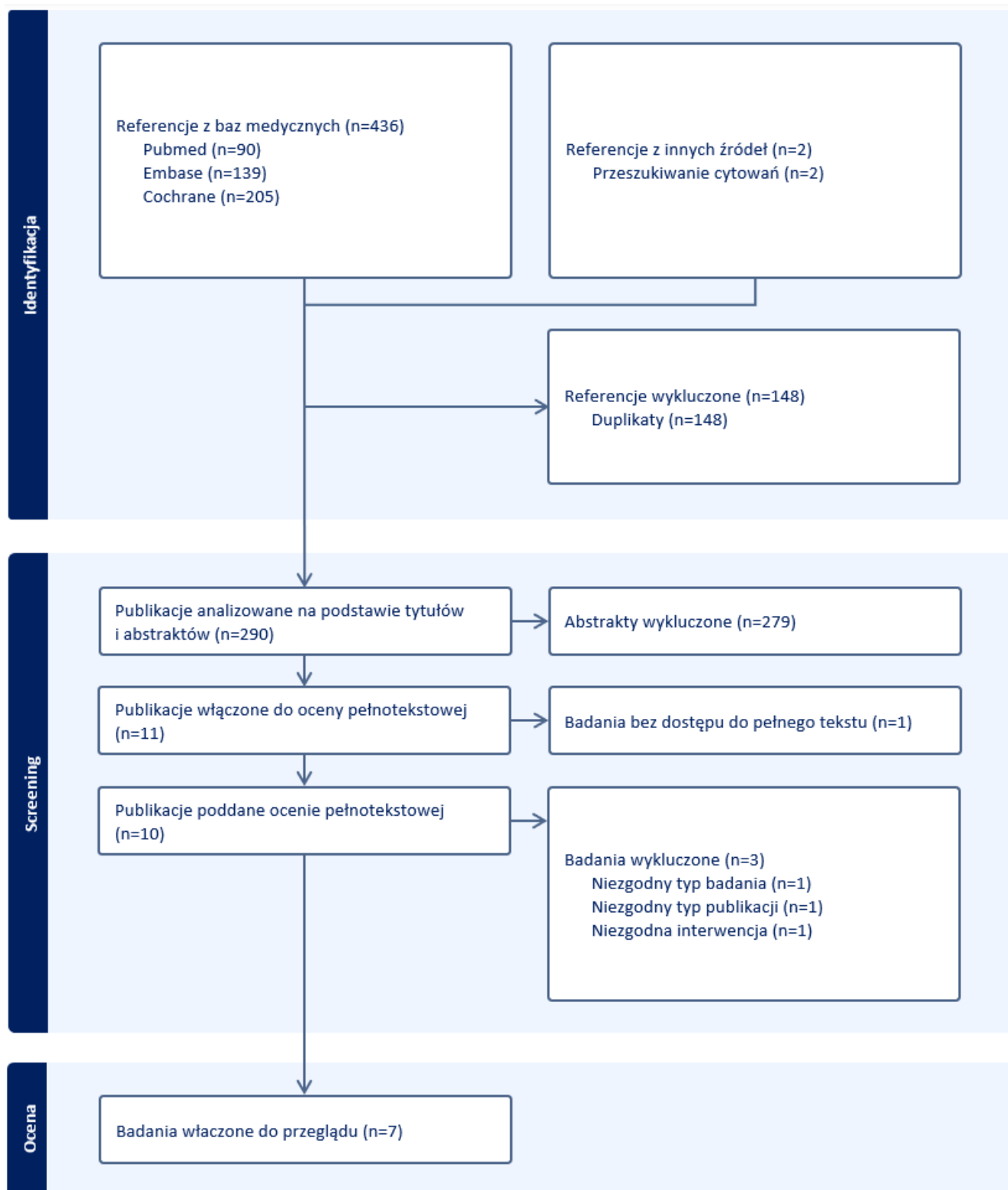


Tabela 33. Lista odrzuconych publikacji pełnotekstowych

Lp.	Publikacja	Powód odrzucenia
1	Arai H, Inoue E, Yamaguchi K, Boku N, Hara H, Nishina T, Tsuda M, Shitara K, Shinozaki K, Nakamura S, Hyodo I, Muro K, Sasako M, Terashima M, Nakajima TE. Clinical implications of using both fluoropyrimidine and paclitaxel in patients with severe peritoneal metastasis of gastric cancer: A post hoc study of JCOG1108/WJOG7312G. Cancer Med. 2021 Nov;10(21):7673-7682. doi: 10.1002/cam4.4303. Epub 2021 Oct 16.	Niegodny typ badania: badanie post-hoc

2	Nishikawa, K; Morita, S; Matsui, T; Kobayashi, M; Takeuchi, Y; Takahashi, I; Sato, S; Miyashita, Y; Tsuburaya, A; Sakamoto, J; et al. A randomized phase-II trial comparing sequential and concurrent paclitaxel with oral or parenteral fluorinated pyrimidines for advanced or metastatic gastric cancer. <i>Gastric Cancer</i> 2012; 15( 4): 363-369, DOI: 10.1007/s10120-011-0124-3	Nie zgodna interwencja: paklitaksel podawany w każdej grupie
3	Yamaguchi, K; Nakajima, TE; Boku, N; Hyodo, I; Mizusawa, J; Hara, H; Nishina, T; Sakamoto, T; Shitara, K; Shinozaki, K; et al. Randomized phase II/III study of 5-fluorouracil/l-leucovorin versus 5-fluorouracil/l-leucovorin plus paclitaxel in gastric cancer with severe peritoneal metastasis (JCOG1108/WJOG7312G). <i>Journal of Clinical Oncology</i> , 2019, Volume 37, Number 4_suppl, DOI: 10.1200/JCO.2019.37.4_suppl.80	Nie zgodny typ publikacji: badanie JCOG1108/WJOG7312G opublikowane w postaci abstraktu, pełny tekst tego badania uwzględniono w przeglądzie jako referencja Nakajima 2020

Tabela 34. Lista odrzuconych publikacji ze względu na brak dostępu do pełnego tekstu

Lp.	Publikacja
1	Noronha V; Patil VM; Menon N; Joshi A; Shah MJ; Singh A; Goud S; Shah S; More S; Nawale K; Nakti D; Yadav A; Jogdhankar S; Kaushal RK; Tiwari VK; Niyogi D; Purandare N; Janu A; Chakrabarty N; Mahajan A; Tibdewal A; Agarwal J; Pawar A; Chowdhury OR; Sharma V; Kapu V; Trikha M; Kumar SV; Kolkur M; Bhagyavant P; Peelay Z; Khedkar R; Jain M; Badwe RA; Prabhash K. Phase III randomized trial comparing neoadjuvant paclitaxel plus platinum with 5-fluorouracil plus platinum in esophageal or gastroesophageal junction squamous cell carcinoma. <i>J Natl Cancer Inst Jan</i> 2025;117(1):58-75 DOI: 10.1093/jnci/djae214